LIGANDOS DE CEREBLON Y COMPUESTOS BIFUNCIONALES QUE COMPRENDEN EL MISMO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente descripción reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/452,972, presentada el 31 de enero de 2017, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

[0002] La solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/230,354, presentada el 5 de agosto de 2016 publicada como la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2017/0065719; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/801,243, presentada el 1 de noviembre de 2017; 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; la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/829,541, presentada el 1 de diciembre de 2017; la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/881,318, presentada el 26 de enero de 2018; 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, se incorporan en la presente descripción como referencias en su totalidad. Además, todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencias en la presente descripción en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0003] La descripción proporciona compuestos basados en imida, que incluye los compuestos bifuncionales que comprenden los mismos, y métodos asociados de uso. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que se degradan y/o se inhiben de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente descripción.

Antecedentes de la Invención

[0004] 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.

[0005] Una ligasa E3 con potencial terapéutico es el supresor tumoral von Hippel-Lindau (VHL). VHL comprende la subunidad de reconocimiento de sustrato/complejo de ligasa E3 VCB, que incluye las elonginas B y C, y un complejo que incluye Cullin-2 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. Generamos los primeros ligandos de molécula pequeña de Von Hippel Lindau (VHL) para la subunidad de reconocimiento de sustrato de la ligasa E3, VCB, una diana importante en cáncer, anemia crónica e isquemia, y obtuvimos estructuras cristalinas que confirman que el compuesto imita el modo de unión del factor de transcripción HIF-1α, el sustrato principal de VHL.

[0006] 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.

[0007] 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 Lu y otros, Science 343, 305 (2014) y Krönke y otros Science 343, 301 (2014).

[0008] 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.

[0009] BRD4 ha captado una atención considerable tanto del sector académico como de la industria farmacéutica debido a su gran potencial como una diana novedosa en entornos de múltiples enfermedades, particularmente en cáncer. BRD4 pertenece a la familia del bromodominio y dominio extra-terminal (BET), que se caracteriza por dos bromodominios (dominio BD) en el extremo N-terminal y un dominio extraterminal (dominio ET) en el extremo C-terminal (J. Shi, y otros, *Molecular cell*, 54 (2014) 728-736 y A.C. Belkina, y otros, *Nat. Rev. Cancer*, 12 (2012) 465-477). Los dos dominios BD reconocen e interactúan con los residuos de lisina acetilada en la cola N-terminal de la proteína histona; el dominio ET aún no

está completamente caracterizado, y se considera en gran medida que cumple una función de andamiaje en el reclutamiento de diversos reguladores transcripcionales. Por lo tanto, BRD4 juega un papel clave en la regulación de la expresión génica mediante el reclutamiento de moduladores de transcripción relevantes a loci genómicos específicos. Numerosos estudios han establecido que BRD4 se localiza preferencialmente en regiones de super potenciadores, que a menudo residen en dirección 5' de oncogenes importantes, tales como c-MYC, Bcl-xL y BCL-6, y juegan un papel clave en la regulación de sus expresiones (J. Loven y otros *Cell*, 153 (2013) 320-334 y B. Chapuy, y otros, *Cancer Cell*, 24 (2013) 777-790.). Debido a su papel fundamental en la modulación de la expresión de oncogenes esenciales, BRD4 emerge como una diana terapéutica prometedora en múltiples tipos de cáncer, que incluyen el carcinoma de línea media, AML, MM, BL y cáncer de próstata (J. Loven, y otros, *Cell*, 153 (2013) 320-334; J. Zuber, y otros, *Nature*, 478 (2011) 524-528; J.E. Delmore, y otros, *Cell*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, y otros, *PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; A. Wyce, y otros, *Oncotarget*, 4 (2013) 2419-2429; I.A. Asangani, y otros, *Nature*, 510 (2014) 278-282; y C.A. French, y otros, *Oncogene*, 27 (2008) 2237-2242). La alta ocupación distintiva de BRD4 de loci genómicos proximales a oncogenes específicos proporciona una ventana terapéutica potencial que permitirá el direccionamiento específico de las células tumorales al tiempo que se preservan los tejidos normales. Particularmente, BRD4 puede servir como una estrategia alternativa de direccionamiento a c-MYC, que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la mayoría de los cánceres humanos, pero ha permanecido inaccesible a los fármacos (JE Delmore, y otros, *Cell*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, y otros, *PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; M.G. Baratta, y otros, *PNAS*, 112 (2015) 232-237; y M. Gabay, y otros, *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2014) 4:a014241).

[0010] El desarrollo de moléculas pequeñas inhibidores de BRD4, tal como JQ1, iBET y OTX15, ha demostrado un potencial terapéutico prometedor en modelos preclínicos de varios tipos de cáncer, que incluyen BL (J. Loven, y otros, *Cell*, 153 (2013) 320-334; B. Chapuy, y otros, *Cancer Cell*, 24 (2013) 777-790; J.E. Delmore, y otros, *Cell*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, y otros, *PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; I.A. Asangani, y otros, *Nature*, 510 (2014) 278-282; M.G. Baratta, y otros, *PNAS*, 112 (2015) 232-237; M. Boi, y otros, *Clin. Cancer Res.*, (2015) 21(7):1628-38; y A. Puissant, y otros, *Cancer discovery*, 3 (2013) 308-323). De hecho, los inhibidores de BRD4 han mostrado diversas actividades antitumorales con buena tolerabilidad en diferentes modelos de tumores de ratón y, como era de esperar, la alta sensibilidad a los inhibidores de BRD4 tales como JQ1, se ha asociado con un alto nivel de c-MYC y N-MYC en diferentes tipos de tumor, que incluyen BL dirigido por c-MYC. Casi todos

los casos de BL contienen translocación del gen c-myc que lo coloca bajo el control de un súper potenciador localizado en dirección 5' de IgH, por lo tanto se genera un nivel anormalmente alto de la expresión de c-MYC, desarrollo y mantenimiento tumoral (K. Klapproth, y otros, *British journal of haematology*, 149 (2010) 484-497).

[0011] Actualmente, cuatro inhibidores de Bromodominio BET se encuentran en un ensayo clínico de fase I enfocados principalmente en carcinoma de línea media y malignidades hematológicas (CPI-0610, NCT01949883; GSK525762, NCT01587703; OTX015, NCT01713582; TEN-010, NCT01987362). Los estudios preclínicos con inhibidores de BRD4 demuestran su valor en la supresión de c-MYC y de la proliferación en líneas celulares BL, aunque con valores de IC_{50} a menudo en el intervalo de 100 nM a 1 uM (JA Mertz, y otros, *PNAS*, 108 (2011) 16669-16674 y M. Ceribelli, y otros, *PNAS*, 111 (2014) 11365-11370). Por lo tanto, a pesar del progreso rápido de los inhibidores de BRD4, el efecto de la inhibición de BRD4 ha sido alentador, pero menos que ideal, ya que el efecto es principalmente citostático y requiere una concentración relativamente alta de los inhibidores.

[0012] Existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos efectivos para la enfermedad, especialmente las hiperplasias y los cánceres, tales como el mieloma múltiple. Sin embargo, los efectos inespecíficos y la incapacidad para dirigirse y modular determinadas clases de proteínas, tales como los factores de transcripción, permanecen como obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerígenos eficaces. Como tal, los agentes terapéuticos de moléculas pequeñas que aprovechan o potencian la especificidad del sustrato de cereblon y, al mismo tiempo, son "regulables" de manera que una amplia gama de clases de proteínas pueden ser dirigidas y moduladas con especificidad sería muy útil como terapéutico.

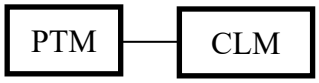
BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0013] 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, que luego son degradados y/o inhibidos de 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 métodos para usar una cantidad eficaz de los compuestos como se describe en el presente documento para el tratamiento o mejora de una enfermedad, tal como cáncer, por ejemplo, mieloma múltiple.

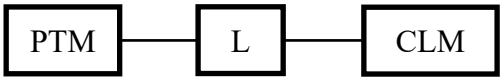
[0014] Como tal, en un aspecto, la descripción proporciona compuestos novedosos basados en imida como se describe en la presente descripción.

[0015] En un aspecto adicional, la descripción proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden una porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 (es decir, un ligando para un grupo de la Ligasa de Ubiquitina E3 o "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 coloque en la proximidad de la ligasa de ubiquitina para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína. En una modalidad preferida, la ULM es una porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblon (es decir, una "CLM"). Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



[0016] Las posiciones respectivas de las porciones PTM y CLM, así como también su número como se ilustra en la presente descripción, se proporcionan solo 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.

[0017] 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 proteína/polipéptido, L es un enlazador, y CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon.

[0018] En determinadas modalidades preferidas, la Ligasa de Ubiquitina E3 es cereblon. Como tal, en determinadas modalidades adicionales, la CLM del compuesto bifuncional comprende químicos tales como porciones derivadas de imida, amida, tioamida, tioimida. En modalidades adicionales, la CLM comprende un grupo ftalimido o un análogo o derivado de este. Aún en modalidades adicionales, la CLM comprende un grupo ftalimido-glutarimida o

un análogo o derivado de este. Aún en otras modalidades, la CLM comprende un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida y análogos o derivados de estos.

[0019] En ciertas modalidades, los compuestos, como se describe en la presente descripción, comprenden múltiples CLM, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos o una de sus combinaciones.

[0020] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, la ULM (modulador de ligasa de ubiquitinación) puede ser 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 a la ligasa de ubiquitina E3 (MLM) del homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2), o una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP (es decir, una "ILM"). En cualquier aspecto o modalidades descritas en la presente descripción, el compuesto bifuncional incluye al menos una porción de unión a ligasa E3 adicional seleccionado del grupo que consiste en VLM, VLM', CLM, CLM', MLM, MLM', ILM, ILM', o una combinación de estos. Por ejemplo, puede haber al menos 1, 2, 3, 4 o 5 porciones de unión adicionales a la ligasa E3.

[0021] 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. 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 CLM y una PTM, preferentemente unidas a través de una porción de enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde la CLM se une a la PTM y en donde la CLM reconoce una proteína de la vía de ubiquitina (por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, preferentemente una ligasa de ubiquitina E3 tal como, por ejemplo, cereblon) y la PTM reconoce la proteína diana de manera que la degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la proteína diana se ubique en la proximidad de la ligasa de ubiquitina, lo que resulta en degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y en 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.

[0022] En un aspecto adicional, la descripción proporciona un método para evaluar (es decir, para determinar y/o medir) la afinidad de unión de una CLM. En determinadas modalidades, el método comprende proporcionar un agente de prueba o compuesto de interés, por ejemplo, un agente o compuesto que tiene una porción imida, por ejemplo, un grupo ftalimido, grupo ftalimido-glutarimida, talidomida derivatizada, lenalidomida derivatizada o pomalidomida derivatizada, y comparar la afinidad de unión a cereblon y/o la actividad inhibitoria del agente o compuesto de prueba en comparación con un agente o compuesto conocido que se une y/o inhibe la actividad de cereblon.

[0023] 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.

[0024] 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.

[0025] 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 invención pueden utilizarse en numerosas combinaciones, todas las cuales están expresamente contempladas por la presente descripción. Estas ventajas, objetos, y modalidades adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. Las publicaciones y otros materiales usados en la presente descripción para esclarecer los antecedentes de la invención, y en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica, se incorporan como referencias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS.

[0026] 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 invención. Las figuras son solo con el propósito de ilustrar una modalidad de la invención y no para interpretarse como limitantes de la invención. Los objetos, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras acompañantes que muestran modalidades ilustrativas de la invención, en las que:

[0027] **Figura 1A y 1B**. Ilustración del principio general para la función PROTAC. (**A**) 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. (**B**) 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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0028] 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.

[0029] Actualmente se describen composiciones y métodos que se relacionan con el descubrimiento, sorprendente e inesperado, de que una proteína Ligasa de Ubiquitina E3, por ejemplo, cereblon, ubiquitina a una proteína diana una vez que esta y la proteína diana se colocan en proximidad mediante una construcción bifuncional o quimérica 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, 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.

[0030] 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.

[0031] 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 invención. La terminología usada en la descripción es solo para describir modalidades particulares y no pretende limitar la invención.

[0032] 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 invención. Dentro de la invención se abarca, además, los límites más altos y más bajo de esos intervalos más pequeños que 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 invención.

[0033] Los siguientes términos se usan para describir la presente invención. 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 la descripción de la presente invención.

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] 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."

[0037] 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.

[0038] 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.

[0039] 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.

[0040] 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.

[0041] 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.

[0042] 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.

[0043] 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, cereblon es una proteína ligasa de ubiquitina E3 que sola o en combinación con una enzima que conjuga a la ubiquitina E2 causa la unión de la ubiquitina a una lisina sobre una proteína diana, y posteriormente direcciona al sustrato proteico específico para la degradación por el proteosoma. Por lo tanto, la ligasa de ubiquitina E3 sola o en complejo con una enzima que conjuga a la ubiquitina E2 es responsable de la transferencia de ubiquitina a las proteínas que constituyen sus diana. En general, la ligasa de ubiquitina está implicada en la poliubiquitinación, de manera que una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda, etcétera. La poliubiquitinación marca a las proteínas para la degradación por el proteosoma. Sin embargo, hay algunos eventos de ubiquitinación que se limitan a la monoubiquitinación, en la que la ligasa de ubiquitina solo agrega una única ubiquitina a una molécula sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no se dirigen al proteosoma para la degradación, sino que, en su lugar pueden alterarse en su localización o función celular, por ejemplo, mediante la unión de otras proteínas que tienen dominios capaces de unirse a la ubiquitina. Para complicar aún más las cosas, diferentes lisinas

sobre la ubiquitina pueden ser dianas para una E3 para hacer cadenas. La lisina más común es Lys48 sobre la cadena de la ubiquitina. Esta es la lisina que se usa para hacer poliubiquitinas, que es reconocida por el proteosoma.

[0044] 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.

[0045] 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

[0046] 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 cereblon ("CLM"). En una modalidad, el CLM se une a un enlazador químico (L) de acuerdo con la estructura:

(I) L-CLM

en donde L es un grupo enlazador químico y CLM es una porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblon. 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.

[0047] Los términos ULM y CLM se usan en su sentido inclusivo a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM incluye todas las ULM, que incluyen las que se unen a cereblon (es decir, las CLM). Además, el término CLM incluye todas las porciones posibles de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3.

[0048] En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos PROTAC bifuncionales o multifuncionales útiles para regular la actividad de las proteínas mediante la inducción de la degradación de una proteína diana. En determinadas modalidades, el compuesto comprende una CLM unida, por ejemplo, unida covalentemente, directamente o indirectamente, a una porción que se une a una proteína diana (es decir, una porción de direccionamiento a proteína o "PTM"). En determinadas modalidades, la CLM y la PTM se unen o acoplan a través de un enlazador químico (L). La CLM reconoce la ligasa de ubiquitina E3 cereblon y la PTM reconoce una proteína diana, y la interacción de las respectivas porciones con sus diana 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:

(II) PTM-CLM

[0049] En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende, además, un enlazador químico ("L"). Por ejemplo, el compuesto bifuncional puede representarse como:

(III) PTM-L-CLM

en donde PTM es una porción de direccionamiento a proteína/polipéptido, L es un enlazador y CLM es una porción de unión a la ligasa E3 cereblon.

[0050] En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción comprenden múltiples PTM (dirigidas a las mismas o a diferentes proteínas diana), múltiples CLM, una o más ULM (es decir, porciones que se unen específicamente a otra Ligasa de Ubiquitina E3, por ejemplo, VHL) o una combinación de estos. En cualquiera de los aspectos de las modalidades descritas en la presente descripción, las PTM, CLM y ULM 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.

[0051] En otra modalidad, la descripción proporciona un compuesto que comprende una pluralidad de CLM unidas directamente o mediante una porción de enlazador químico (L). Por ejemplo, un compuesto que tiene dos CLM puede representarse como:

(IV) CLM-CLM o

(V) CLM-L-CLM

[0052] En determinadas modalidades, donde el compuesto comprende múltiples CLM, las CLM son idénticas. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM comprende, además, al menos una PTM unida a una CLM directamente o mediante un enlazador químico (L) o ambos. En determinadas modalidades adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM 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.

[0053] En modalidades adicionales, la descripción proporciona un compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes unidas directamente o mediante un enlazador químico (L) o ambos. Por ejemplo, dicho compuesto que tiene dos CLM diferentes se puede representar como:

(VI) CLM-CLM' o

(VII) CLM-L-CLM'

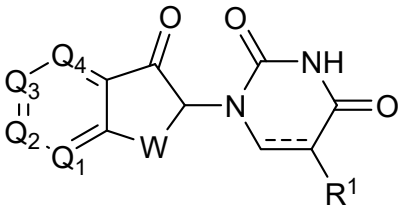
en donde CLM' indica una porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblon que es estructuralmente diferente de CLM. En determinadas modalidades, el compuesto puede comprender una pluralidad de CLM y/o una pluralidad de CLM. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes, una pluralidad de CLM, y/o una pluralidad de CLM' comprende, además, al menos una PTM unida a una CLM o una CLM' 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 CLM 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 PTM en sí mismo es una ULM o CLM (o ULM' o CLM').

[0054] En una modalidad preferida, la CLM comprende una porción que es un ligando de la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblon (CRBN). En determinadas modalidades, la CLM comprende un quimiotipo de la clase de moléculas "imida". En determinadas modalidades adicionales, la CLM comprende un grupo ftalimido o un análogo o derivado de este. Aún en modalidades adicionales, la CLM comprende un grupo ftalimido-glutarimida o un análogo o derivado de este. Aún en otras modalidades, la CLM comprende un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida y análogos o derivados de estos.

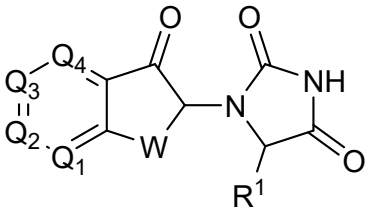
[0055] En modalidades adicionales, la descripción proporciona los compuestos como se describen en la presente descripción que incluyen sus enantiómeros, diastereómeros, solvatos y polimorfos, que incluyen las formas de sal aceptables farmacéuticamente de estos, por ejemplo, las formas de sal ácida y básica.

[0056] **Compuestos ilustrativos de Unión y/o Inhibición de Cereblon**

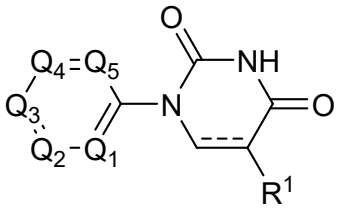
[0057] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos útiles para unir y/o inhibir la porción de unión a la Ligasa de Ubiquitina E3 cereblon. En determinadas modalidades, el compuesto tiene una estructura química que incluye al menos uno de (por ejemplo, el compuesto tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en):



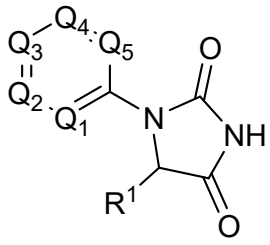
(a)



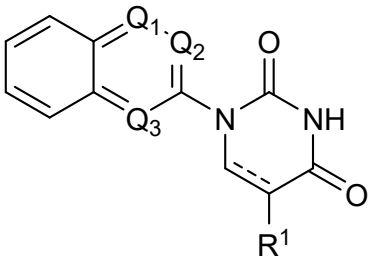
(b)



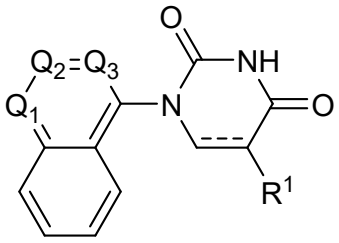
(c)



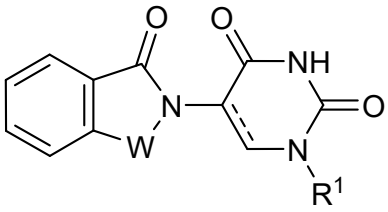
(d)



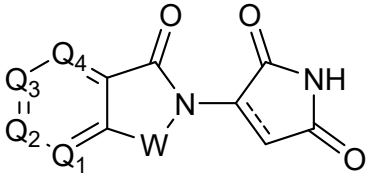
(e)



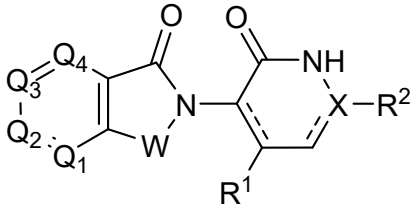
(f)



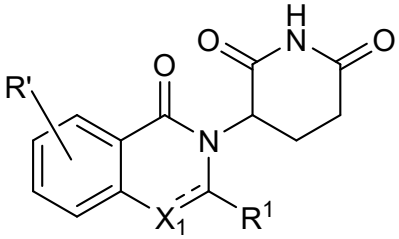
(g)



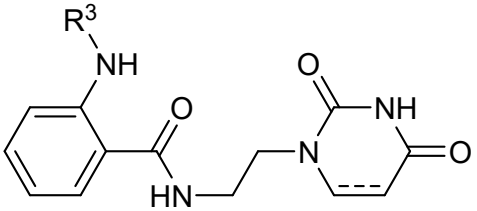
(h)



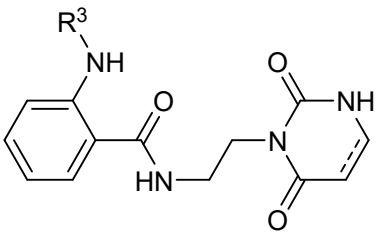
(i)



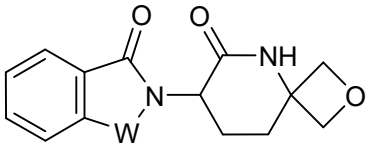
(j)



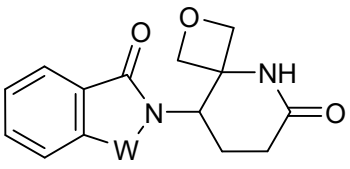
(k)



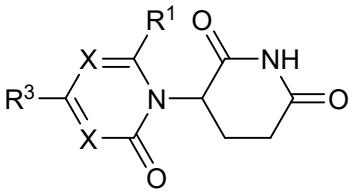
(l)



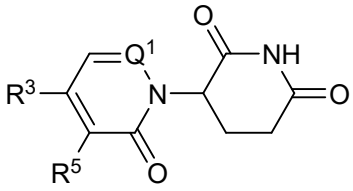
(m)



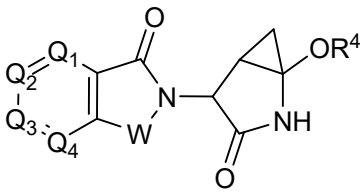
(n)



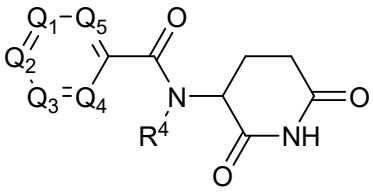
(o)



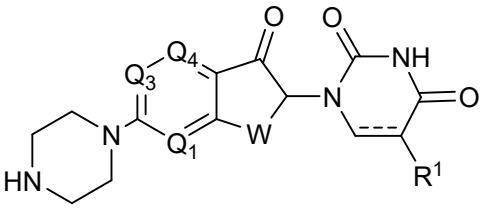
(p)



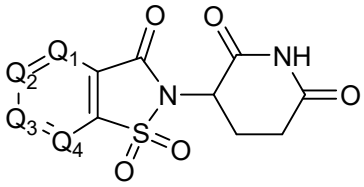
(q)



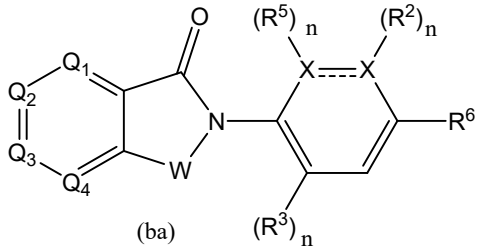
(r)



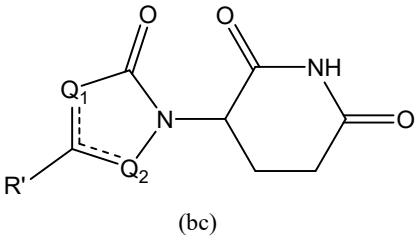
(s)



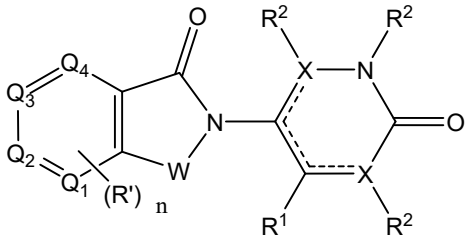
(t)



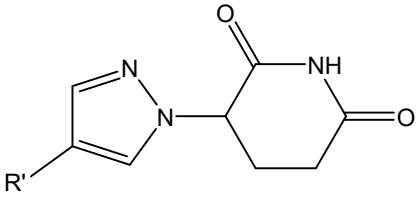
(ba)



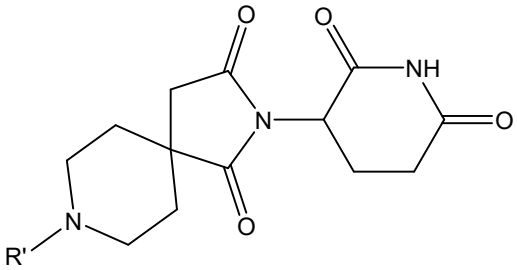
(bc)



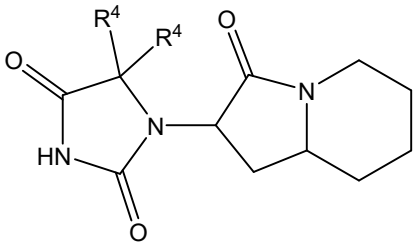
(bb)



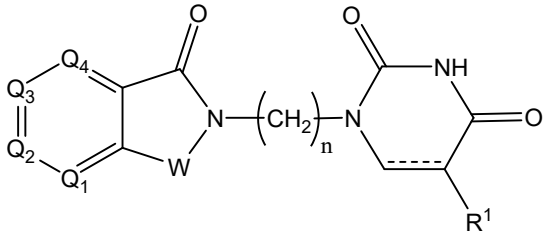
(bd)



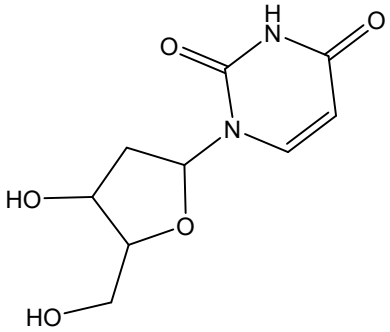
(be)



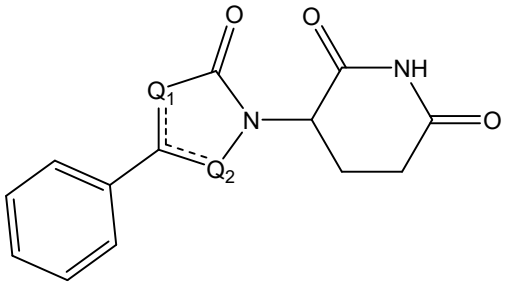
(bf)

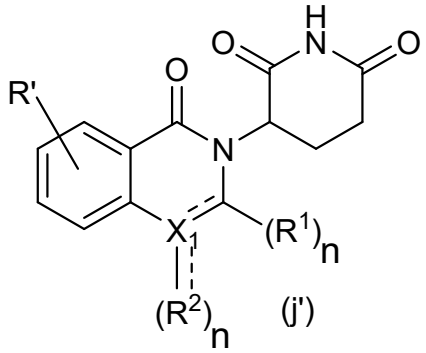


(bg)



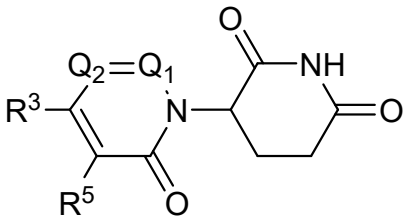
(bh)



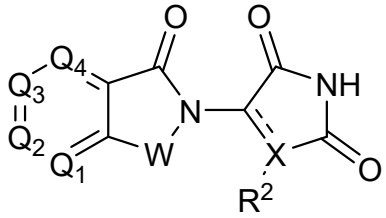


(j')

,



(p')



(h')

en donde:

W 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 representan cada uno independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, C=O;

R^2 se selecciona del grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de ausente, H, alquilo (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halógeno, C(=O)R'; CN, OH, CF_3

X es C, CH, C=O, o N;

X_1 es C=O, N, CH, o CH_2;

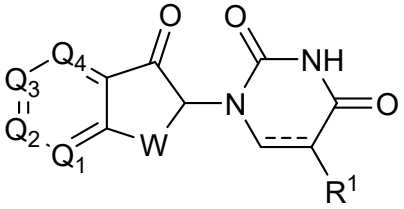
R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4; y

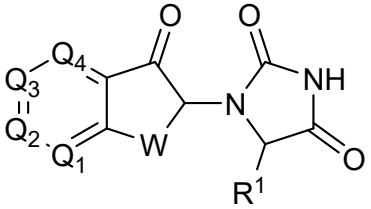
⁄⁄ es un enlace simple o doble.

[0058] **CLM ilustrativas**

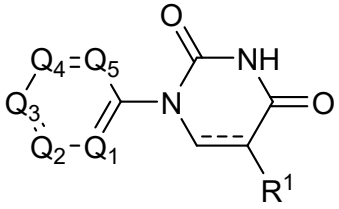
[0059] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



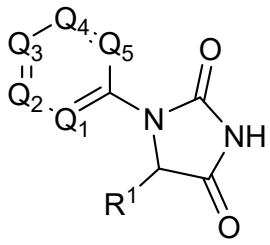
(a)



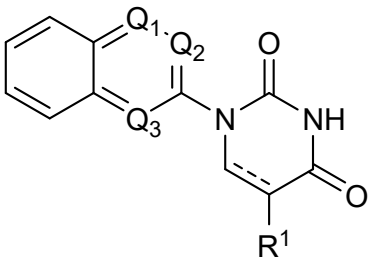
(b)



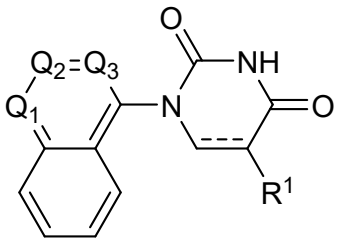
(c)



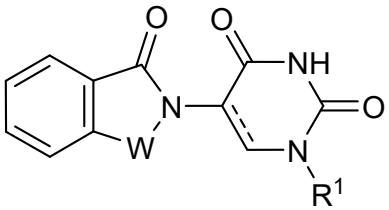
(d)



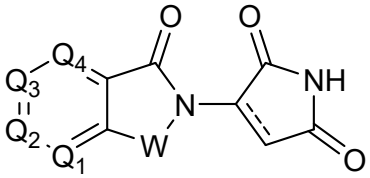
(e)



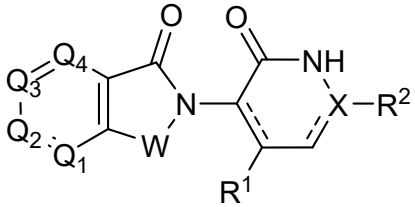
(f)



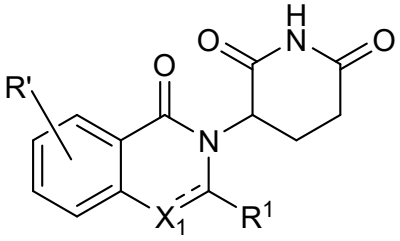
(g)



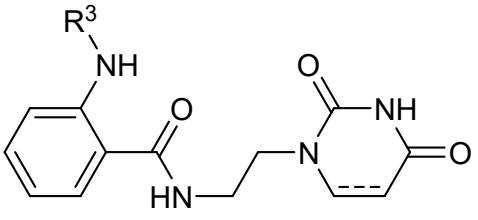
(h)



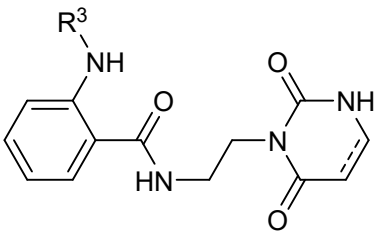
(i)



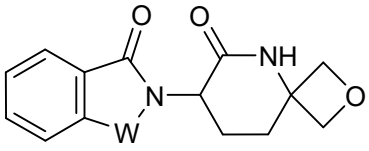
(j)



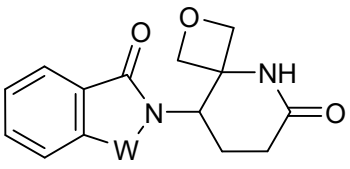
(k)



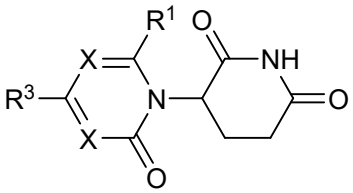
(l)



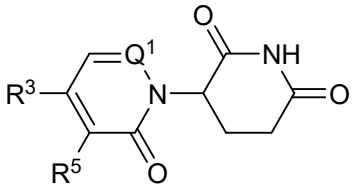
(m)



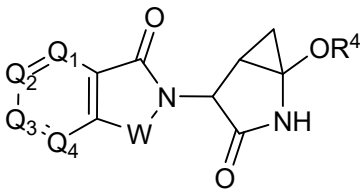
(n)



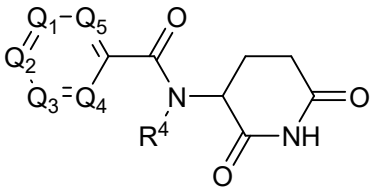
(o)



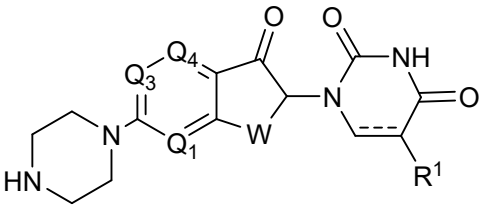
(p)



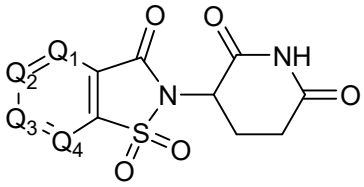
(q)



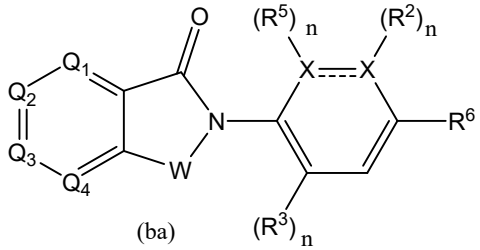
(r)



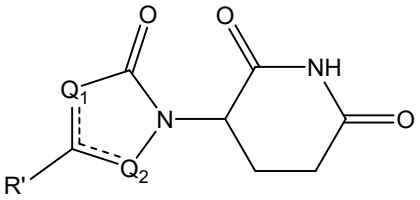
(s)



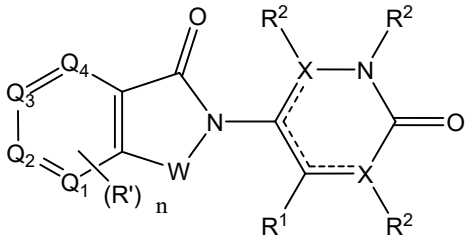
(t)



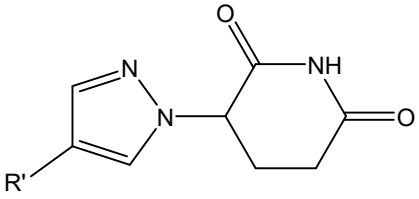
(ba)



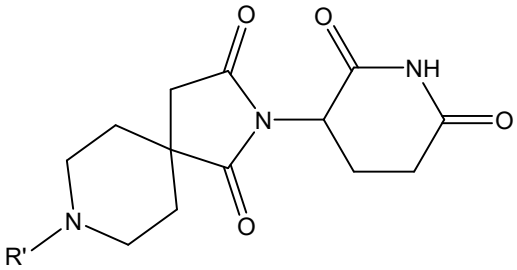
(bc)



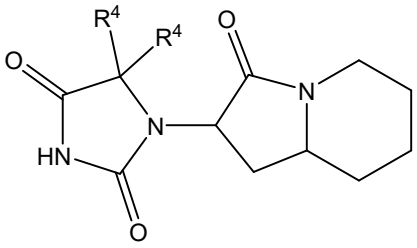
(bb)



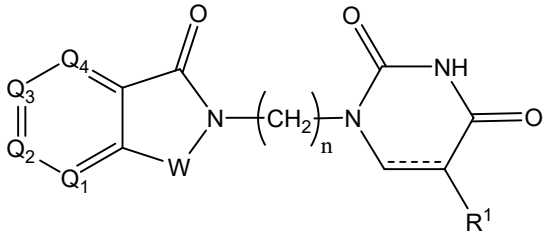
(bd)



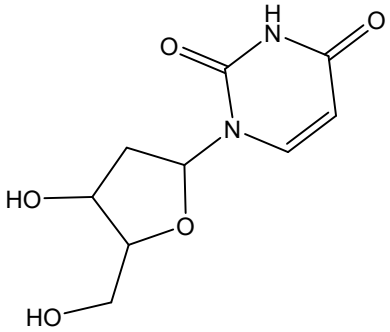
(be)



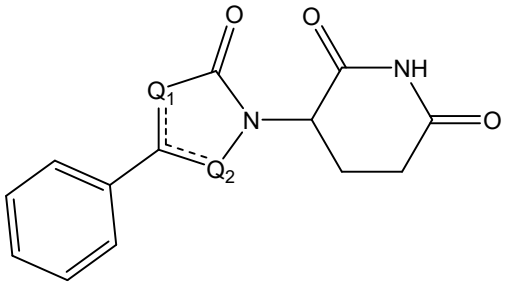
(bf)

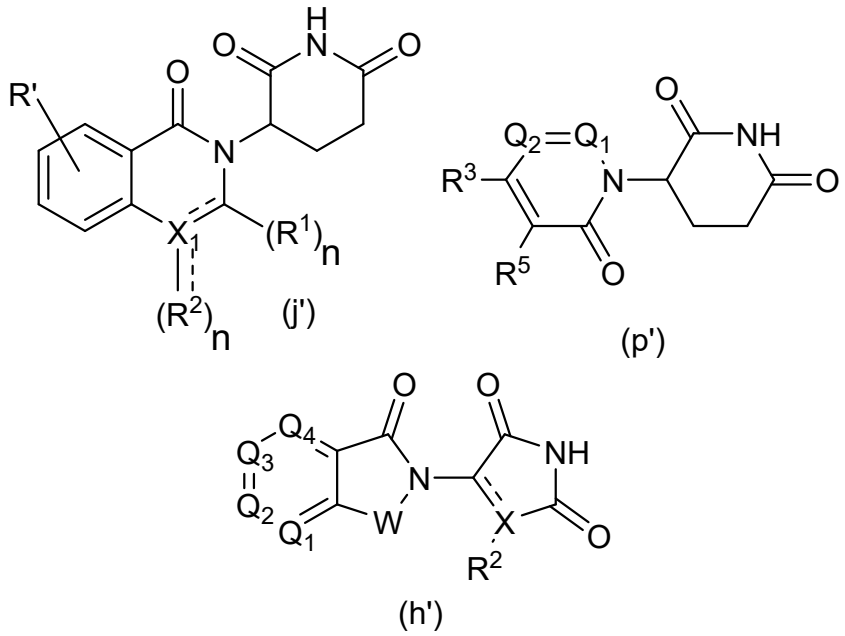


(bg)



(bh)





en donde:

W 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 representan cada uno independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de ausente H, OH, CN, C1-C3 alquilo, C=O;

R^2 se selecciona del grupo ausente H, OH, CN, C1-C3 alquilo, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de H, alquilo (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X es C, CH, C=O, o N;

X_1 es C=O, N, CH, o CH_2;

R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4;

⁄⁄ 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.

[0060] En cualquier aspecto o modalidad descritos 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 a través de 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).

[0061] 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 a través de 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.

[0062] 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 pueden unirse independientemente covalentemente a un enlazador y/o un enlazador al que se une a uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

[0063] 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.

[0064] 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. Los ejemplo de los grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. 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.

[0065] El término "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido singularmente al oxígeno.

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] 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 $SiR_{1sub}R_{2sub}R_{3sub}$ donde cada una de R_{1sub} y R_{2sub} es como se describe, de cualquier otra manera, en la presente descripción y R_{3sub} es H o un grupo C_1-C_6 alquilo, preferentemente, R_{1sub}, R_{2sub}, R_{3sub} 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.

[0071] 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, carboxamido, sulfona, que incluye sulfonamida, ceto, carboxi, 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_{1sub})-C(O)-O-R_{1sub}, nitro, ciano y amina (especialmente que incluye un C_1-C_6 alquileno-$NR_{1sub}R_{2sub}$, un mono- o di- aminas sustituidas con C_1-C_6 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_{1sub}, -$(CH_2)_n$C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$, -$(OCH_2)_n$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_{1sub}, -$(CH_2O)_n$C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$, -$S(O)_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S es C_1-C_6 alquilo o un grupo –$(CH_2)_m$-$NR_{1sub}R_{2sub}$), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl), en dependencia del contexto de uso del sustituyente. R_{1sub} y R_{2sub} 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)-$NR_{1sub}R_{2sub}$ donde R_{1sub} y R_{2sub} 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.

[0072] 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.

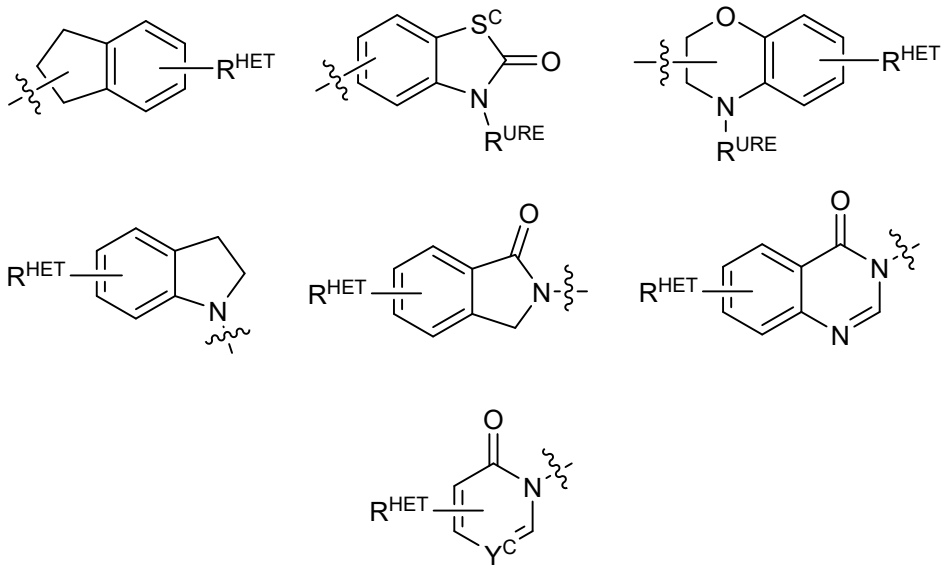
[0073] El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende al menos un anillo aromático o de múltiples anillos condensados al menos uno de los cuales es aromático, en donde el(los) anillo(s) se sustituyen con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede 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, $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ 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), OH, COOH, C_1-C_6 alquilo, preferentemente grupos 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 preferentemente se sustituye con un grupo enlazador unido a un grupo PTM, que incluye un grupo ULM) 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, 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 metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, que incluye un triazol sustituido en el grupo metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, que incluye un halo- (preferentemente, F) o grupo piridina sustituida 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.

[0074] "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.

[0075] 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 $-C\equiv C-R_a$ 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).

[0076] 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.

[0077] 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.

[0078] 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).

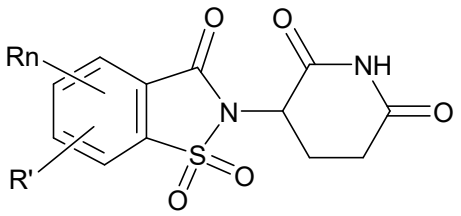
[0079] El término "cicloalquilo" puede significar pero de ninguna manera se limita a grupos univalentes derivados de grupos alquilo monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, como se define en la presente descripción, por ejemplo, grupos hidrocarburos monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte 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.

[0080] 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.

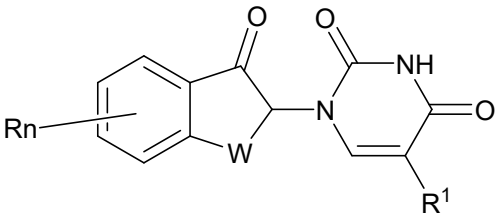
[0081] El término "alquilo inferior" se refiere a metilo, etilo o propilo

[0082] El término "alcoxi inferior" se refiere a metoxi, etoxi o propoxi.

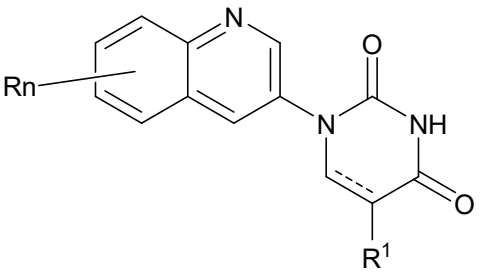
[0083] Más específicamente, los ejemplos no limitantes de CLM incluyen aquellos que se muestran más abajo, así como también, las moléculas "híbridas" o compuestos que surgen de combinar 1 o más características de los siguientes compuestos:


Rn
O
O
NH
N
O
S
O
R'
O

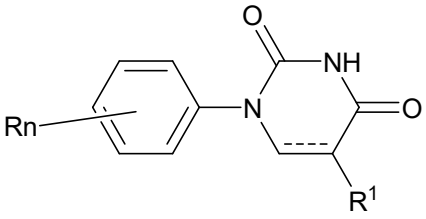
(v)


O
O
NH
Rn
N
O
W
R1

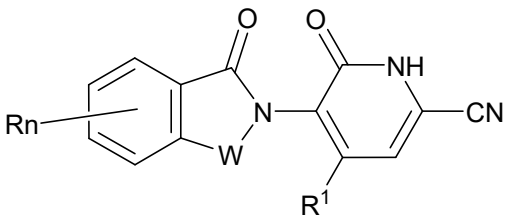
(w)


N
Rn
O
N
NH
O
R1

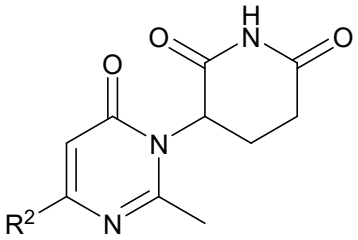
(x)


O
NH
Rn
N
O
R1

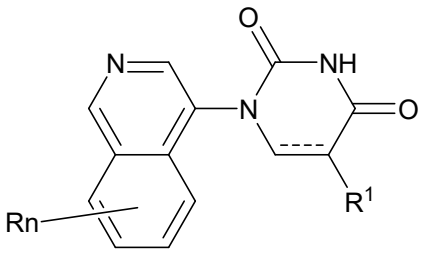
(y)


O
O
NH
Rn
N
CN
W
R1

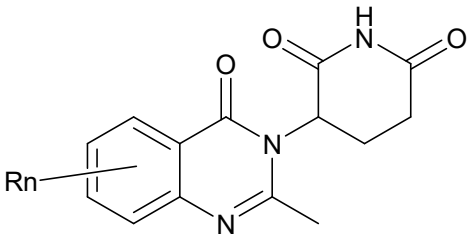
(z)


H
N
O
O
O
N
R2
N

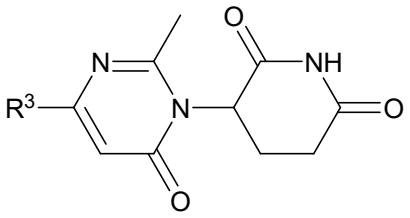
(aa)


O
N
NH
N
O
Rn
R1

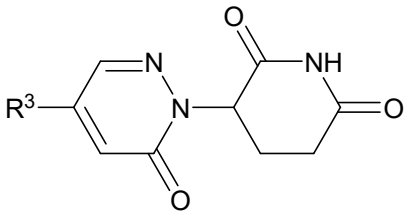
(ab)



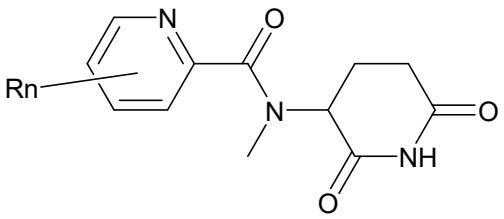
(ac)



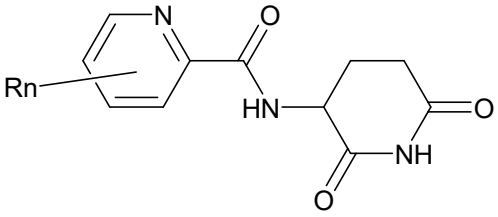
(ad)



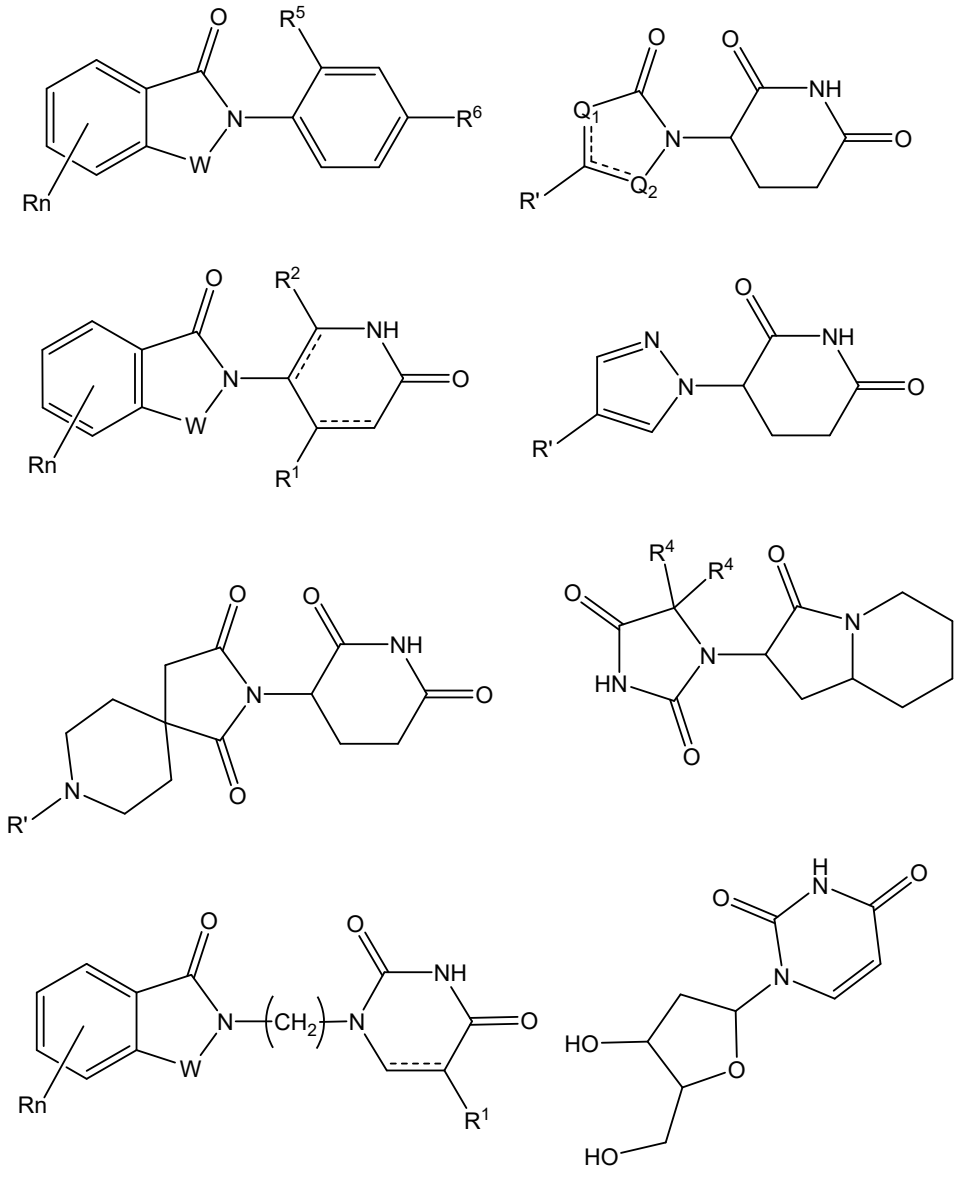
(ae)



(af)



(ag)



en donde:

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

R^1 se selecciona del grupo ausente, H, CH, CN, C1-C3 alquilo;

R^2 es H o un C1-C3 alquilo;

R^3 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R^4 es metilo or etilo;

R^5 es H o halo;

R^6 es H o halo;

R de la CLM es H;

R' es H o un punto de unión para una PTM, una PTM', un grupo enlazador químico (L), una ULM, una CLM, una CLM',

Q1 y Q2 son cada uno independientemente C o N sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de H o C1-C3 alquilo;

 es un simple o doble enlace; y

Rn comprende un grupo funcional o un átomo.

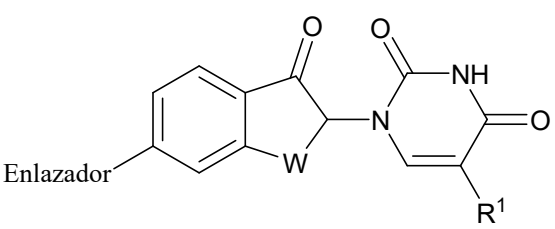
[0084] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se unen uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

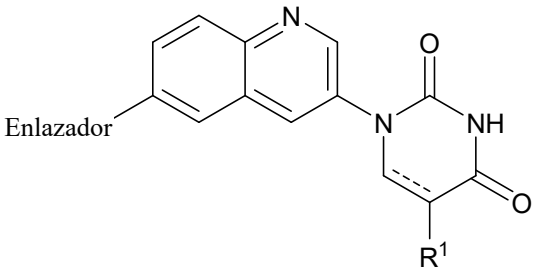
[0085] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se unen uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

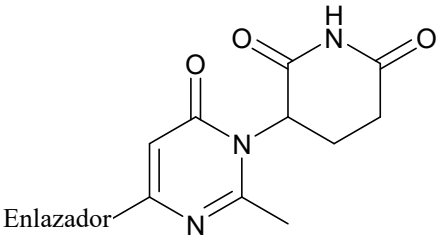
[0086] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se unen uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

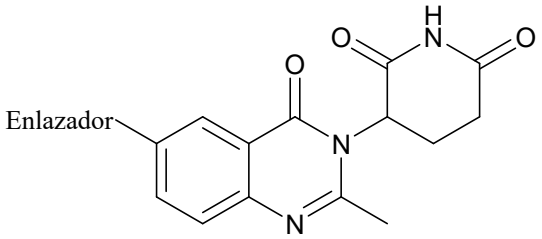
[0087] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), una PTM, una ULM, una segunda CLM que tiene la misma estructura química que la CLM, una CLM', un segundo enlazador o cualquier múltiplo o combinación de estos.

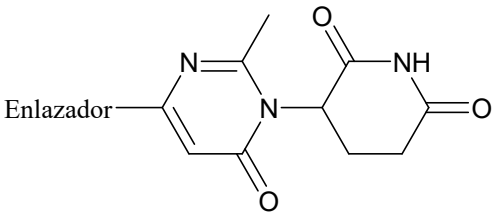
[0088] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se selecciona de:

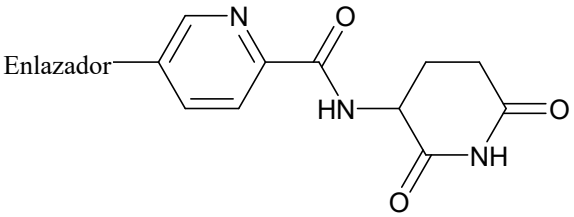

Enlazador
O
O
NH
N
O
W
R1

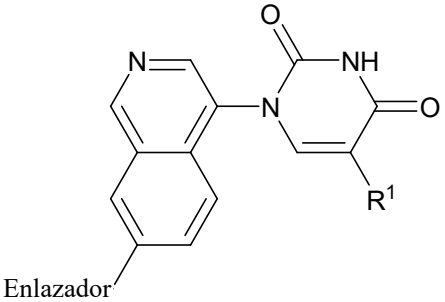

Enlazador
N
O
N
NH
O
R1

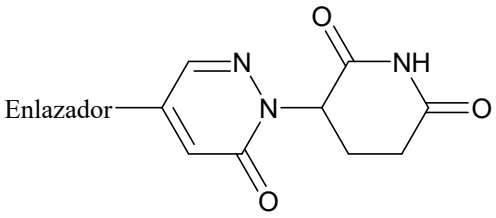

H
N
O
O
O
N
Enlazador
N

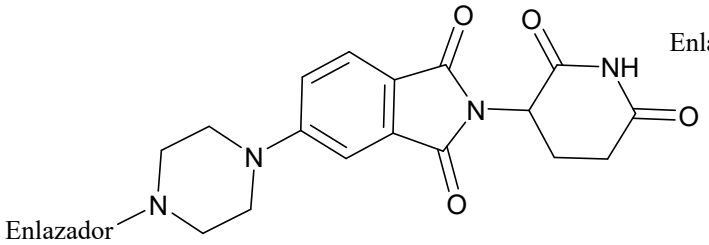

H
N
O
O
O
Enlazador
N
N

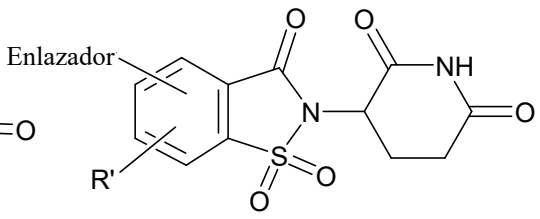

O
NH
N
N
O
Enlazador
O

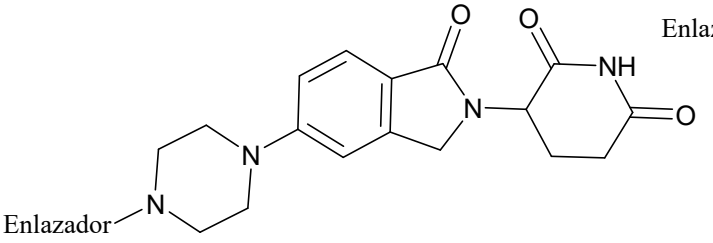

N
O
Enlazador
HN
O
NH
O

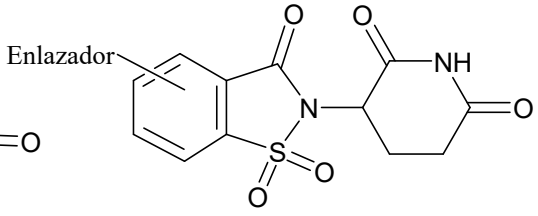

O
NH
N
N
O
R1
Enlazador

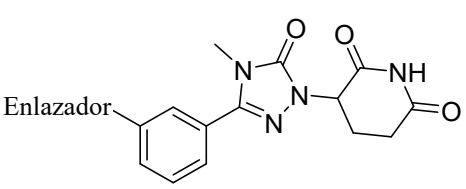

O
NH
N
Enlazador
N
O
O

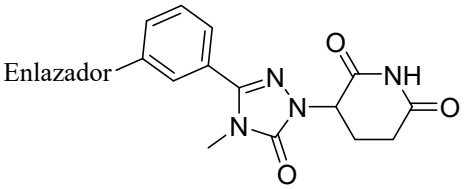

O
O
NH
N
N
O
O
N
Enlazador

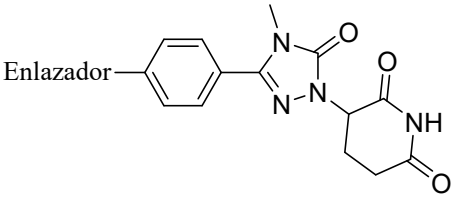

Enlazador
O
O
NH
N
O
R'
S
O
O

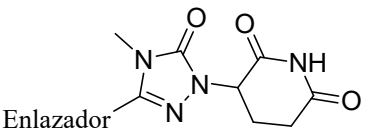

O
O
NH
N
N
O
O
N
Enlazador

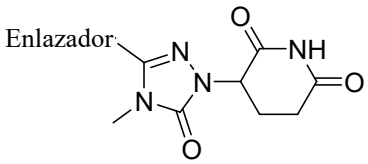

Enlazador
O
O
NH
N
O
S
O
O

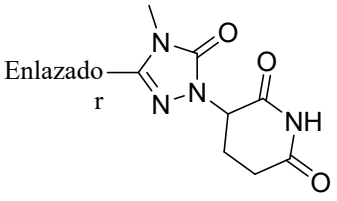








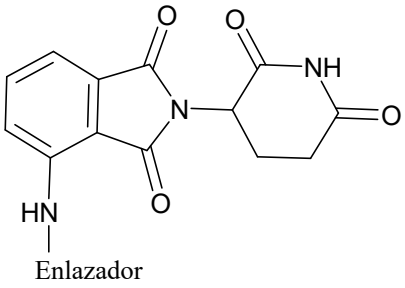


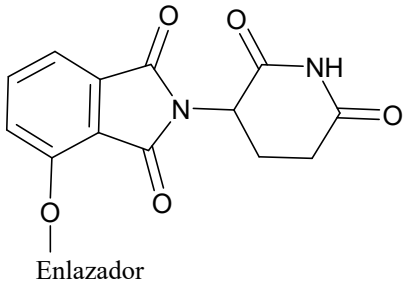


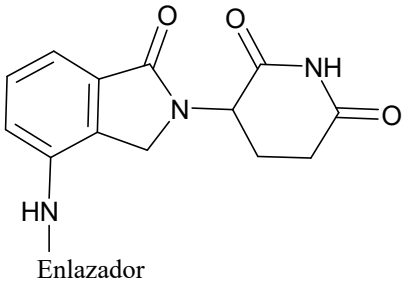
,

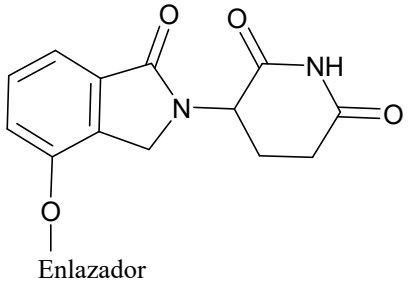
en donde R' es un halógeno y R^1 es como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción.

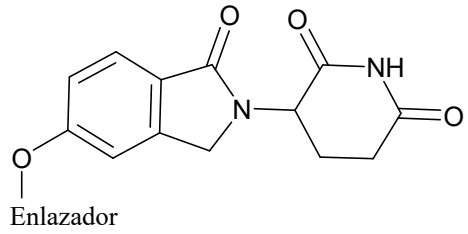
[0089] En determinados casos, las "CLM" pueden ser imidas que se unen a la ligasa E3 cereblon. Estas imidas y los puntos de unión pueden ser, pero no se limitan a las siguientes estructuras:

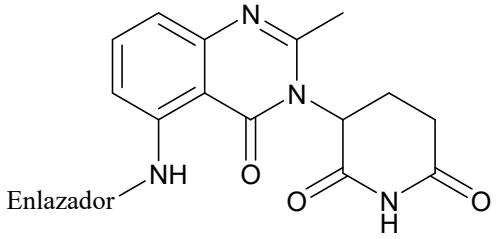


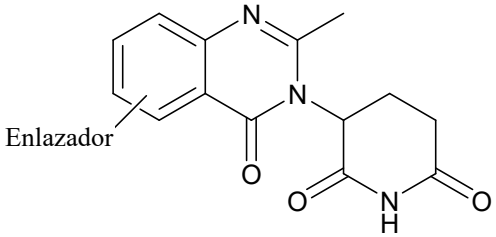


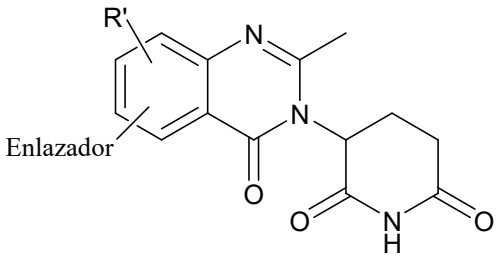


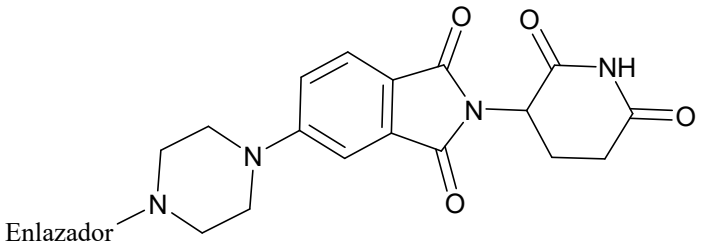


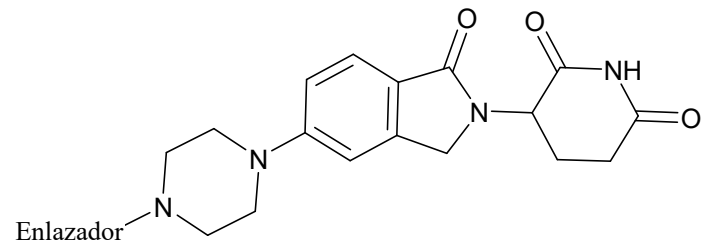












[0090] **<u>Enlazadores Ilustrativos</u>**

[0091] En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción incluyen una o más CLM unidas químicamente o acoplados a una o más PTM (por ejemplo, PTM y/o PTM '), ULM (por ejemplo, ULM, ULM' y/o CLM ') a través de un

enlazador químico (L). En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente (por ejemplo, -$A^L{}_{1...}(A^L)_q$- o –$(A^L)_q$-), en donde A_1 es un grupo acoplado a PTM, y Aq es un grupo acoplado al menos a uno de una ULM, una ULM', una CLM, una CLM' o una combinación de estas. En determinadas modalidades, $A^L{}_1$ une una CLM o CLM' directamente a otra ULM, PTM o una combinación de estas. En otras modalidades, $A^L{}_1$ une una CLM o CLM' indirectamente a otra ULM, PTM, o una combinación de estos a través de A_q.

[0092] En determinadas modalidades, el grupo enlazador es –$(A^L)_q$-, en donde

$(A^L)_q$ es un grupo que está conectado al menos a uno de una porción ULM, una porción PTM o una combinación de estos;

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.

[0093] 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.

[0094] En determinadas modalidades, por ejemplo, donde q es mayor que 2, A^L_q es un grupo que se une a una porción ULM o ULM' (tal como CLM o CLM'), y A^L_1 y A^L_q se unen a través de unidades estructurales del enlazador (L).

[0095] En determinadas modalidades, por ejemplo, donde q del enlazador es 2, A^L_q es un grupo que se une a A^L_1 y a una porción ULM o ULM' (tal como CLM o CLM').

[0096] 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 une a una porción ULM o ULM' (tal como CLM o CLM') y una porción PTM.

[0097] 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.

[0098] 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-,

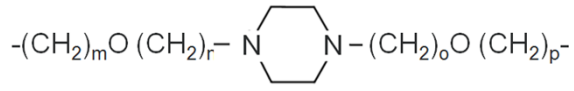
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

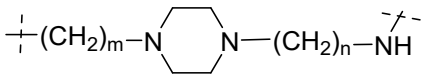
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

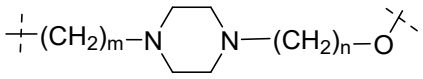
-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

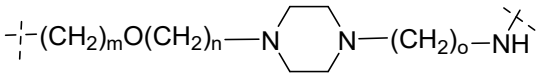
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

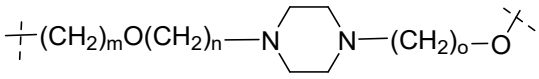
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;

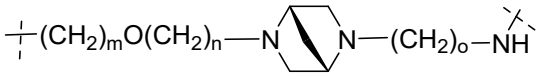

;

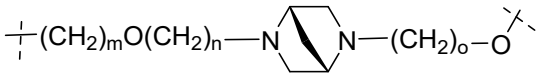

;

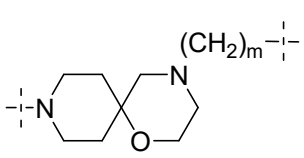

;

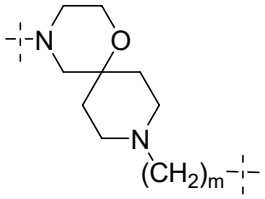

;

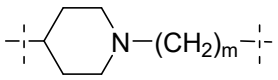

;

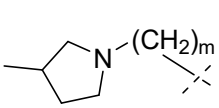

;

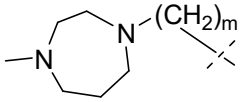


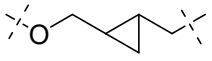

;

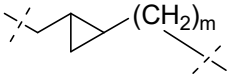

;

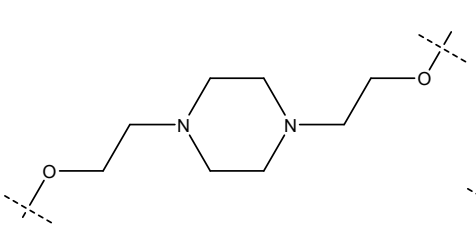

;

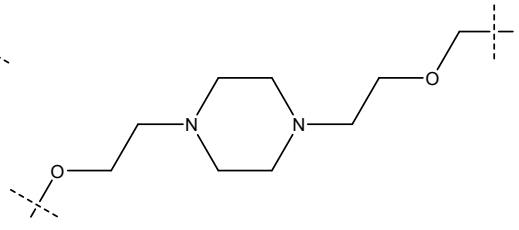

;

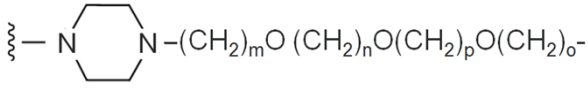


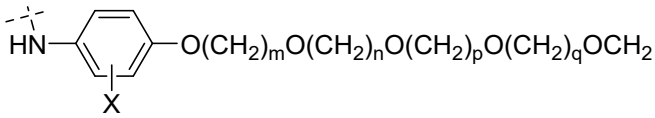

;

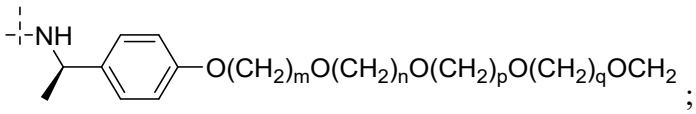

;

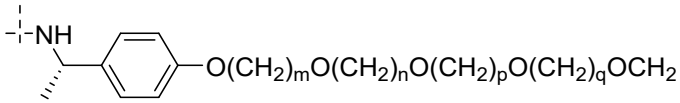


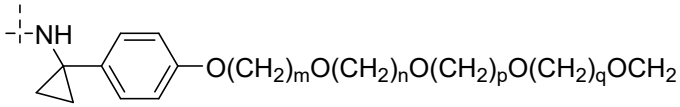

;

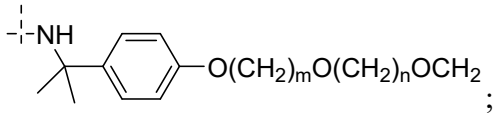

;

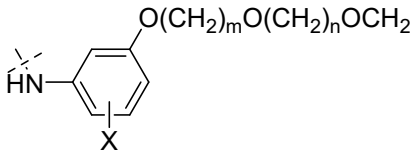

;

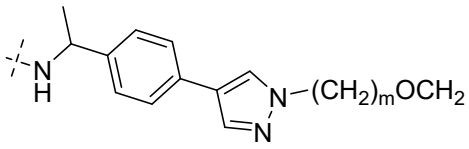

;


;


;


;


; y

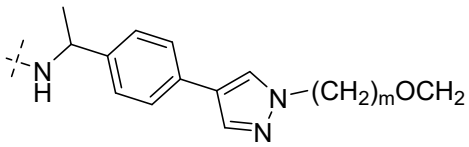

; en donde

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;

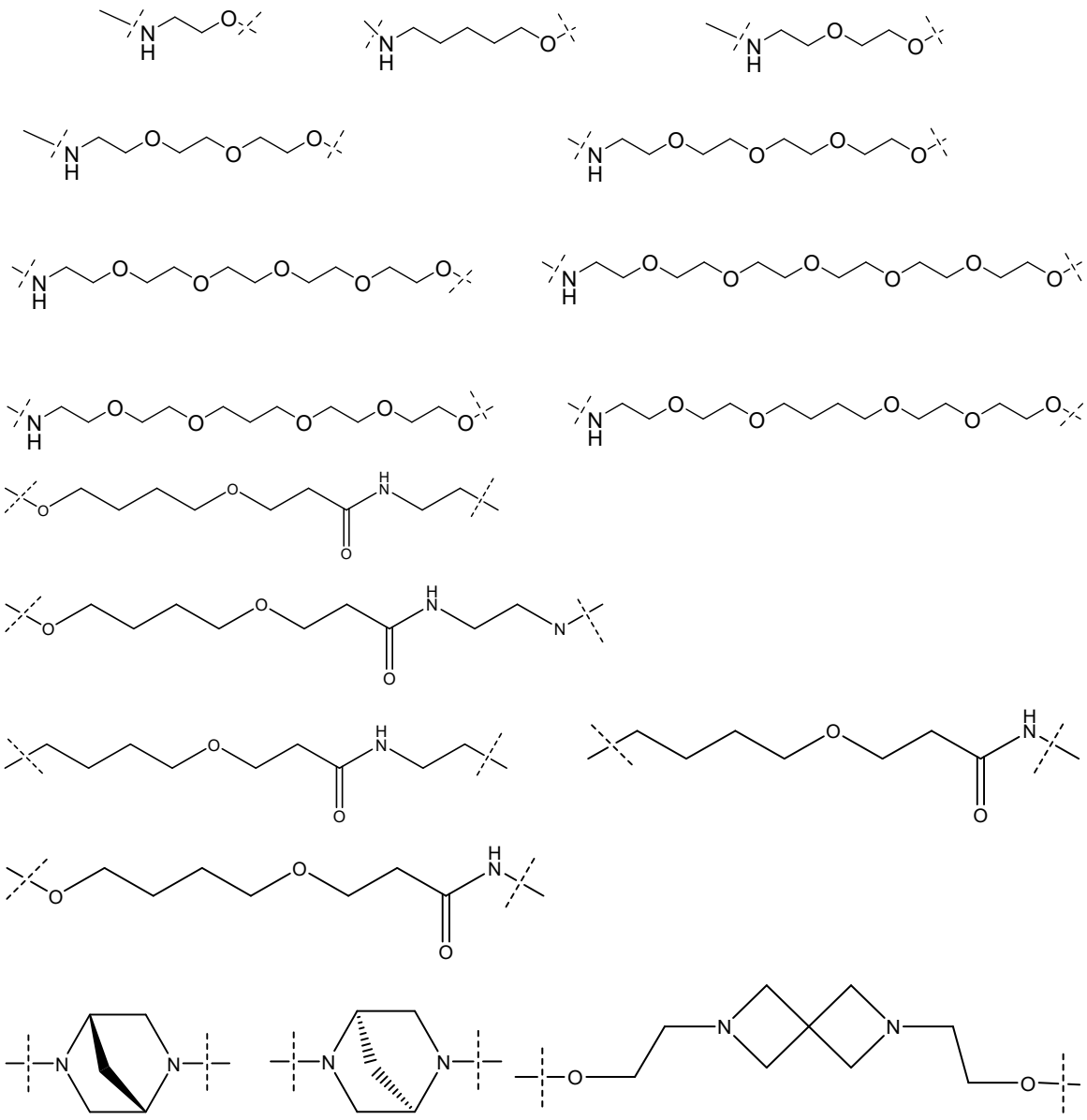
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

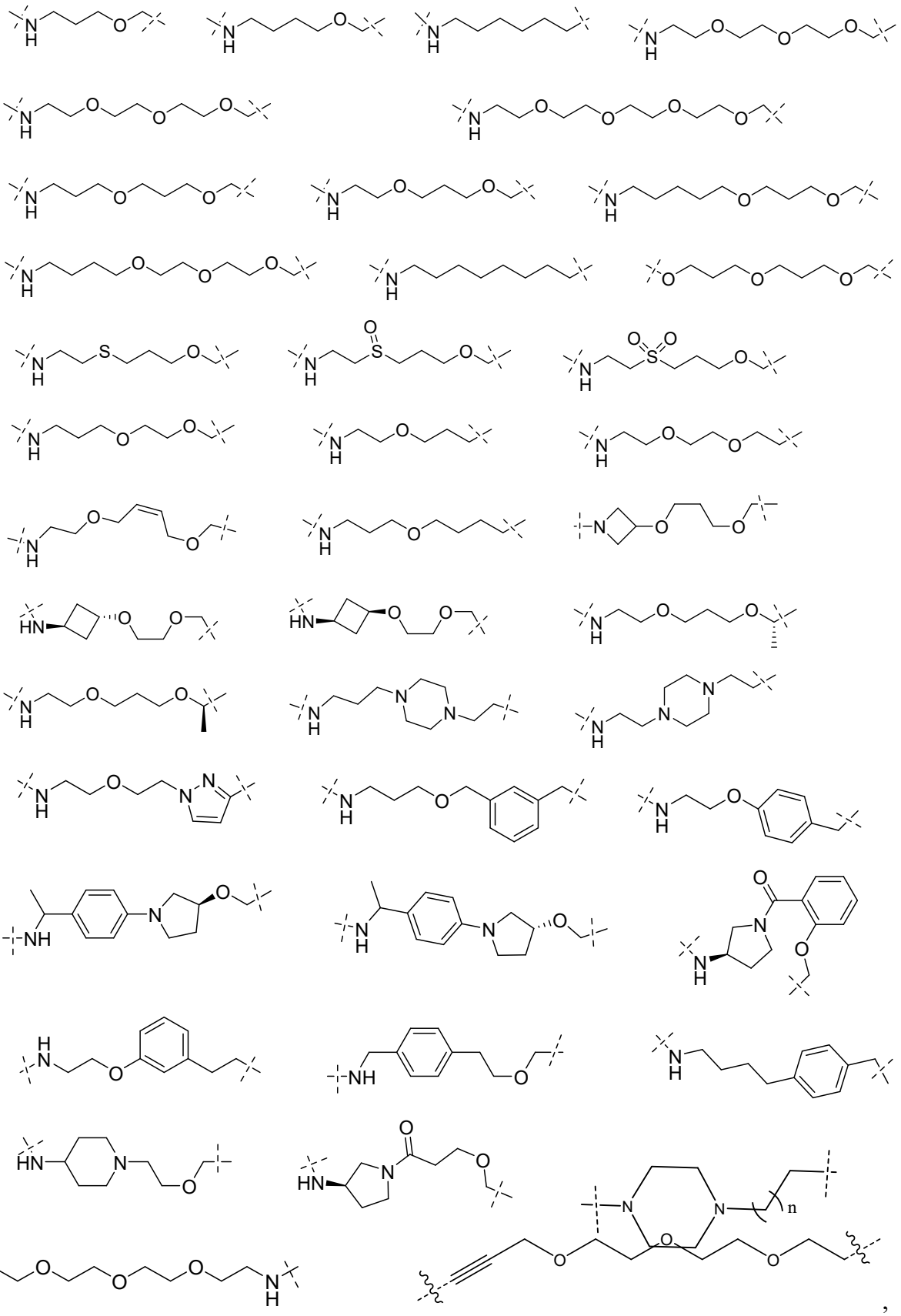
R del enlazador es H, metilo y etilo;

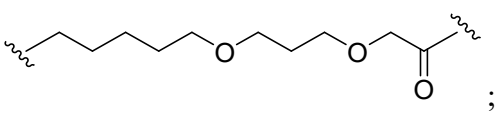
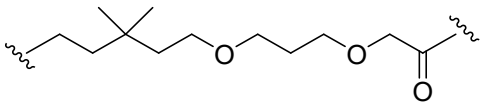
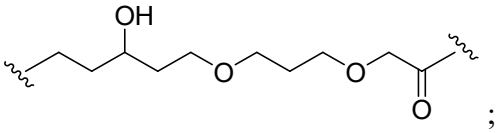
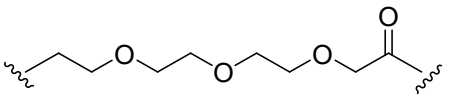
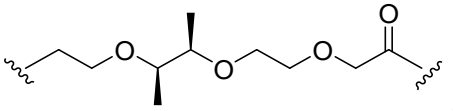
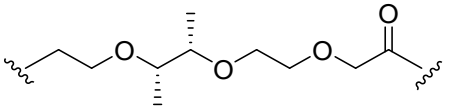
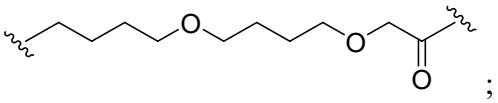
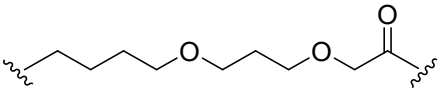
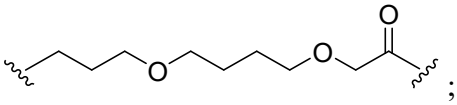
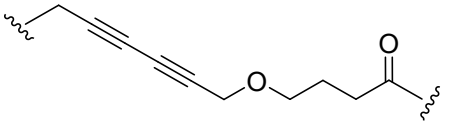
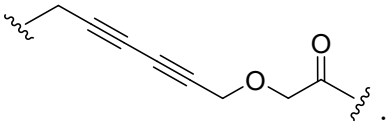
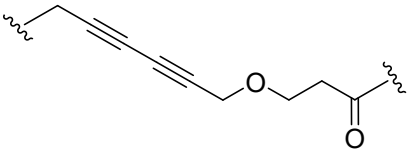
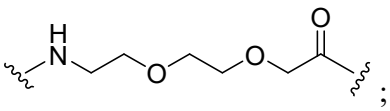
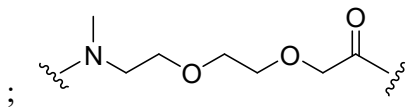
X del enlazador es H y F

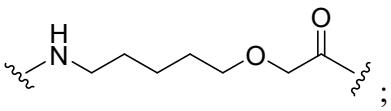


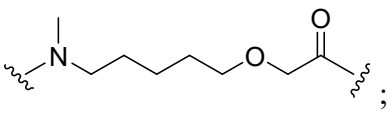
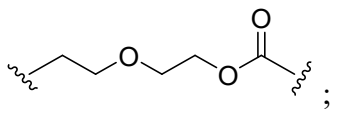
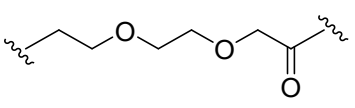
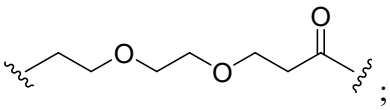
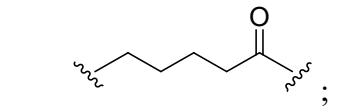
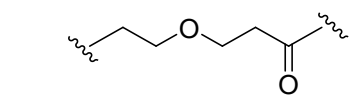
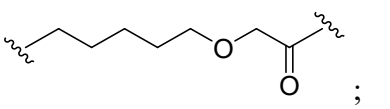
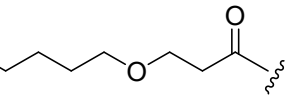
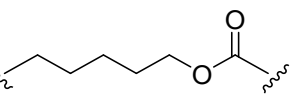
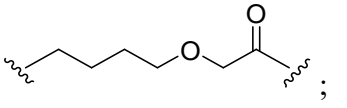
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5





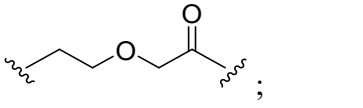
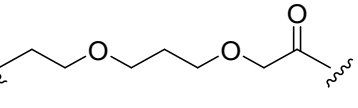
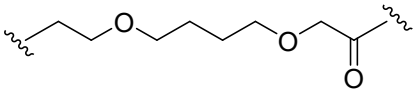
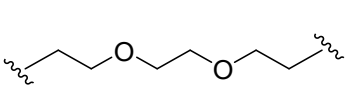
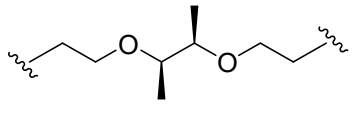
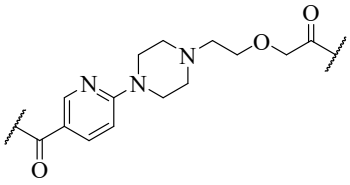
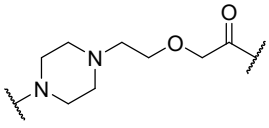
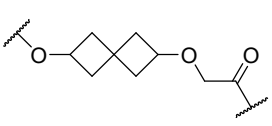

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

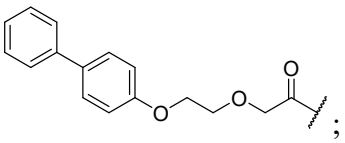
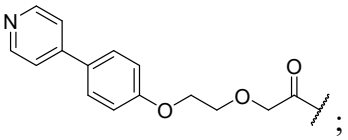
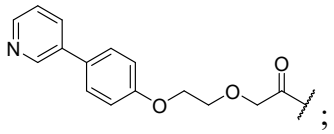
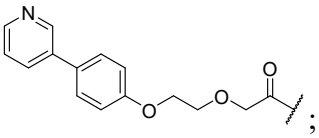
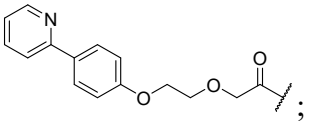
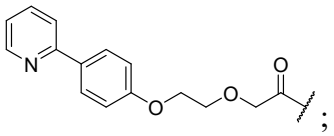
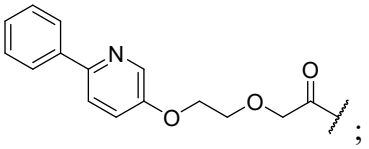
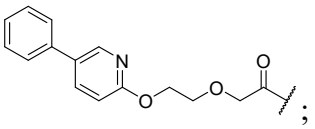
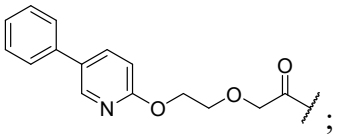
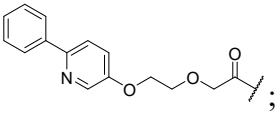
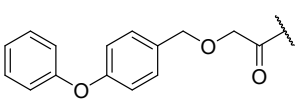
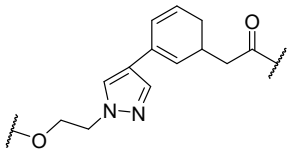
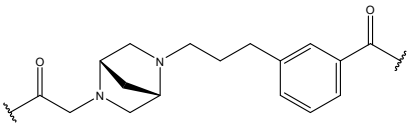
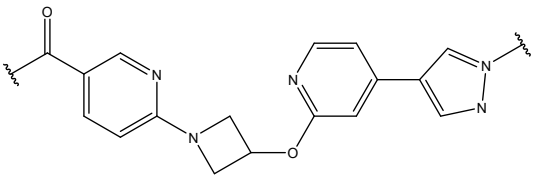
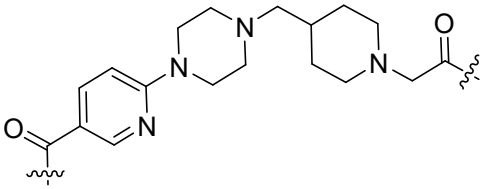
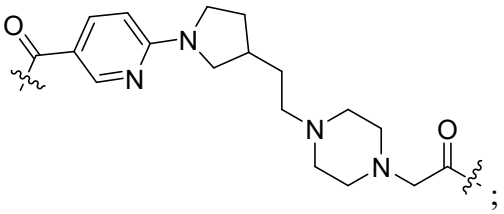
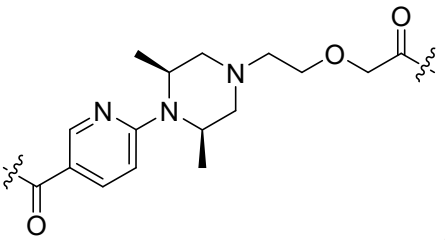
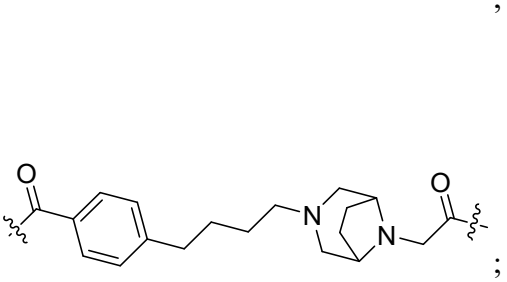
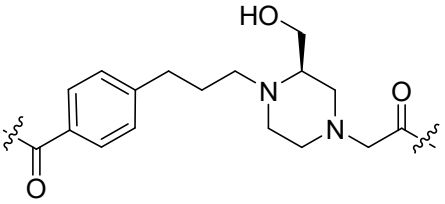
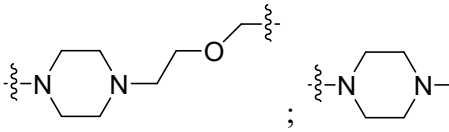
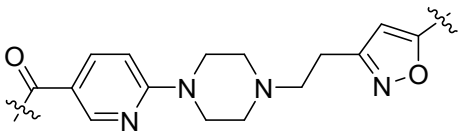
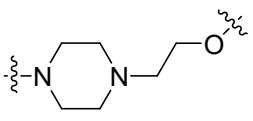
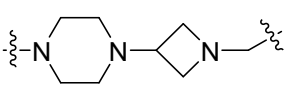
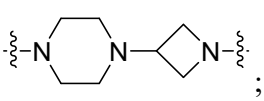
;

;

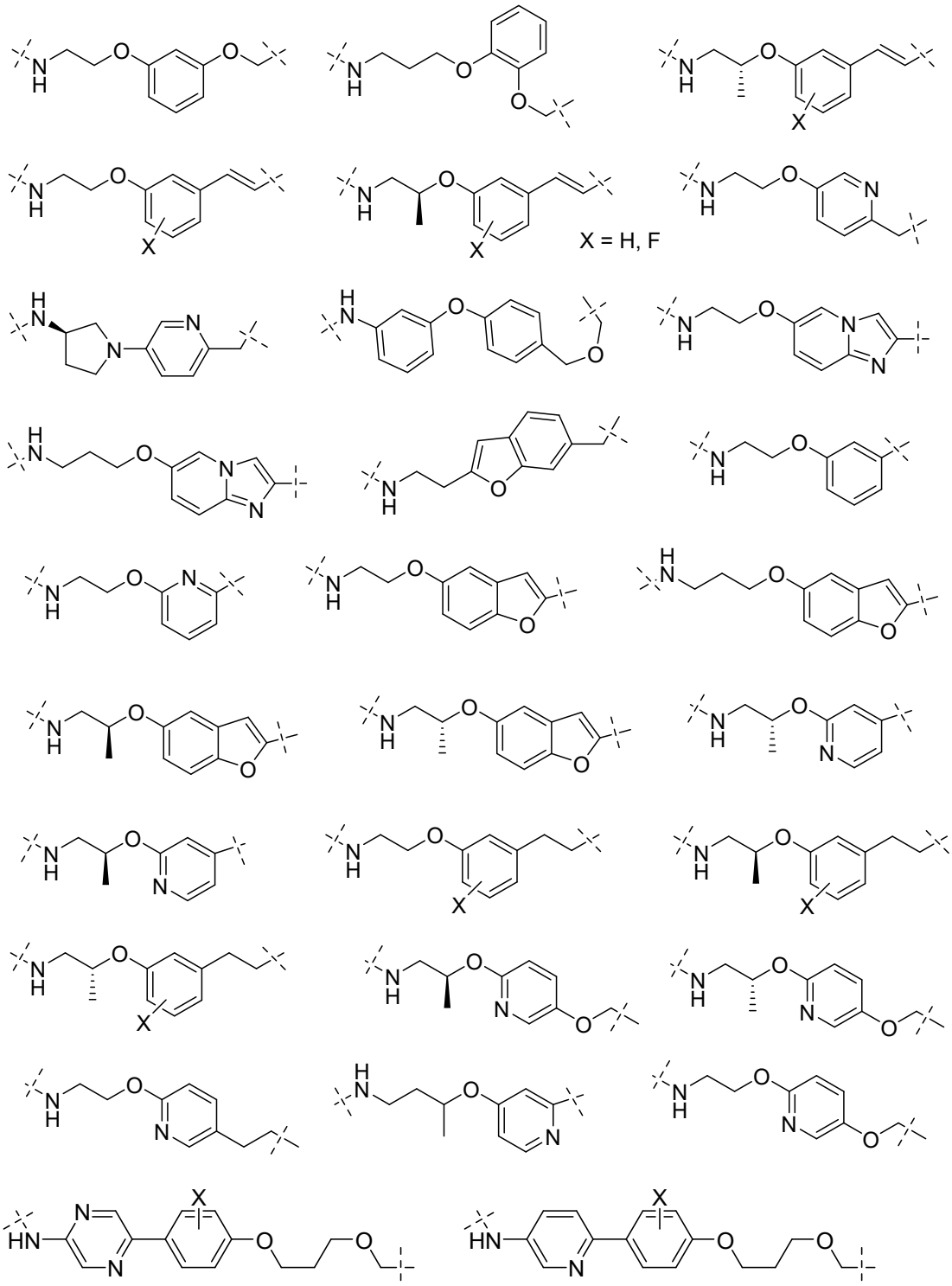
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

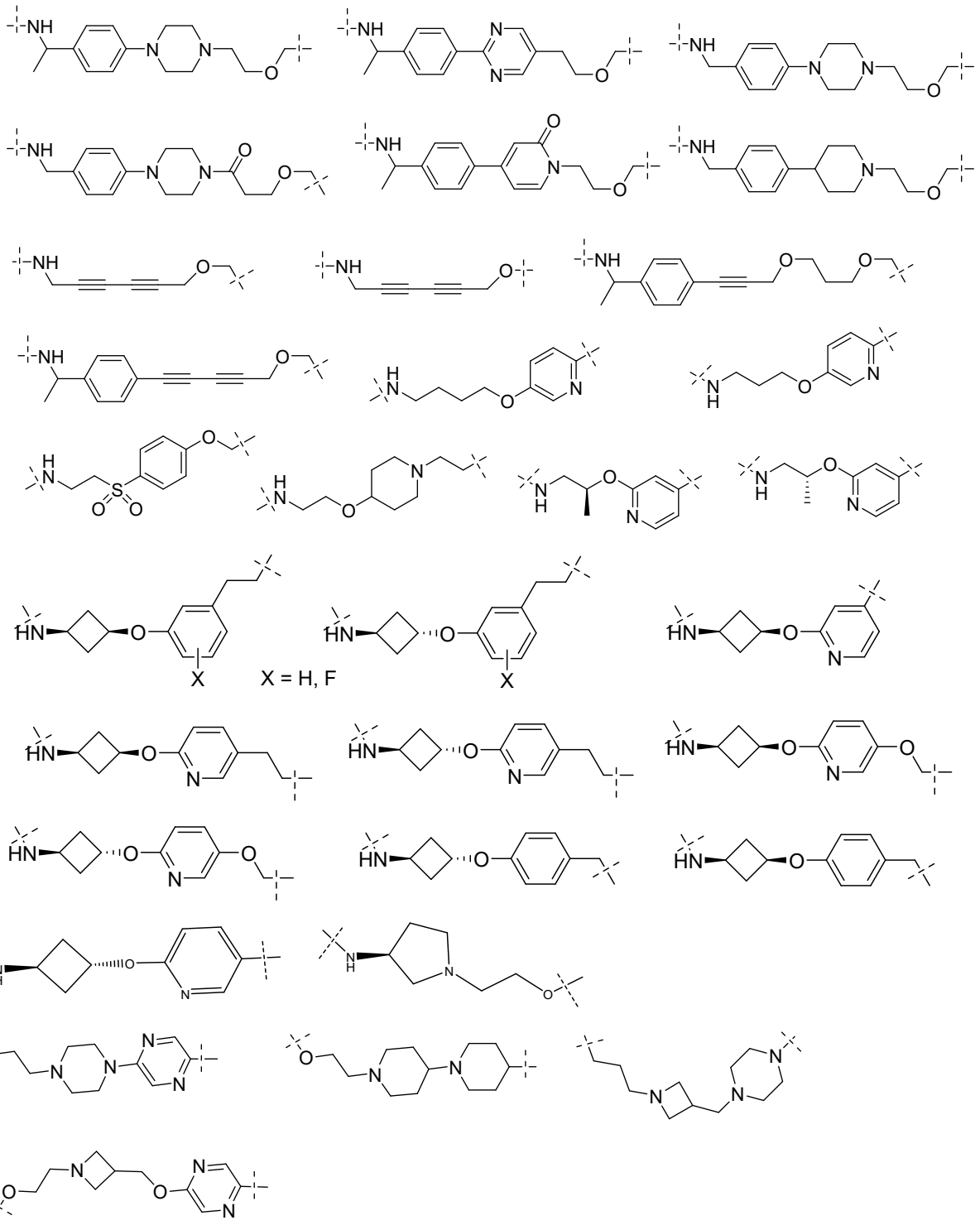
;

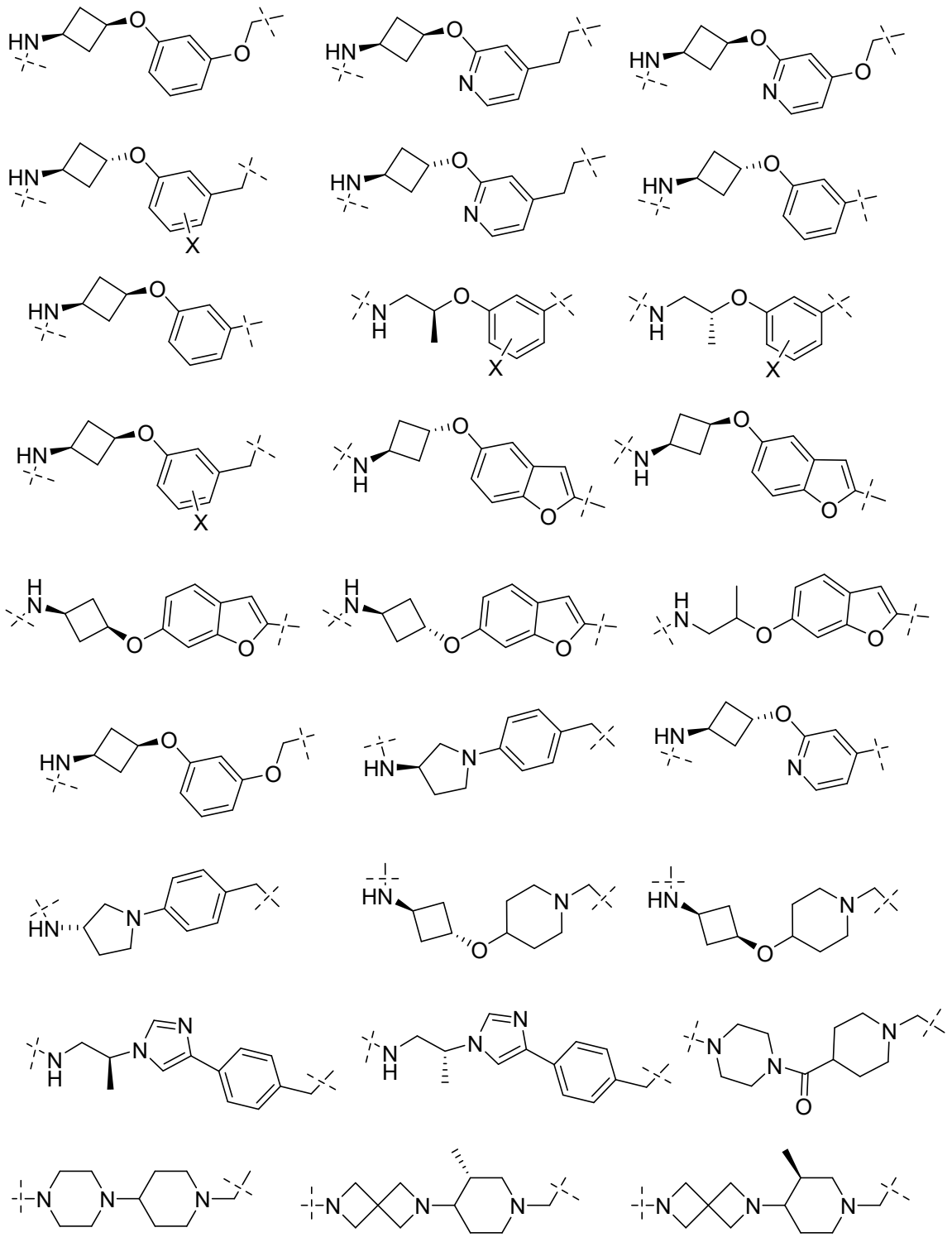
;

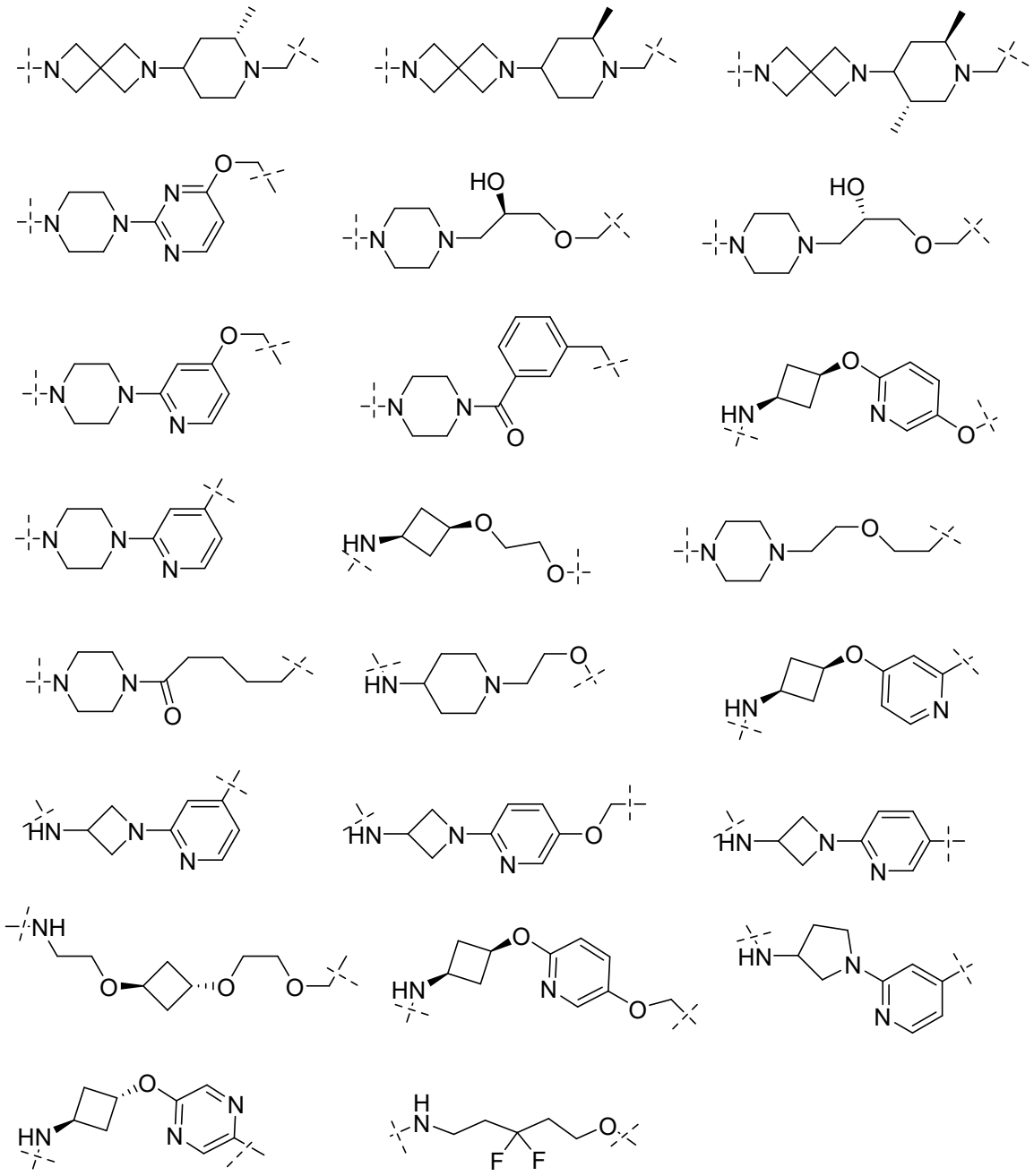
;

;

;

;

;

;

;

;

;

 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
;
 ;
 ;
;
 ;
 ;
 ;


X = H, F


X = H, F

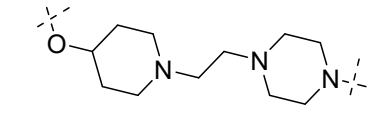
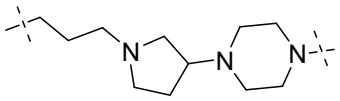
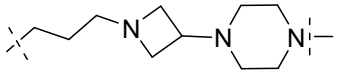
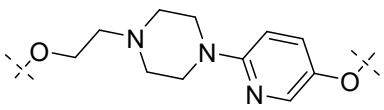
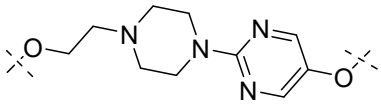
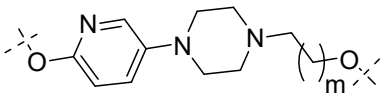
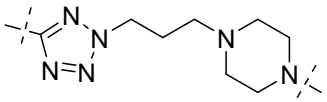
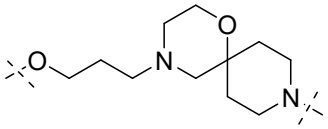
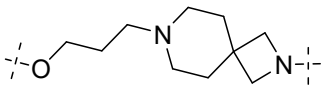
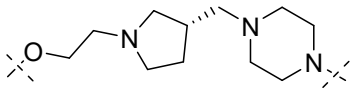
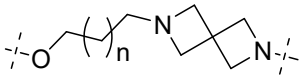
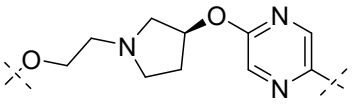
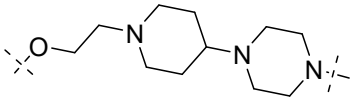
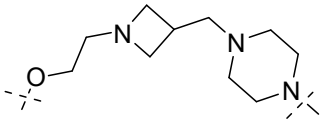
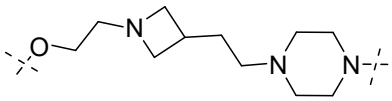
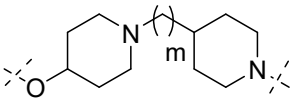
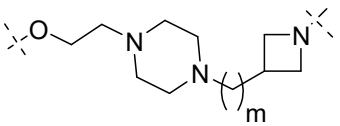
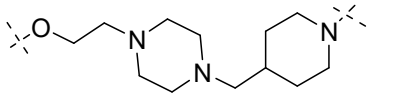
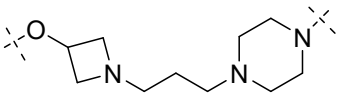
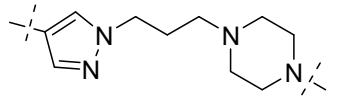
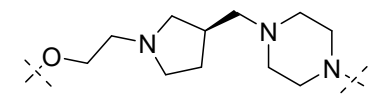
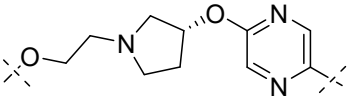
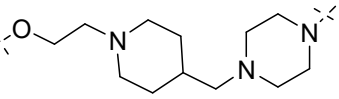
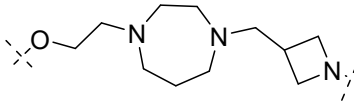
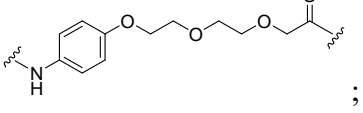
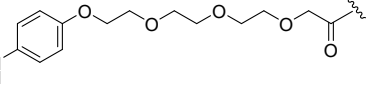


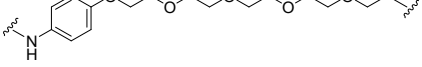
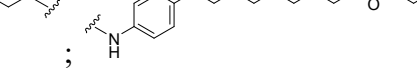


donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

[0099]

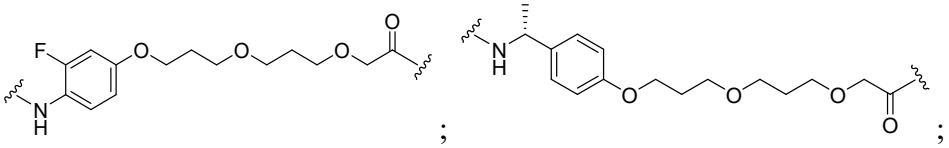
[0100] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

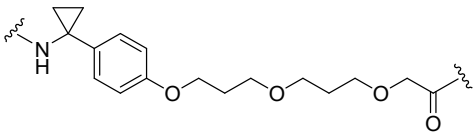
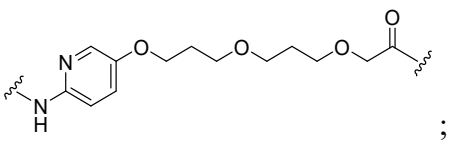
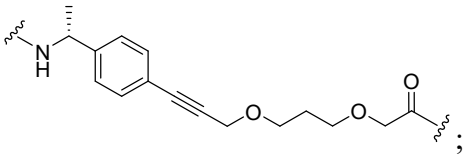
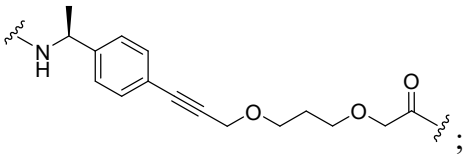
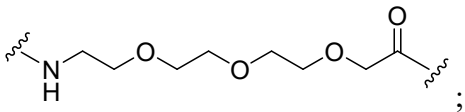
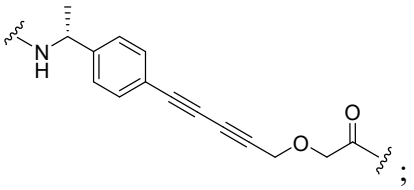
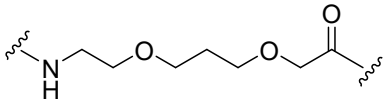
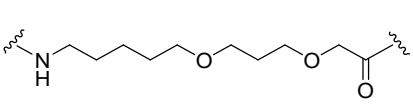
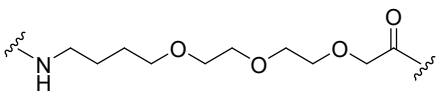
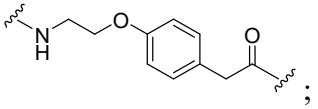
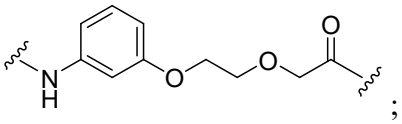
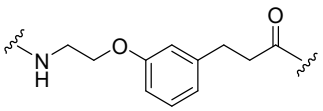
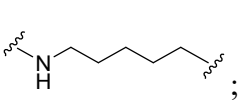
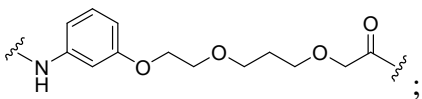
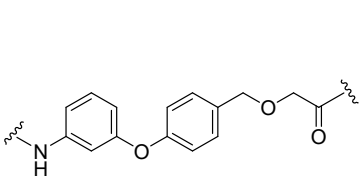
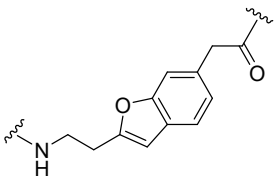
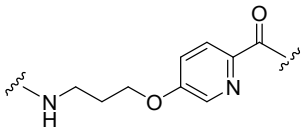
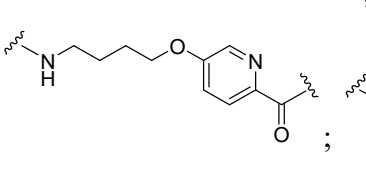
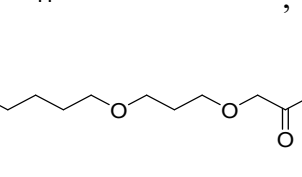
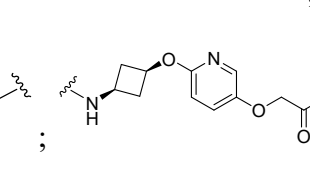
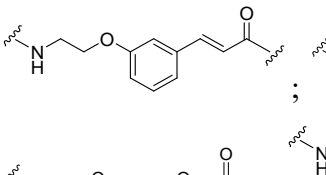
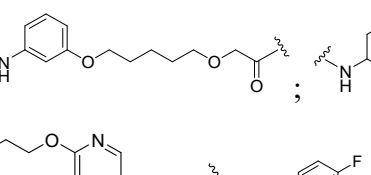
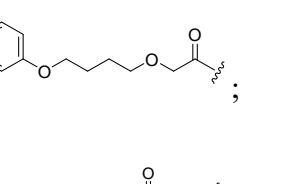
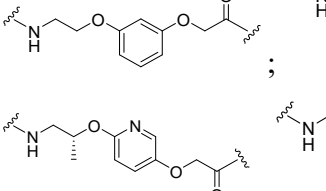
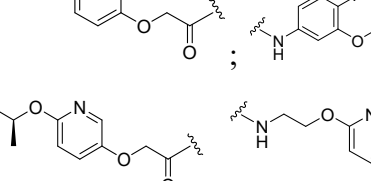
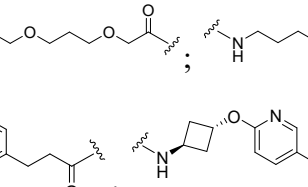



























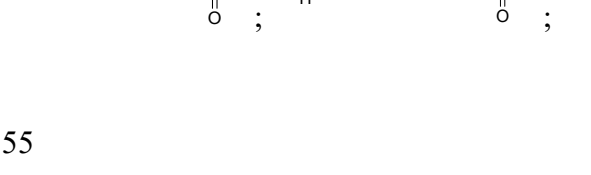



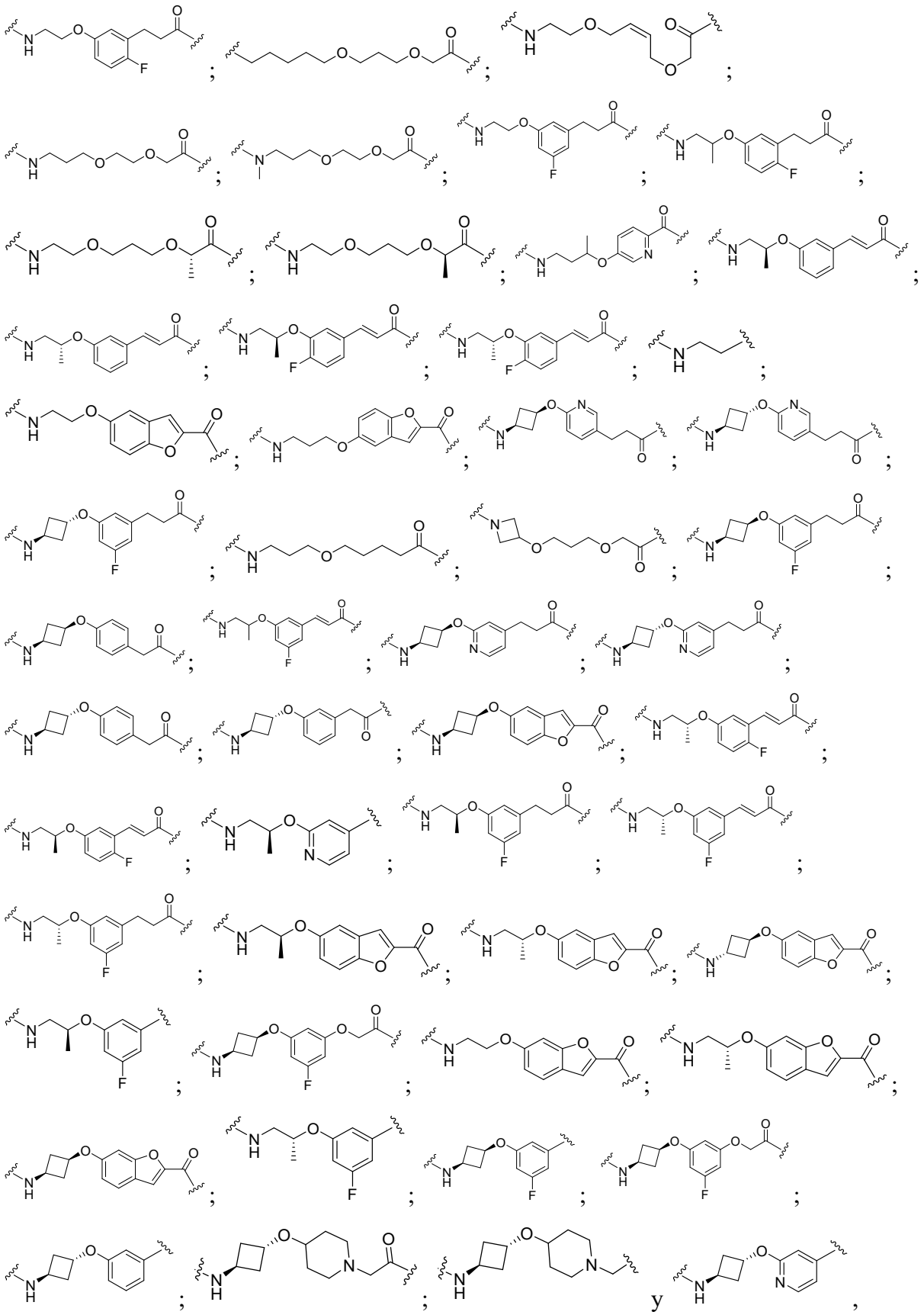






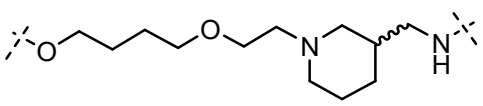
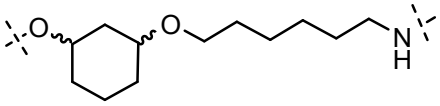
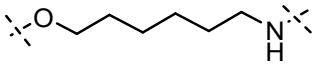
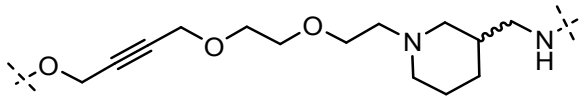
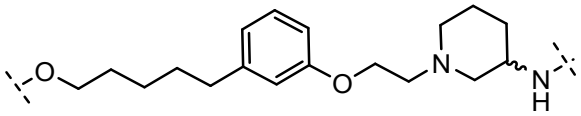
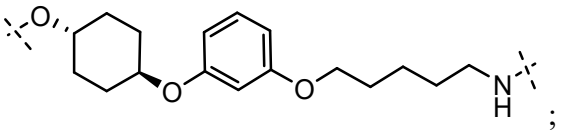
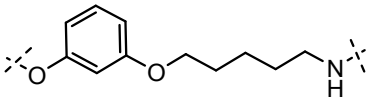
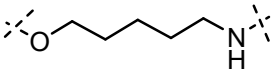
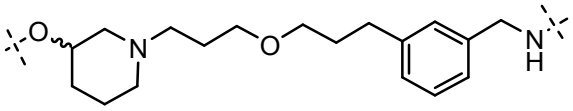
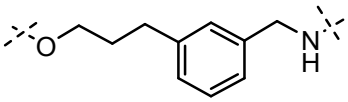
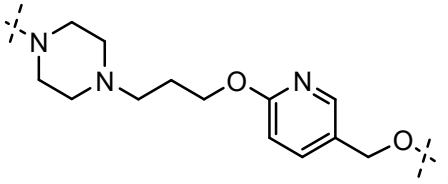
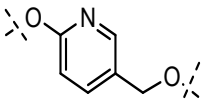
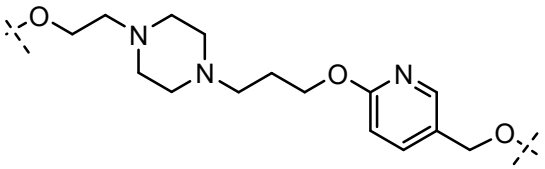
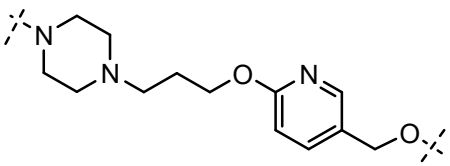
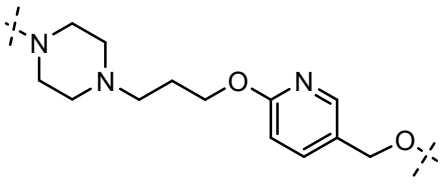
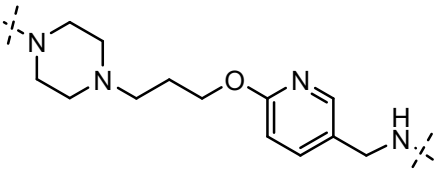
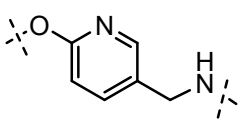
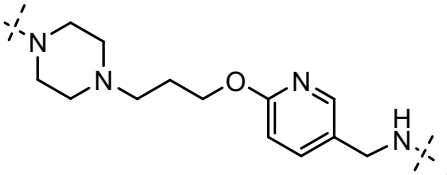
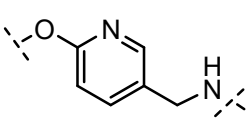
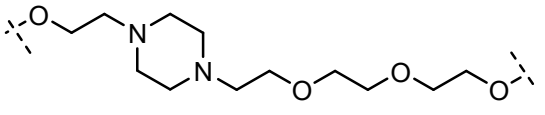
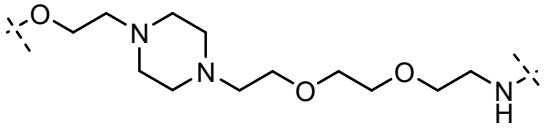



























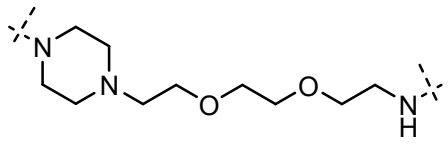
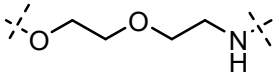
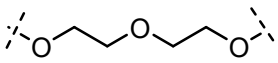
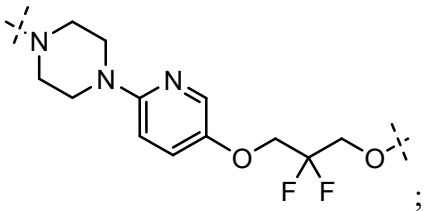
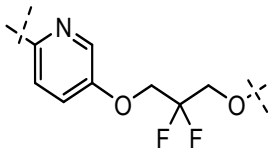
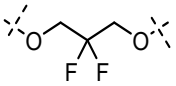
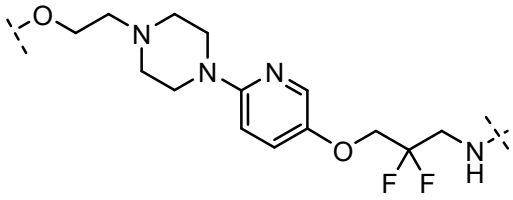
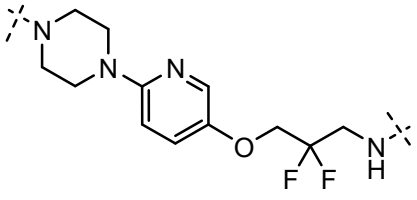
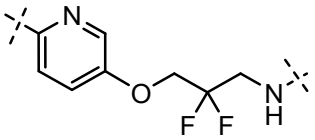
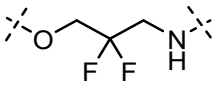
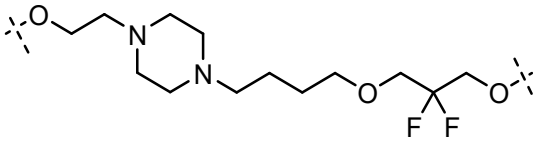
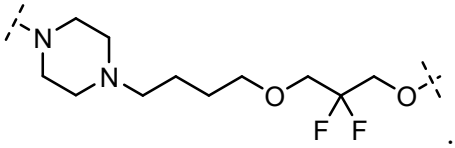
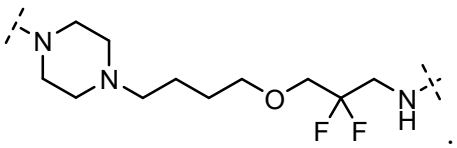
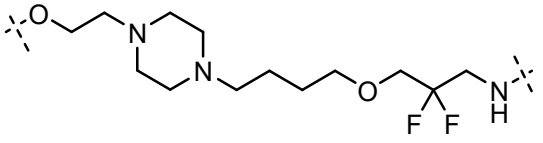
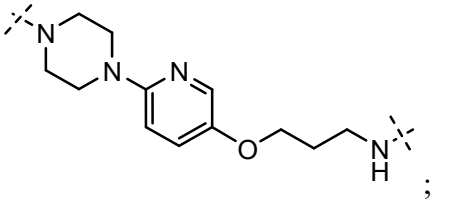
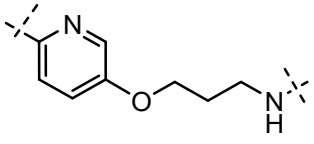
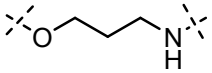



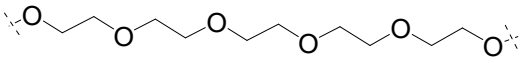
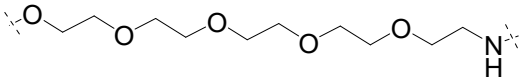
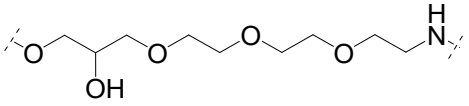
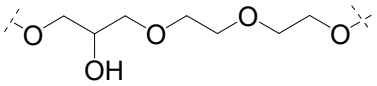
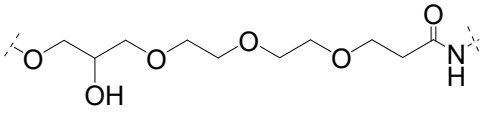
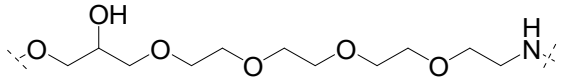
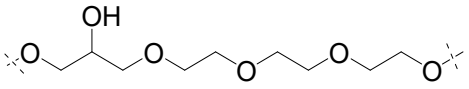
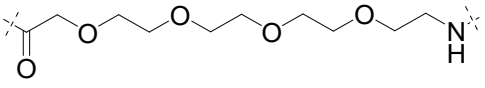
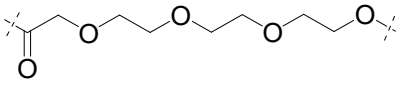
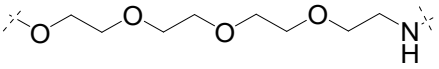
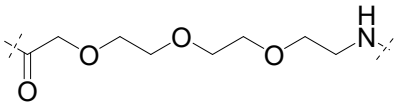
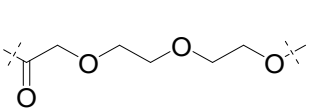
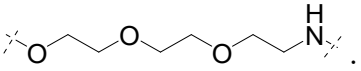
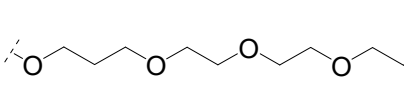
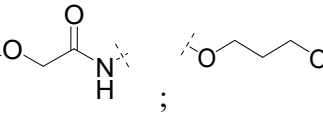
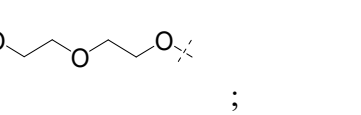
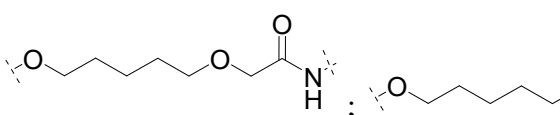
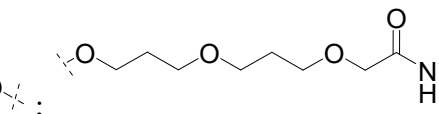
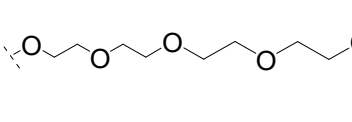
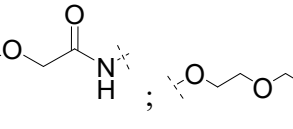
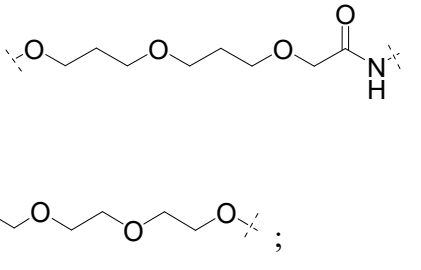
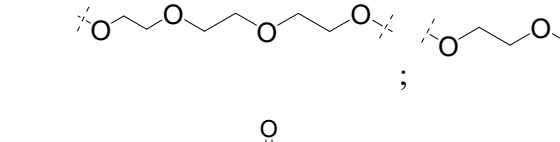
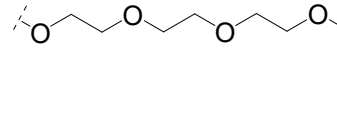
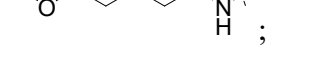


en donde cada m y n se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

[0101] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:


;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

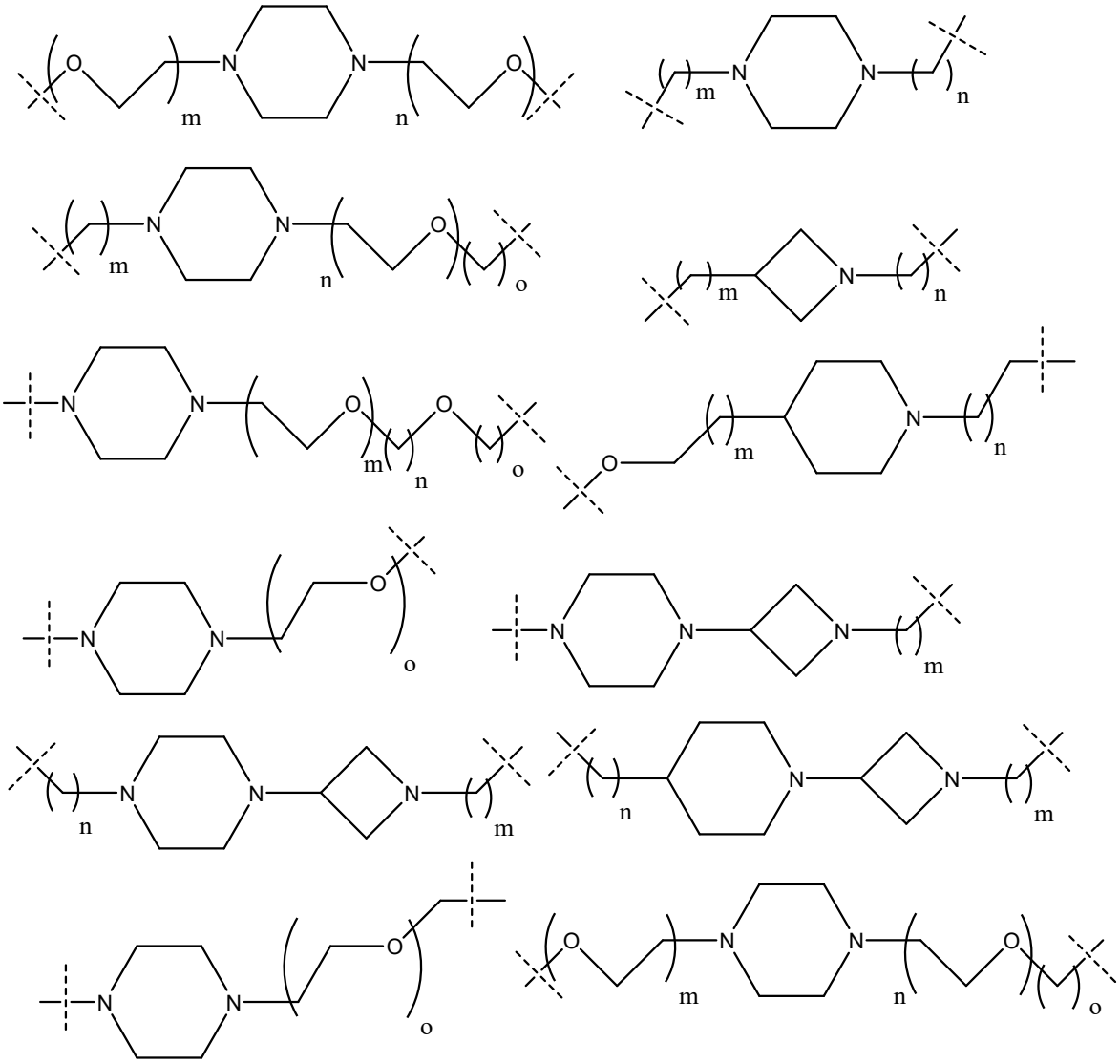

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

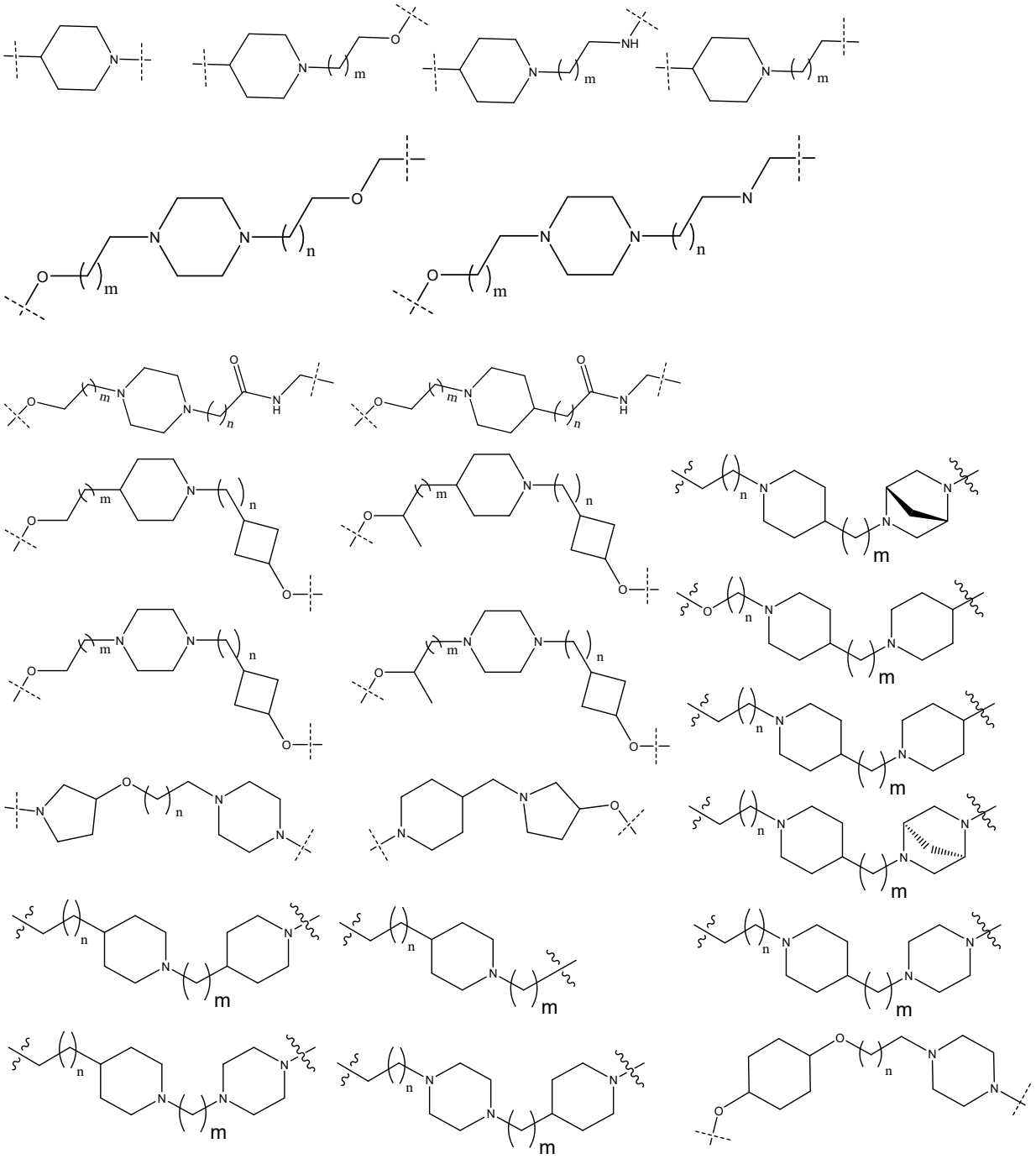
;

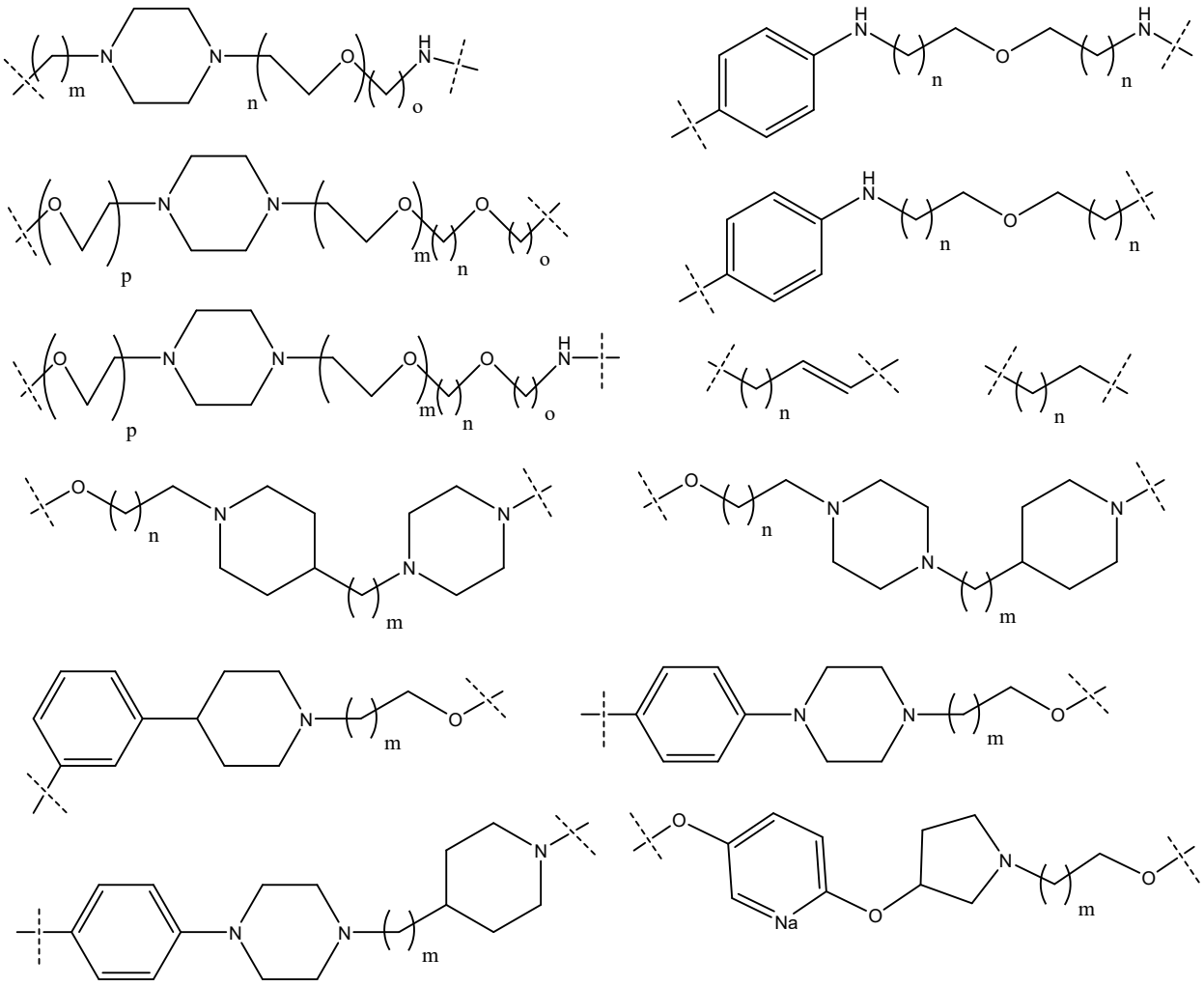
;

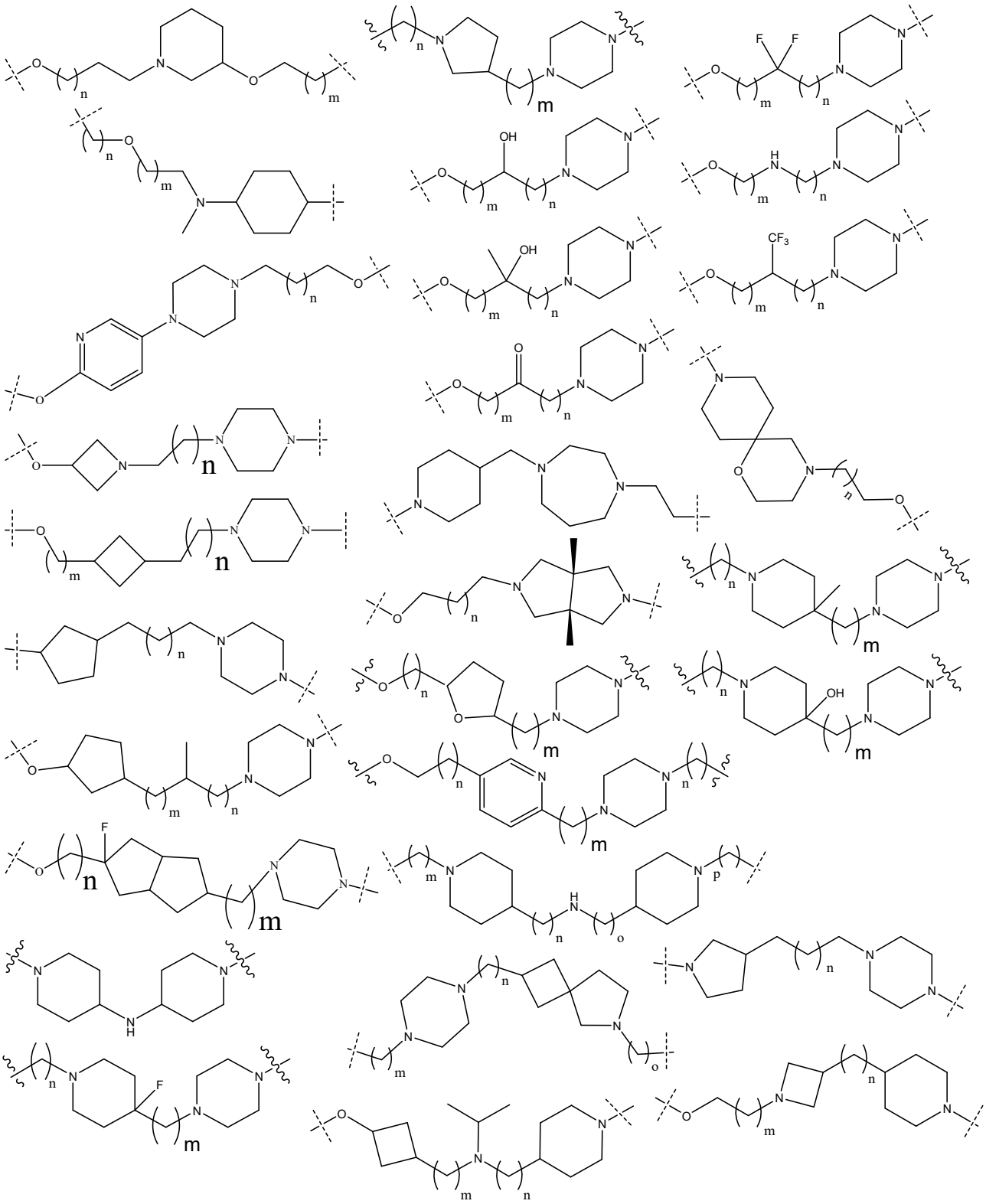
;

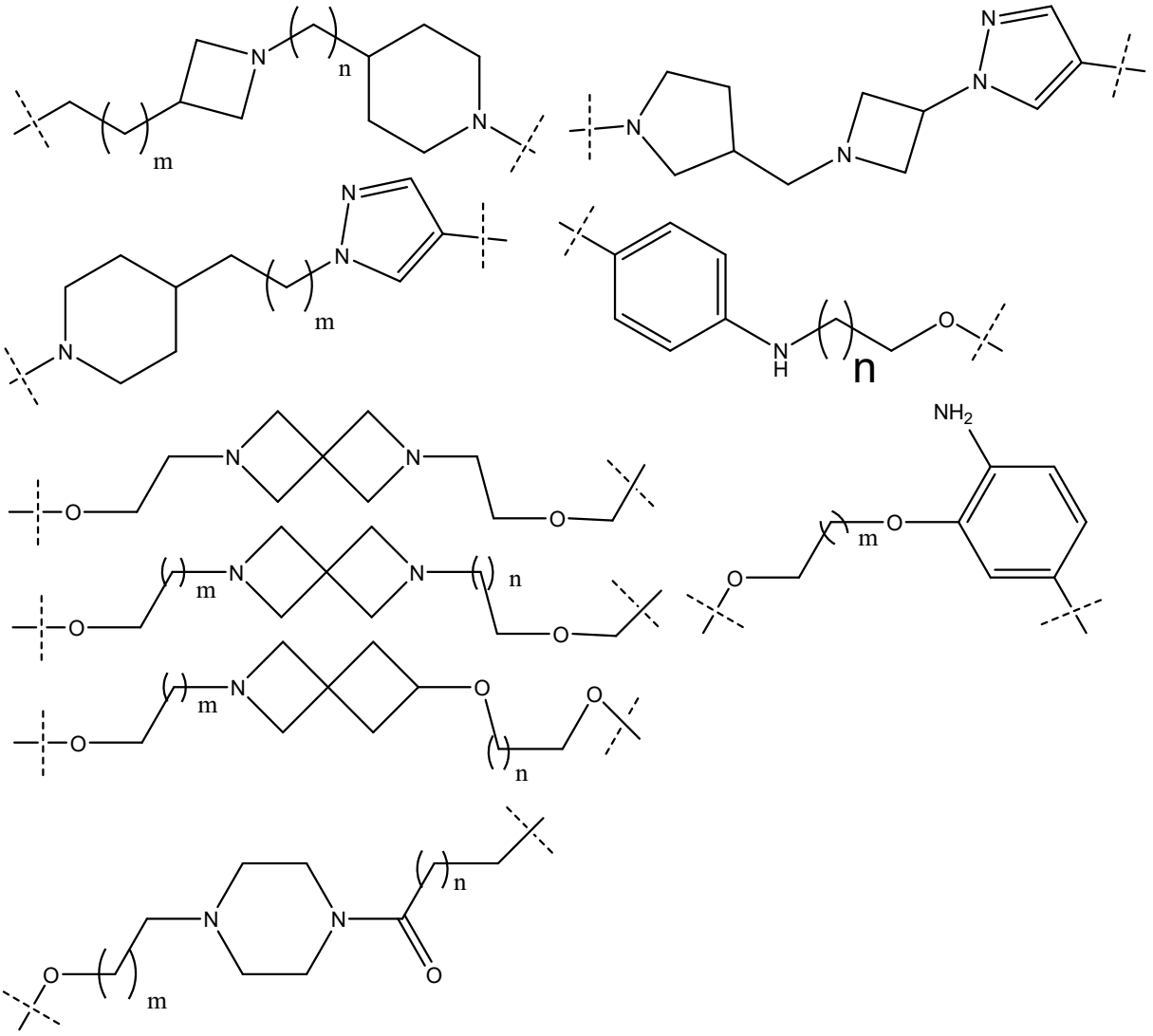
;

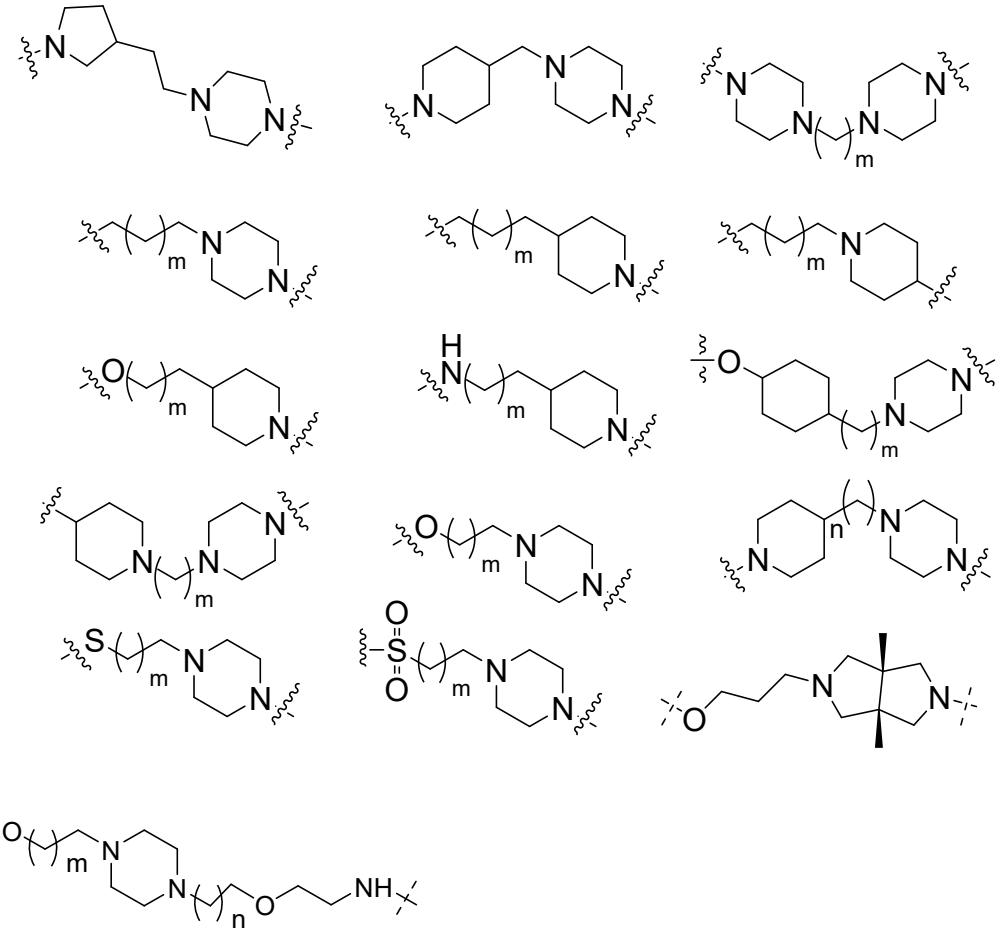


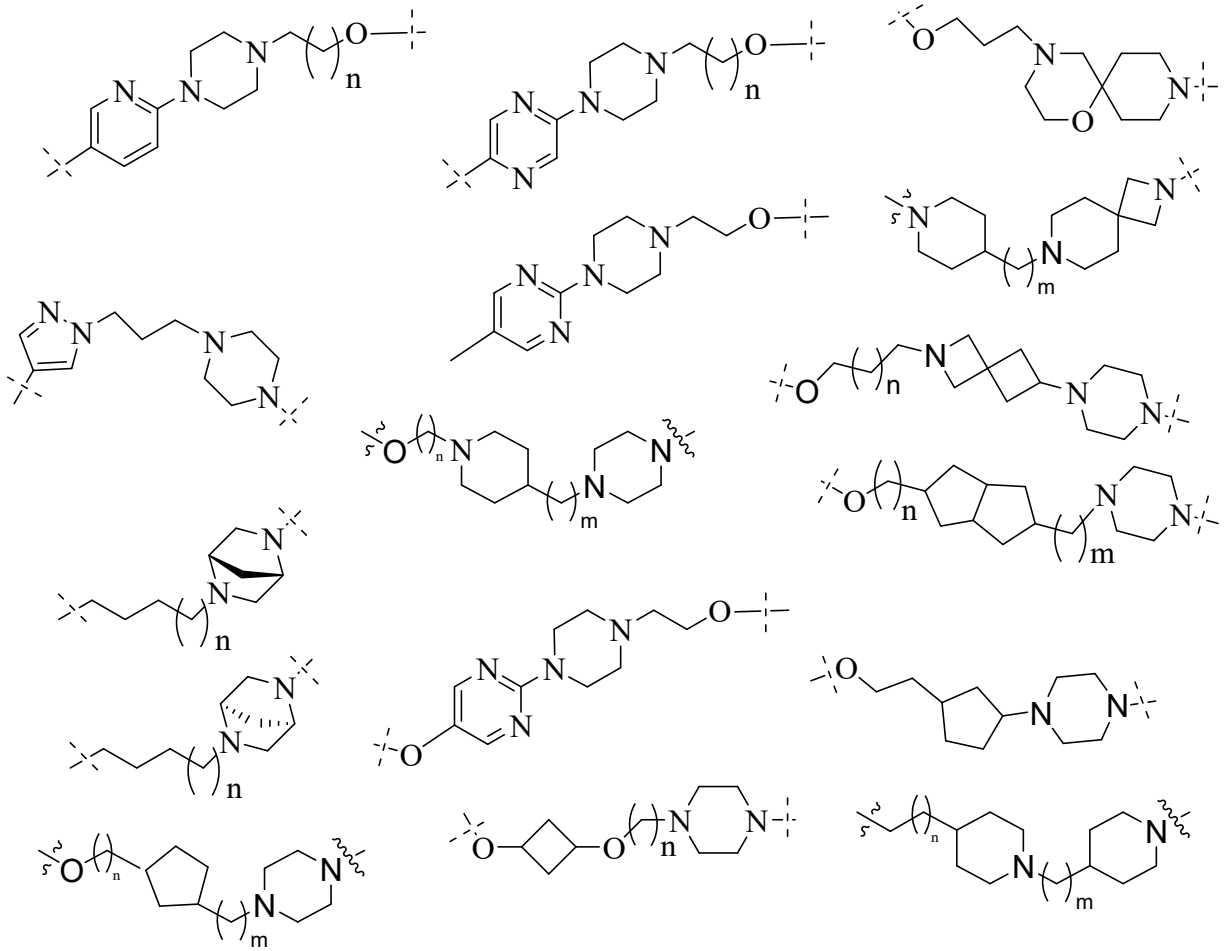


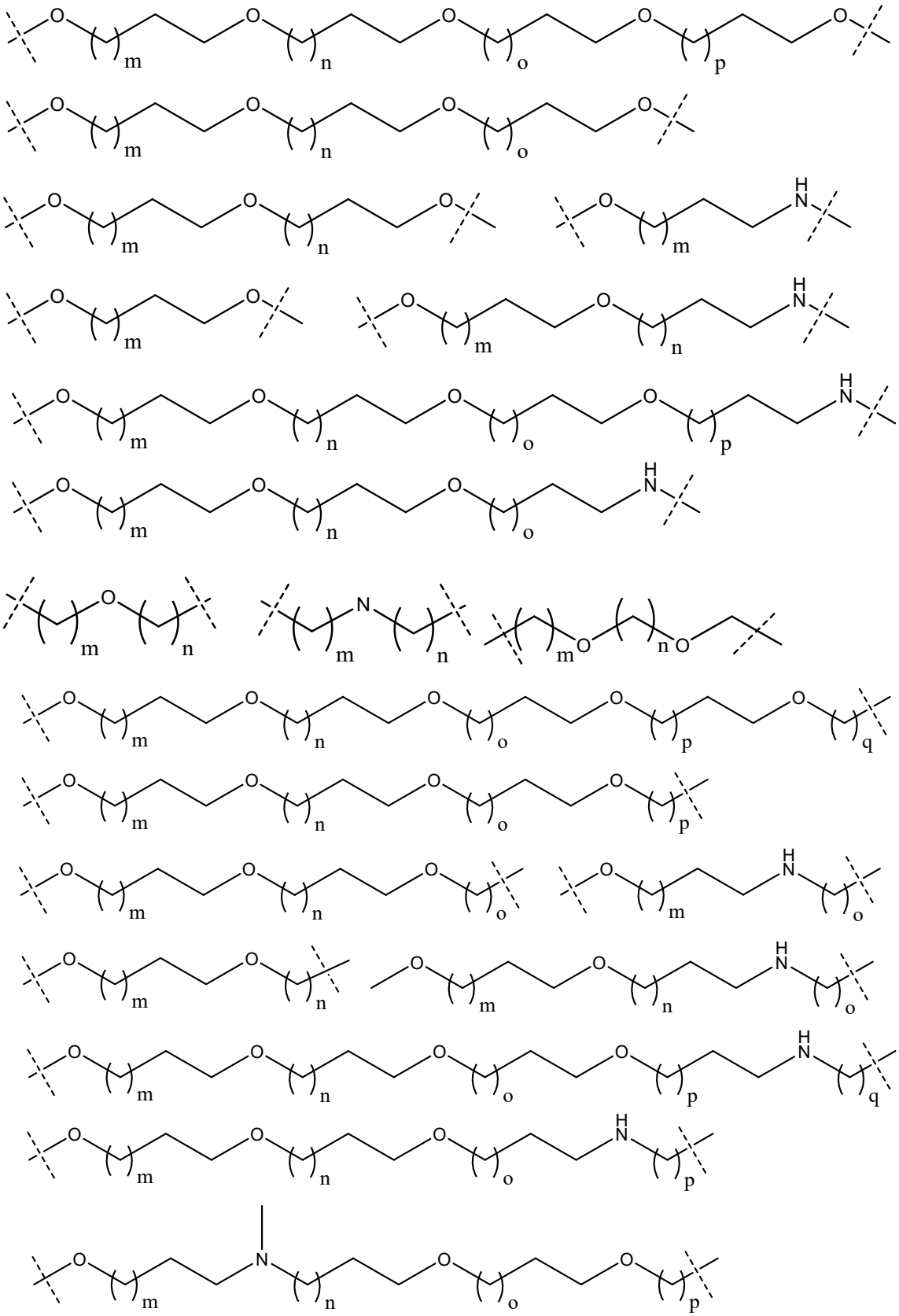


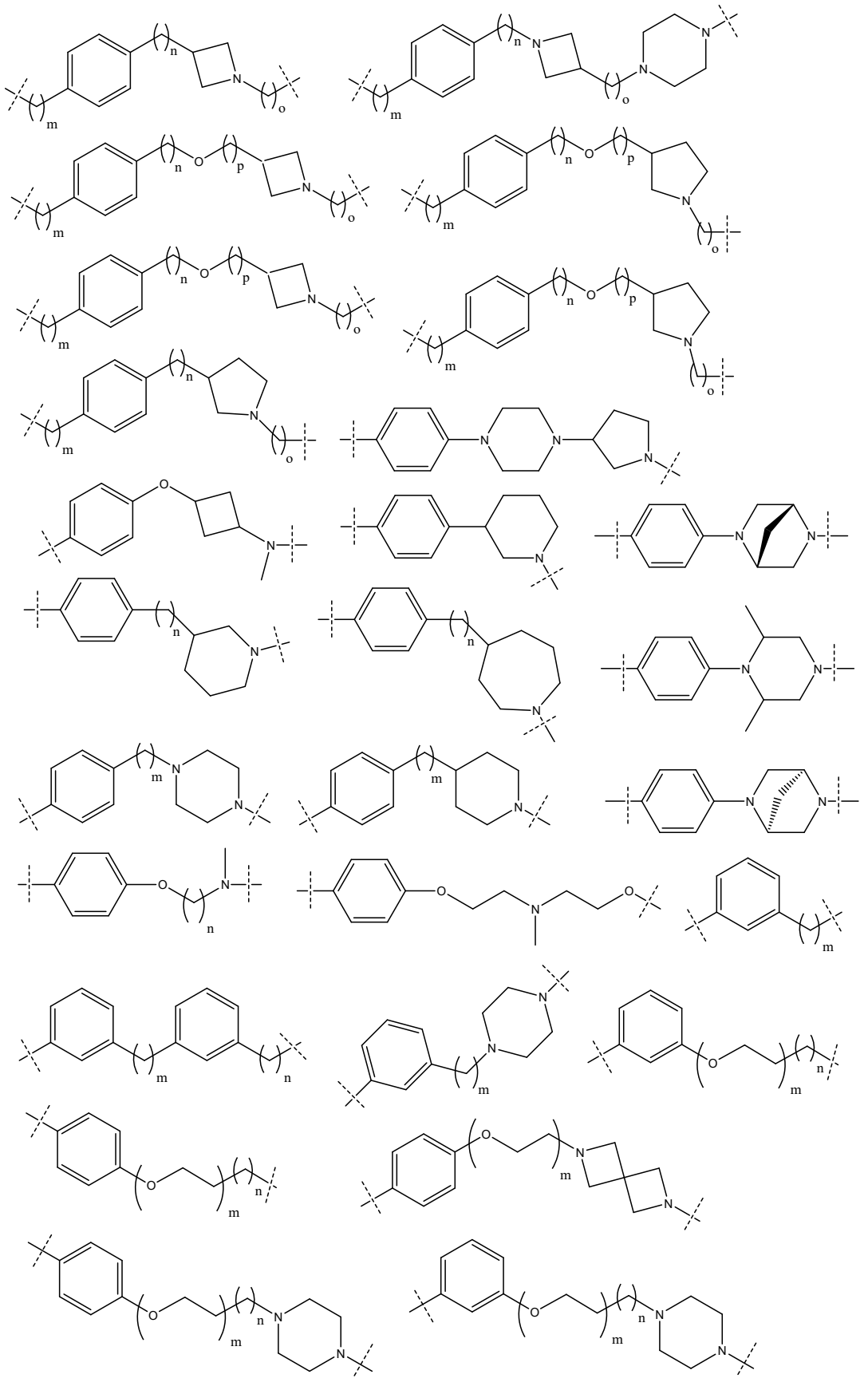


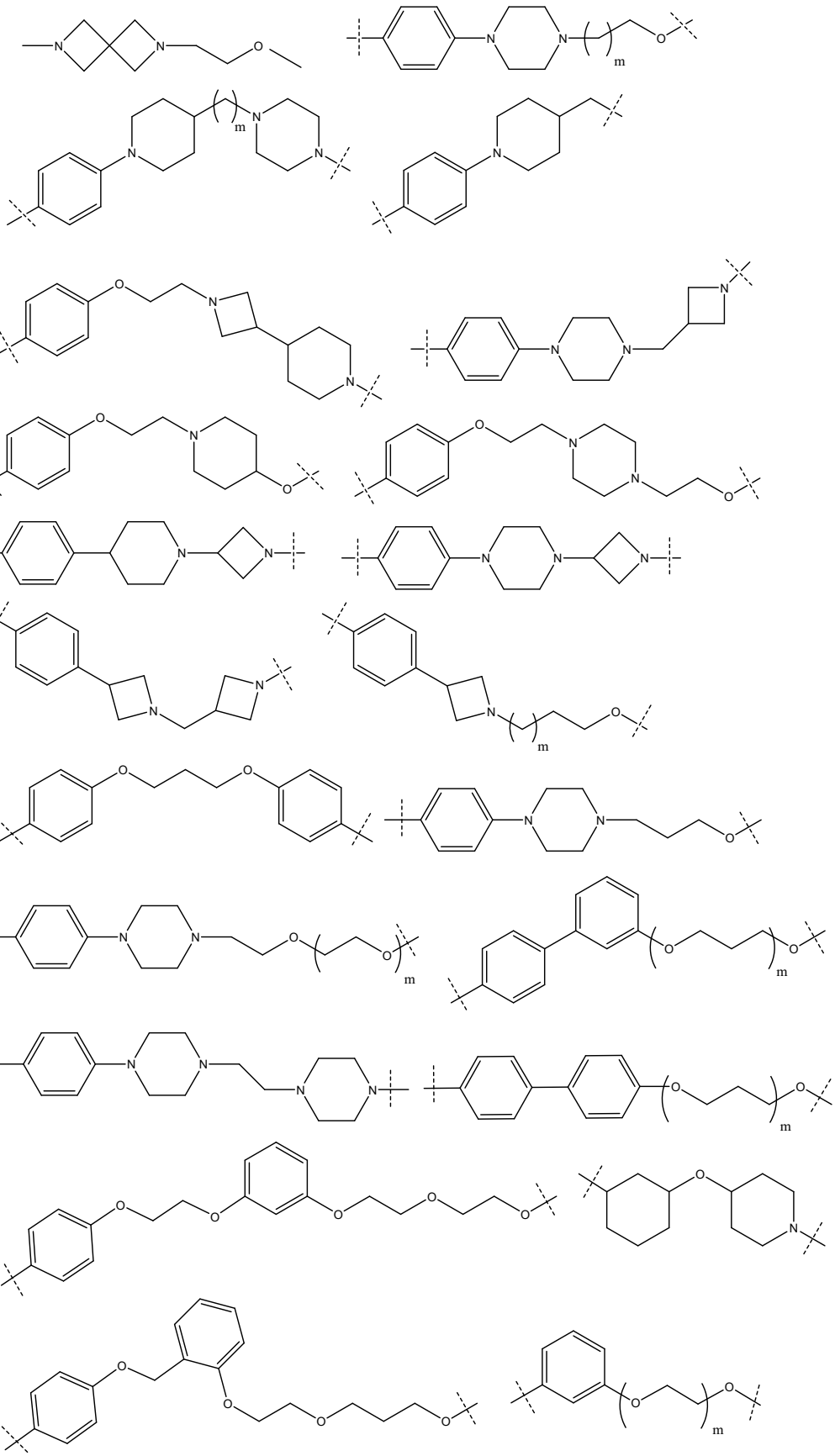


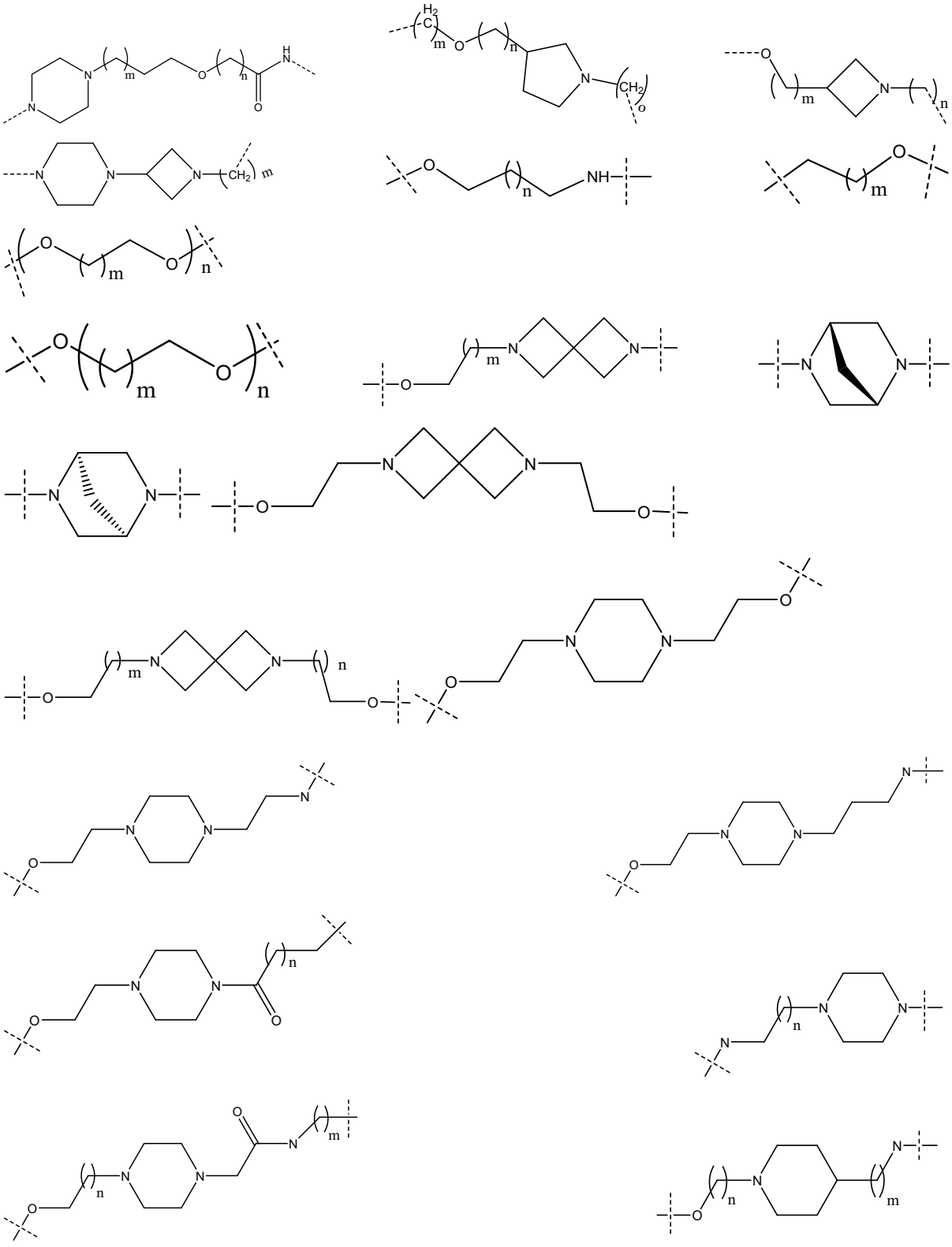


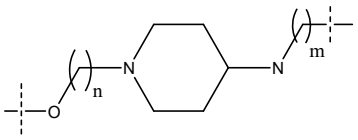


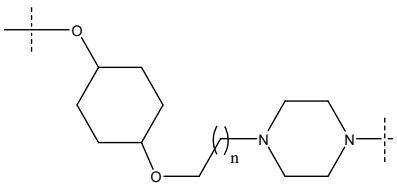


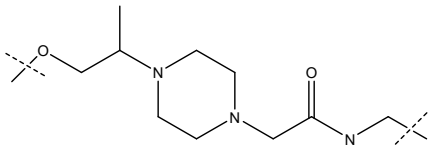


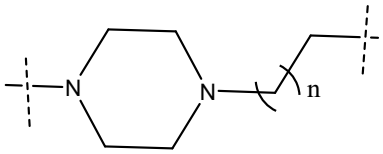


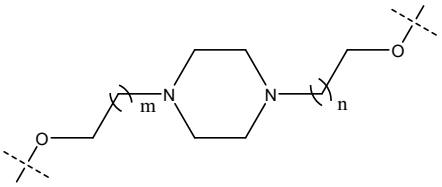


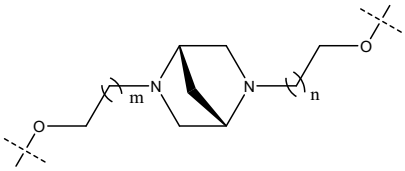


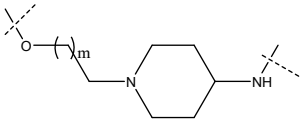


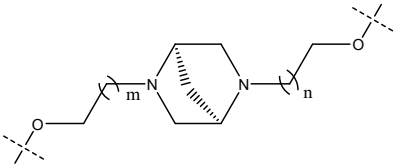


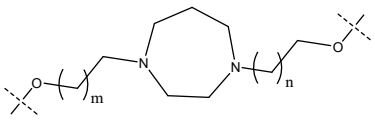


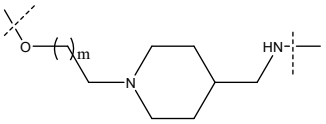


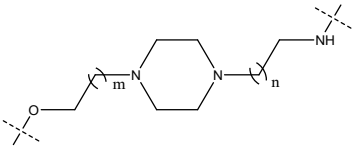


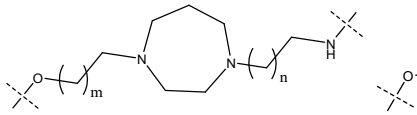


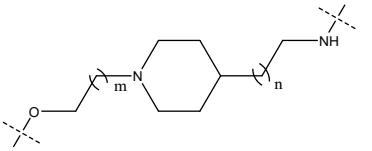


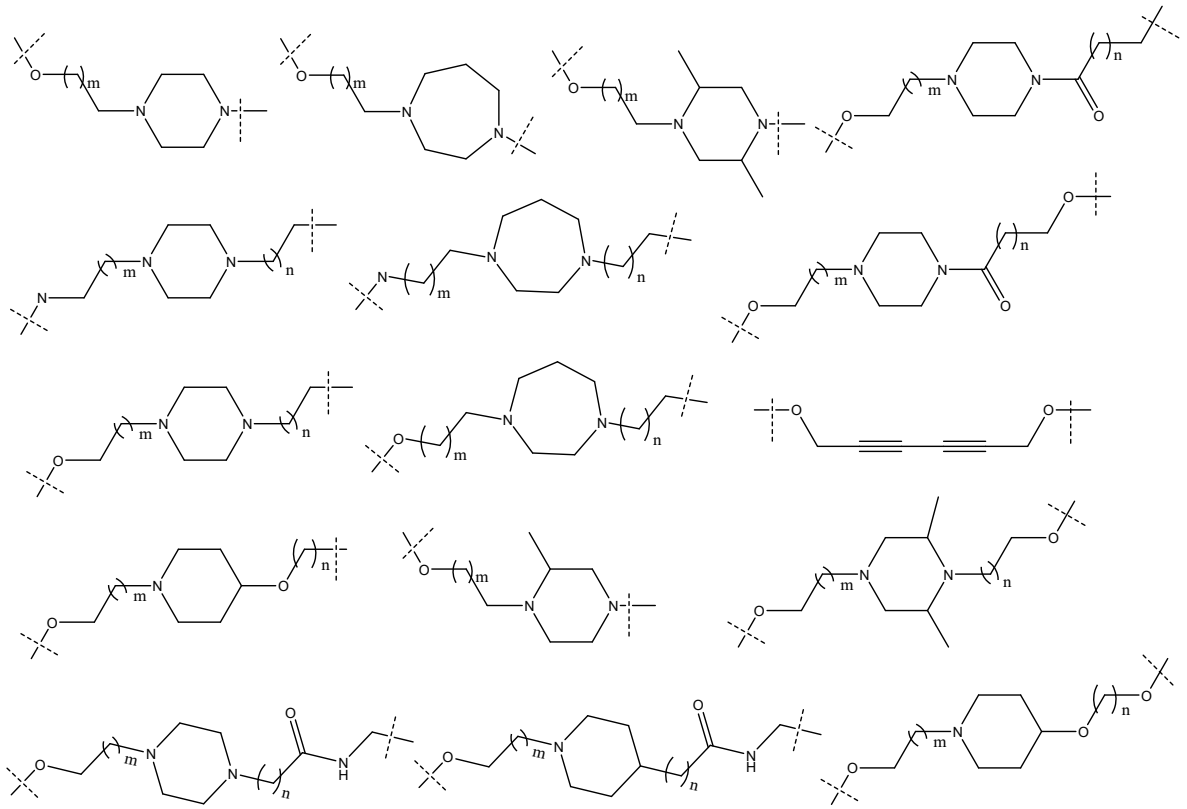


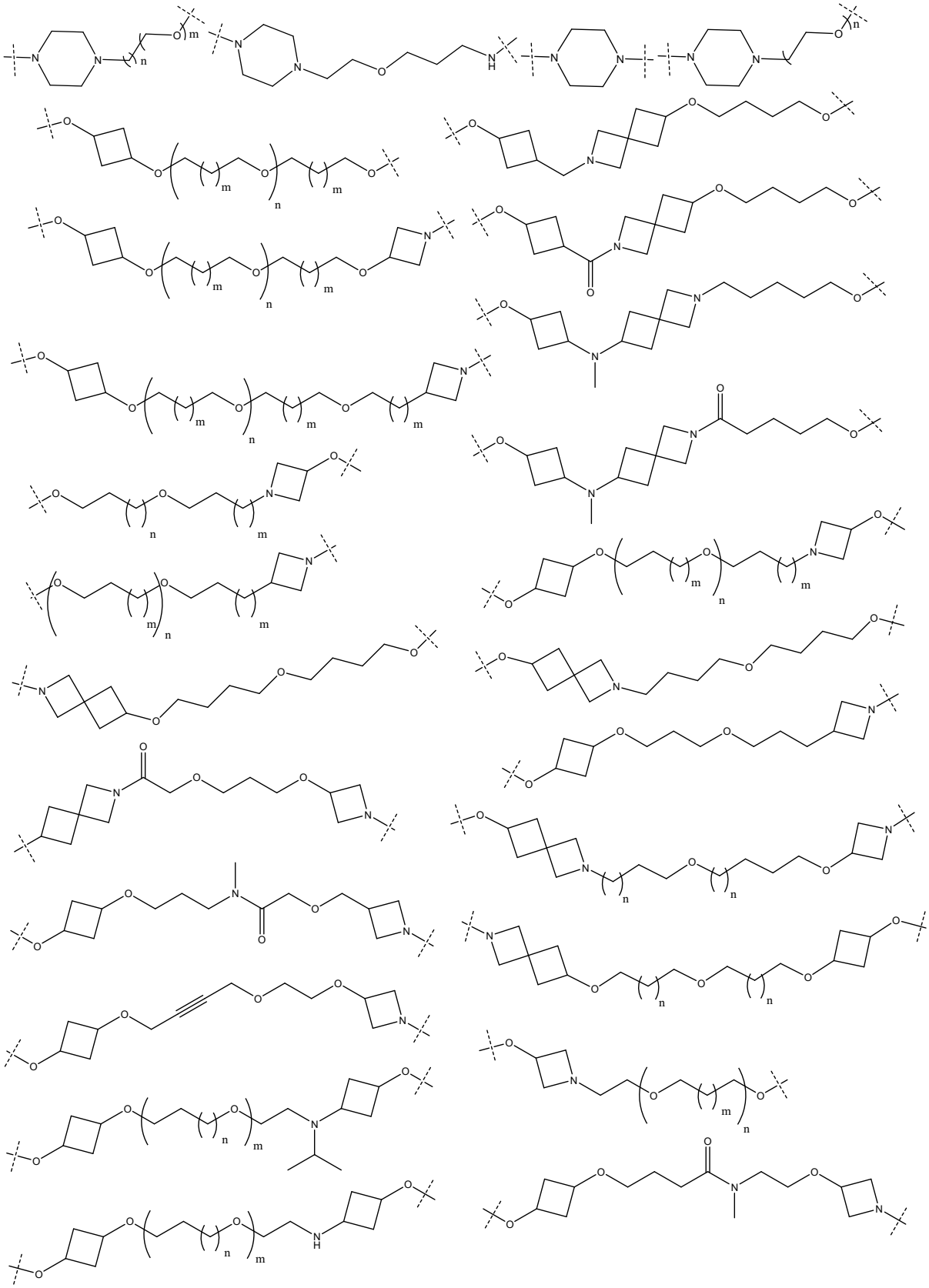


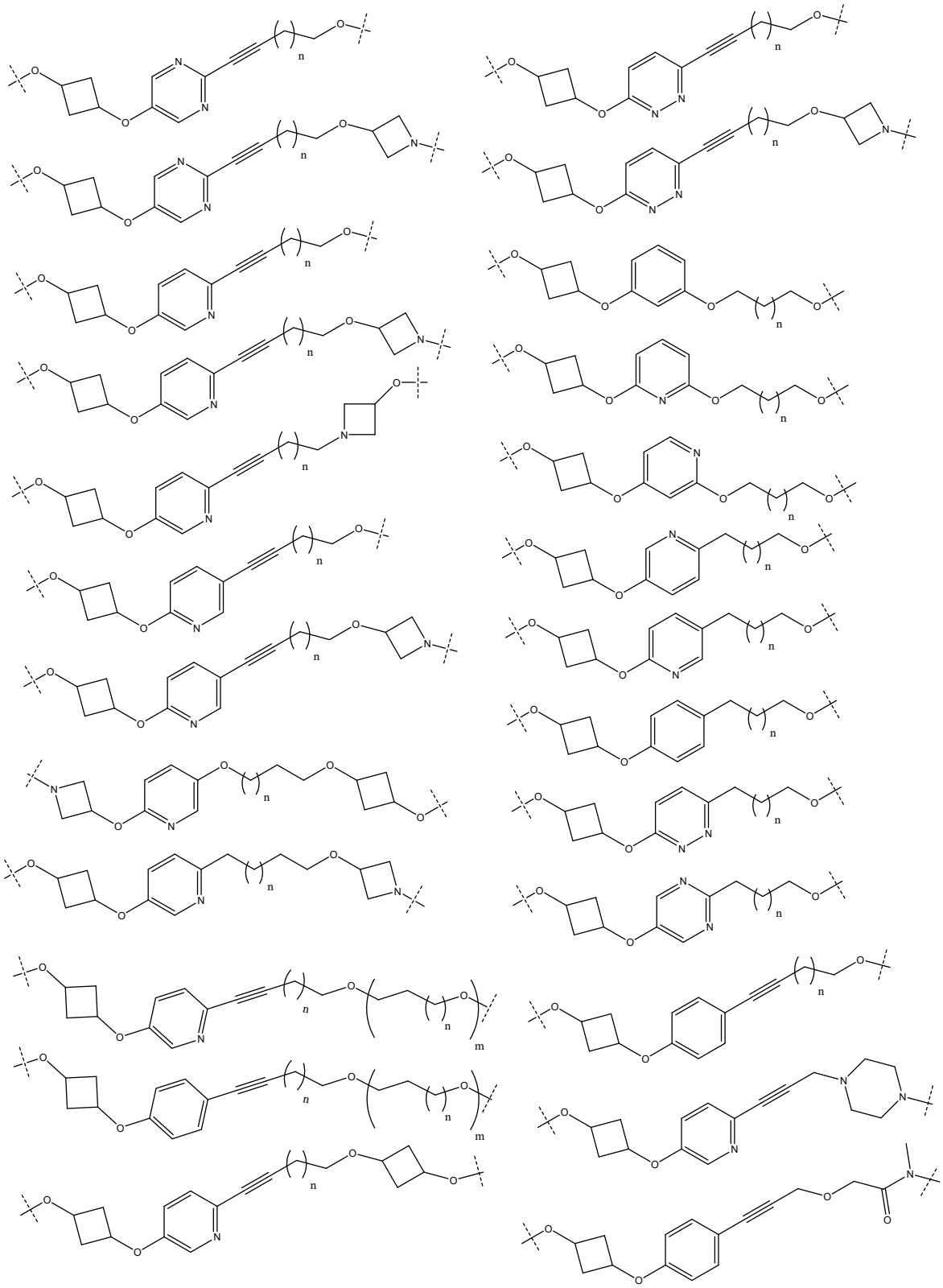


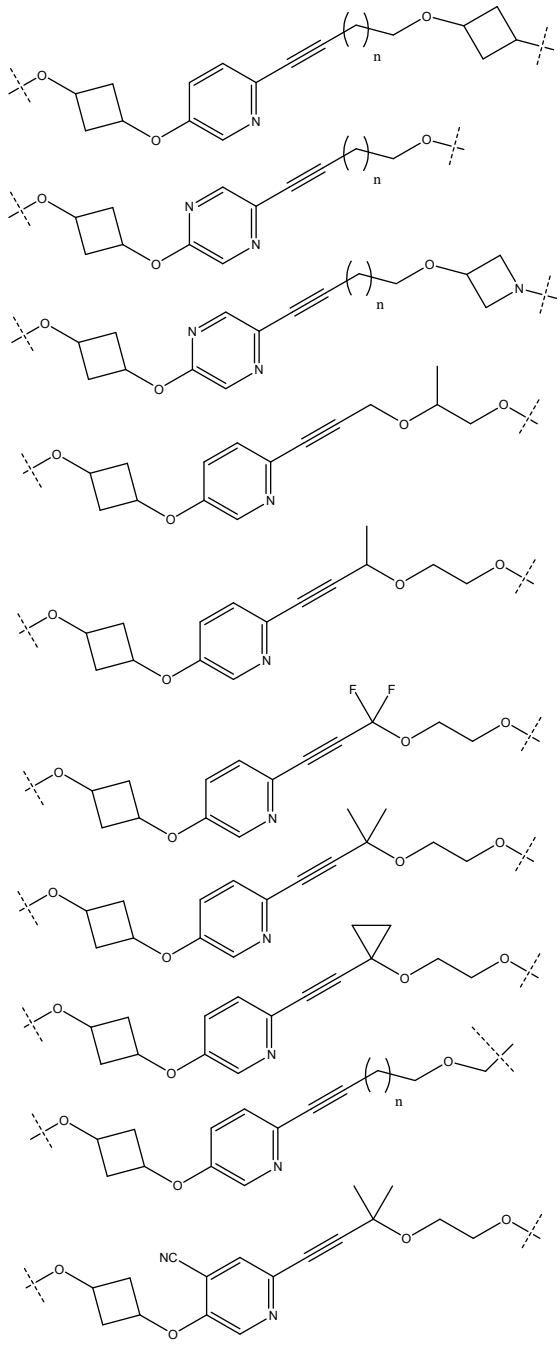


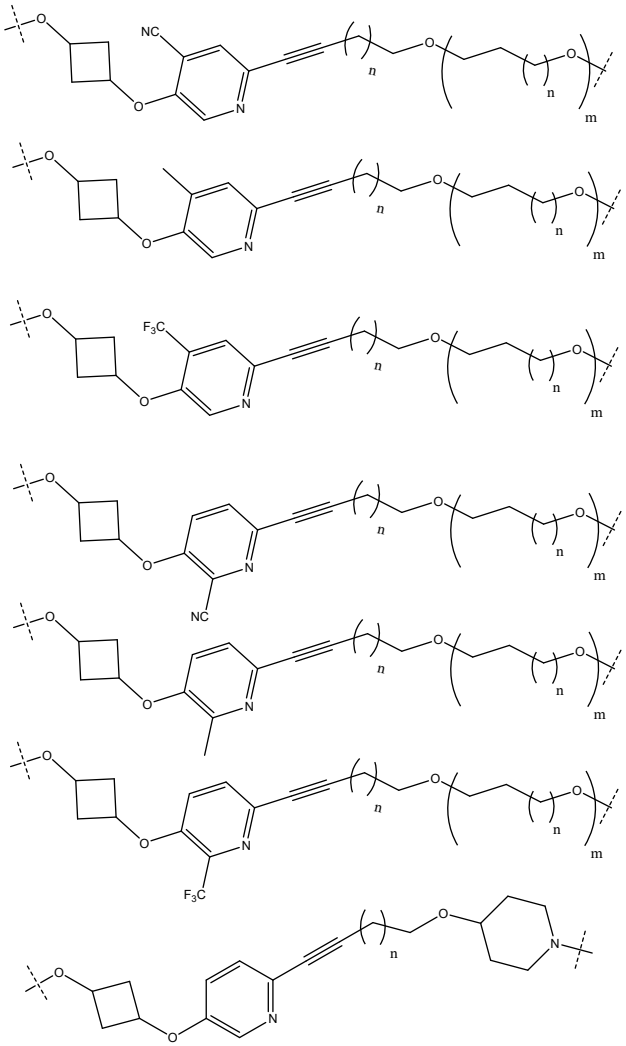


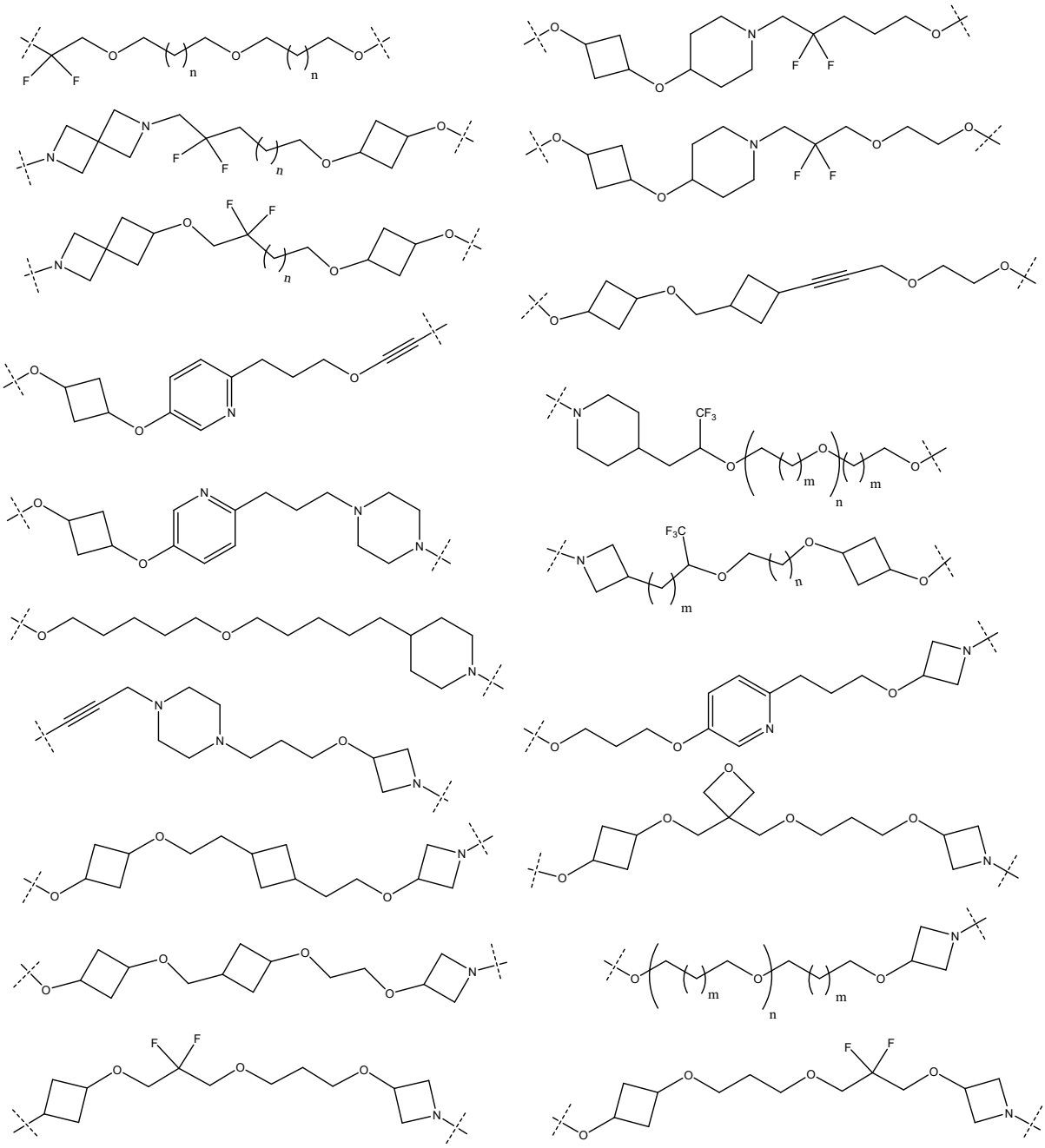


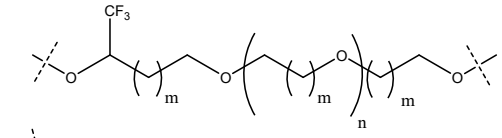


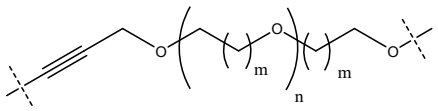


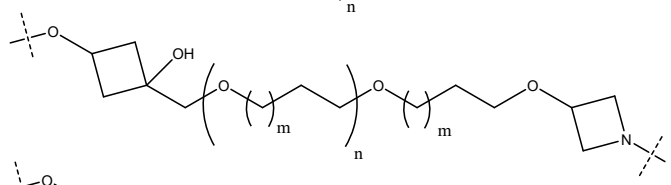


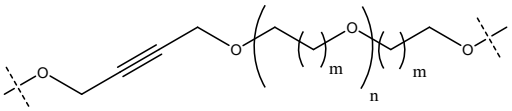


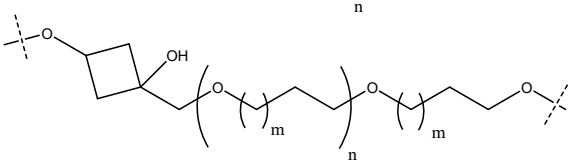


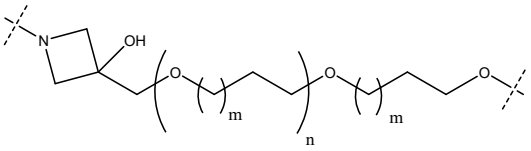


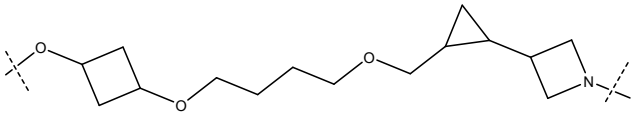


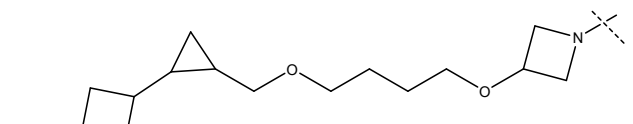


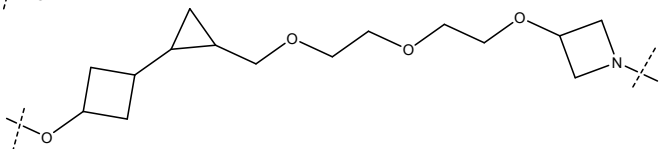


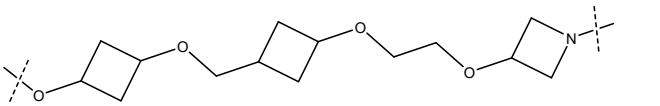


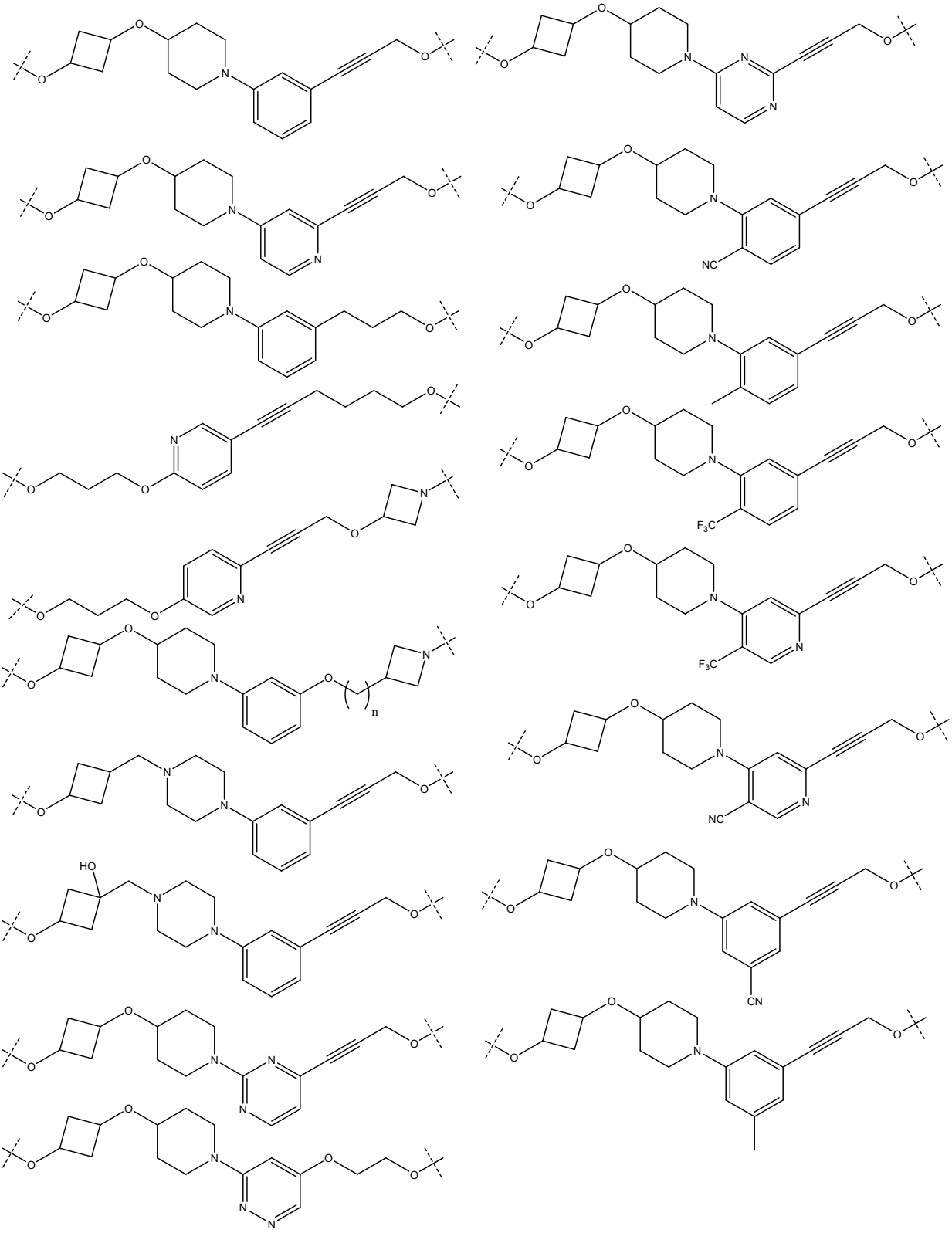


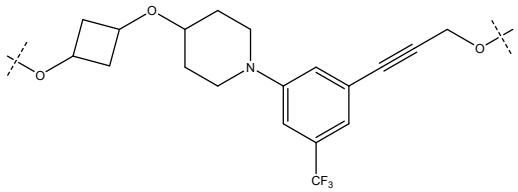


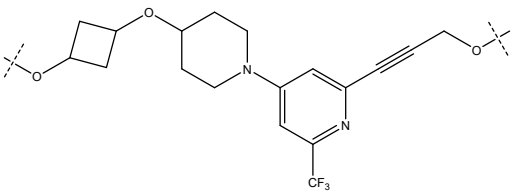


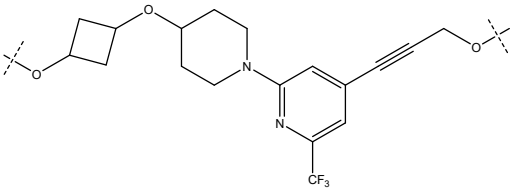


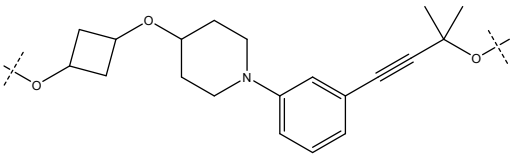


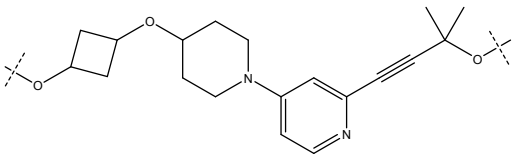


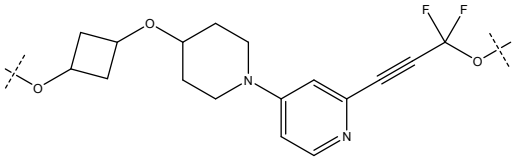


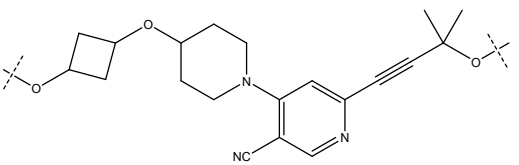


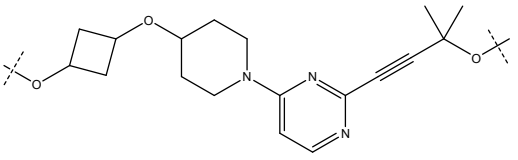


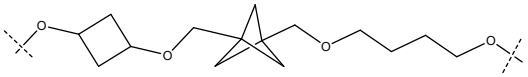


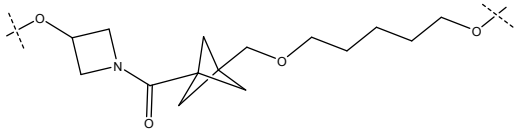


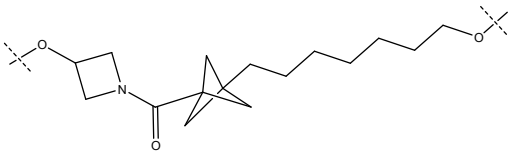


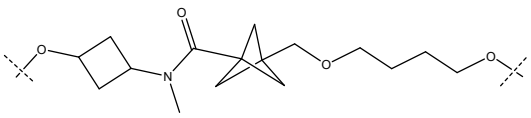


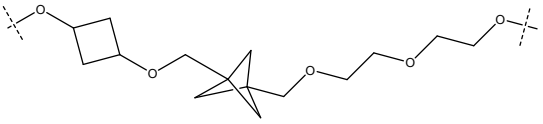




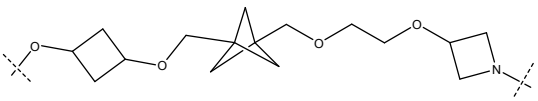


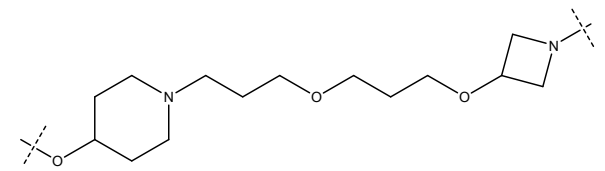
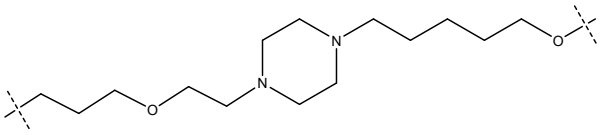
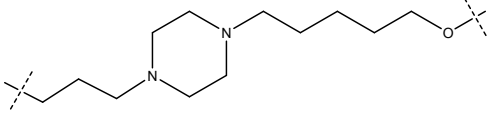
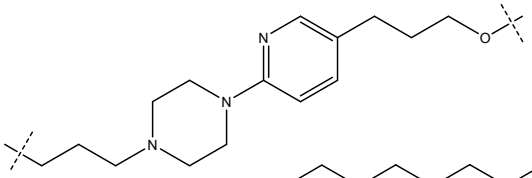
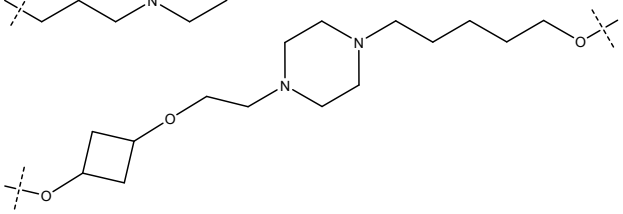
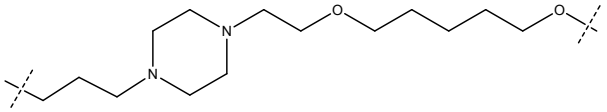
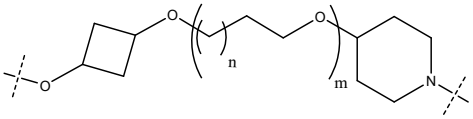
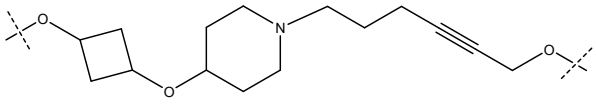
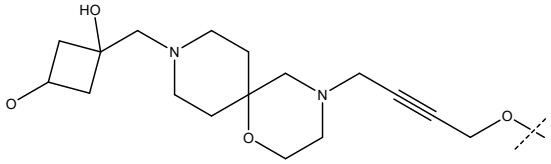
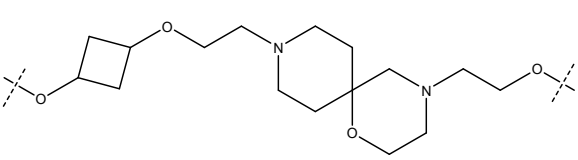


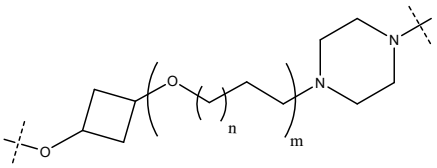
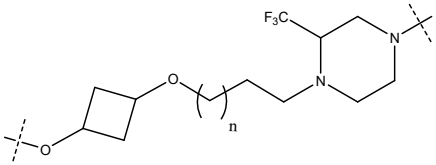
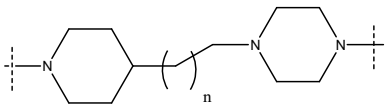
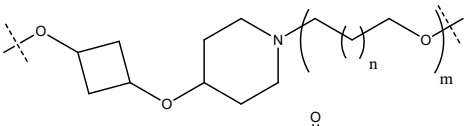
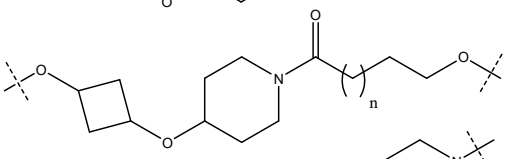
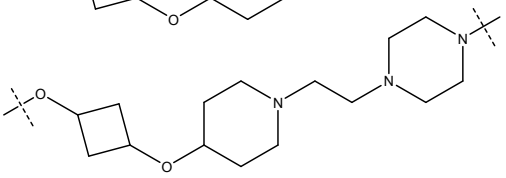
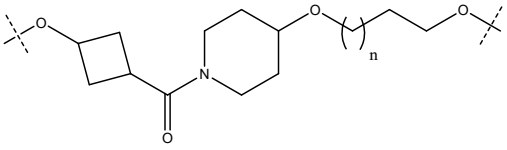
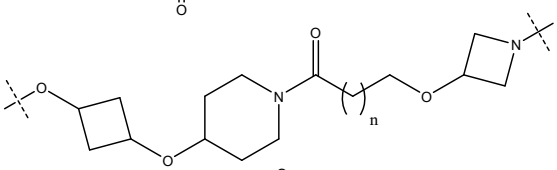
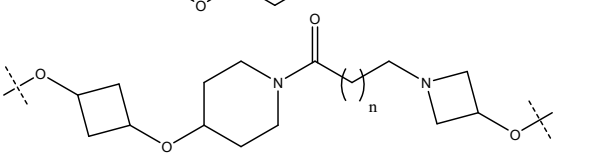


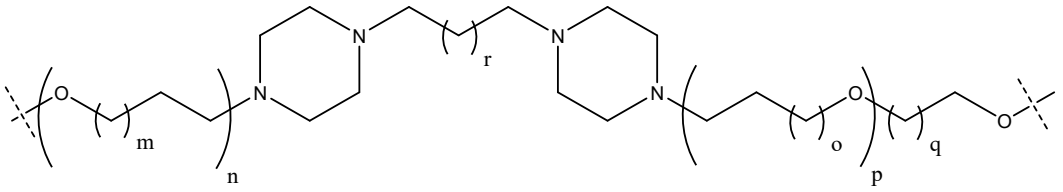


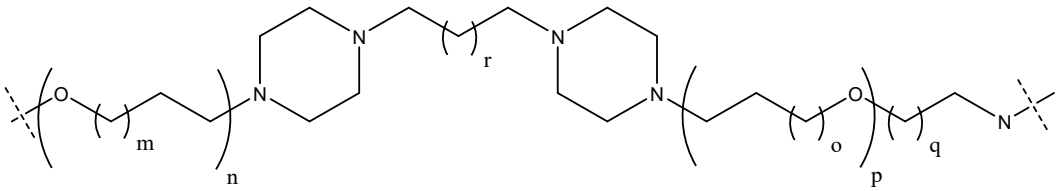


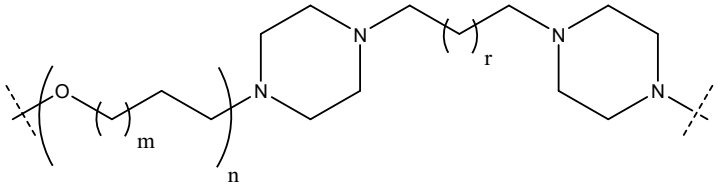


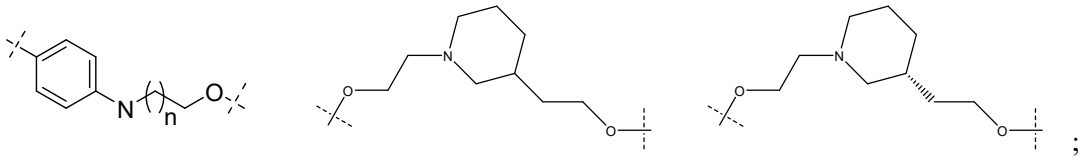











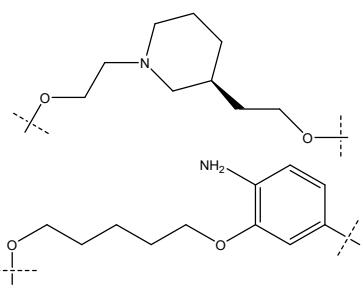










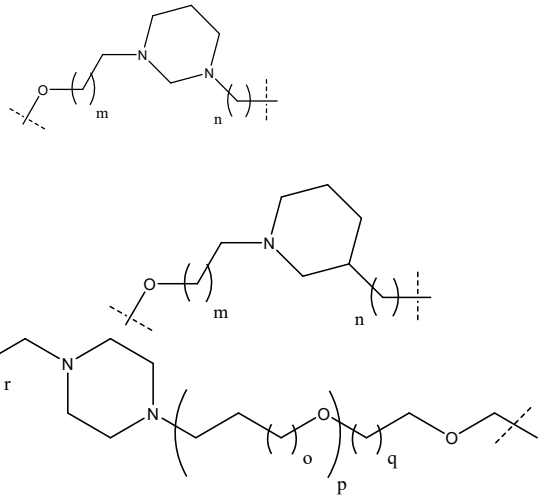


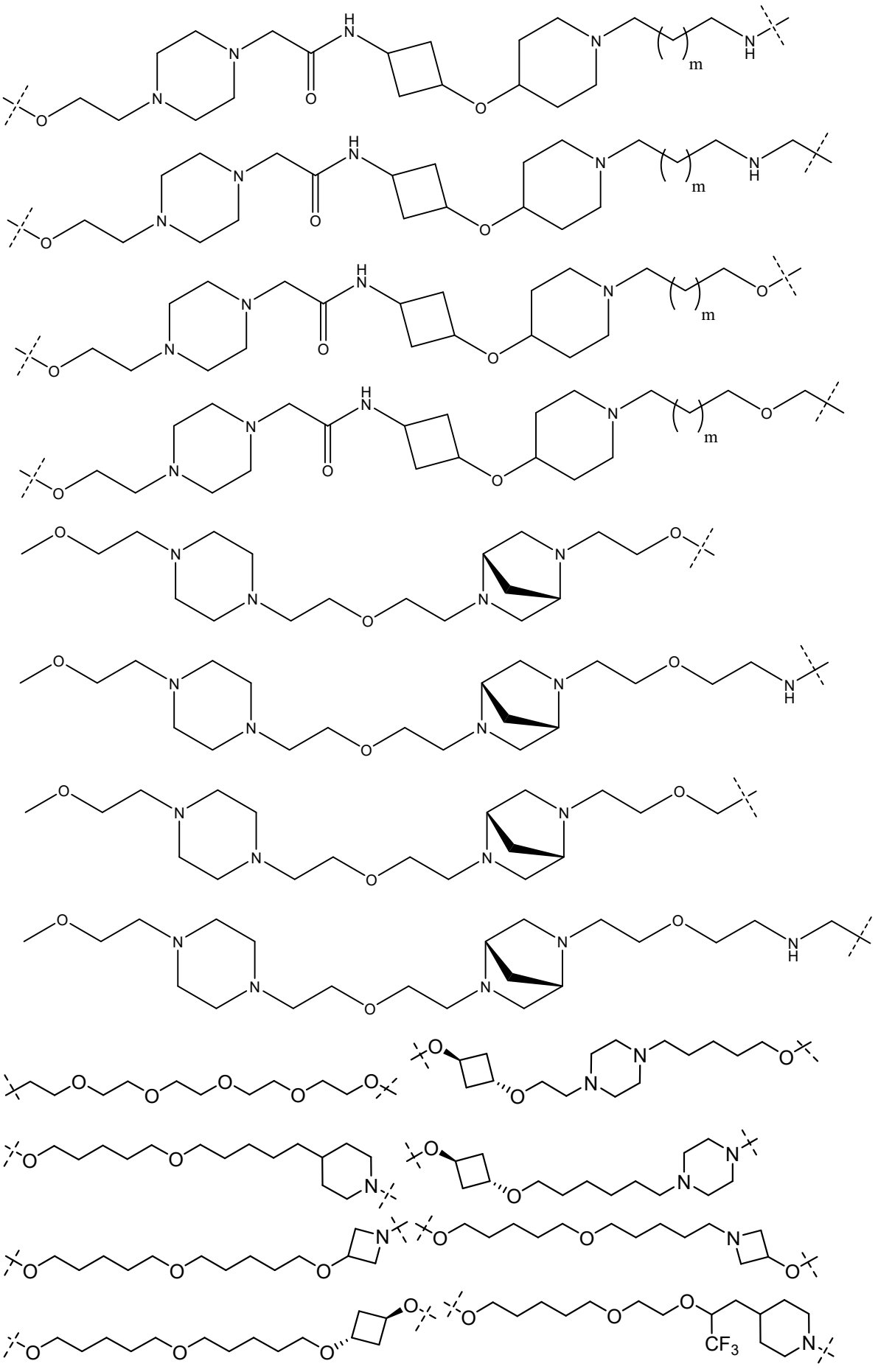


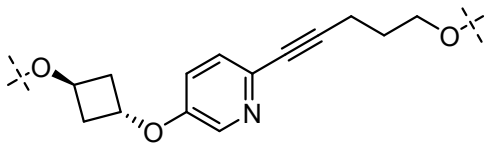






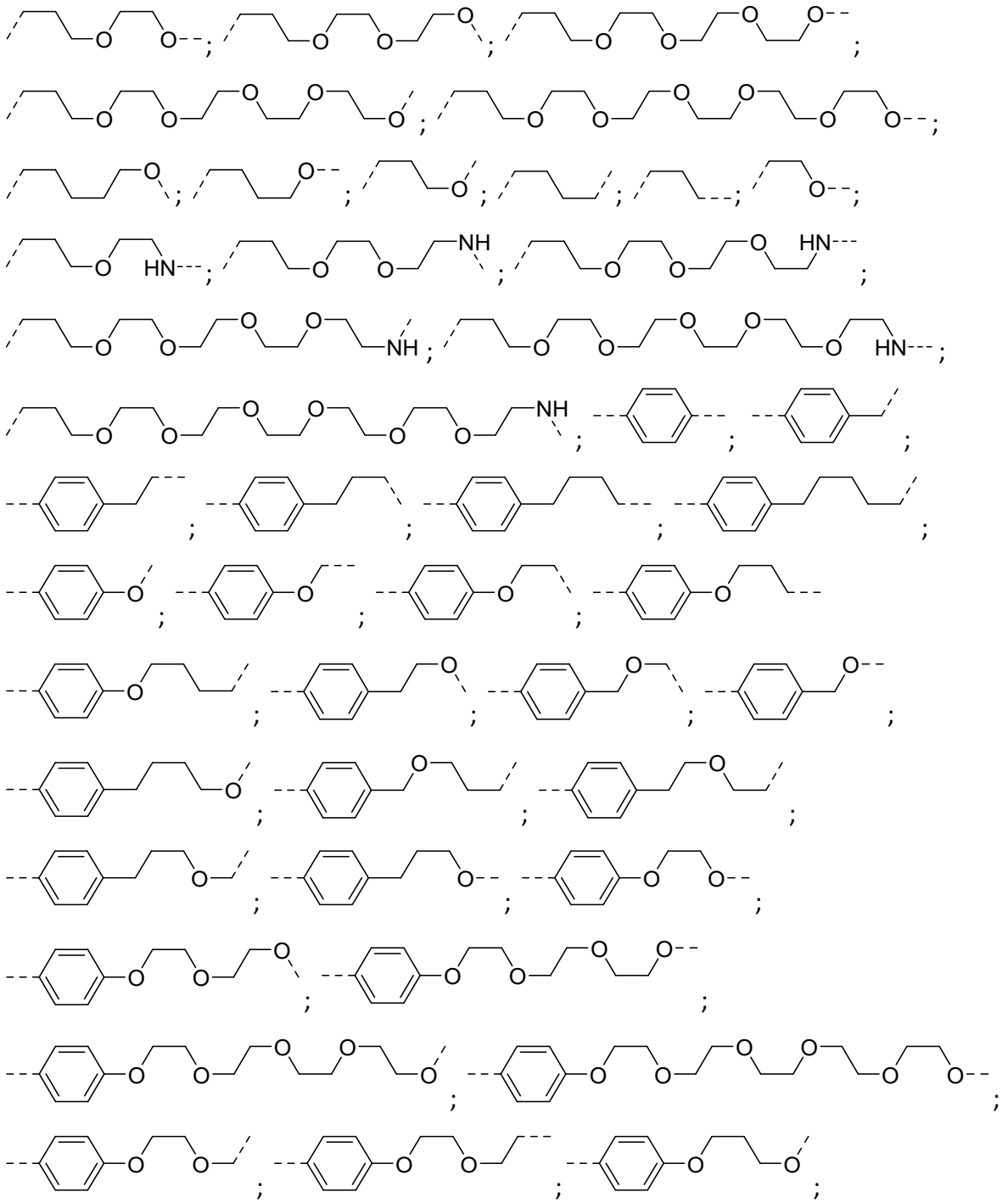


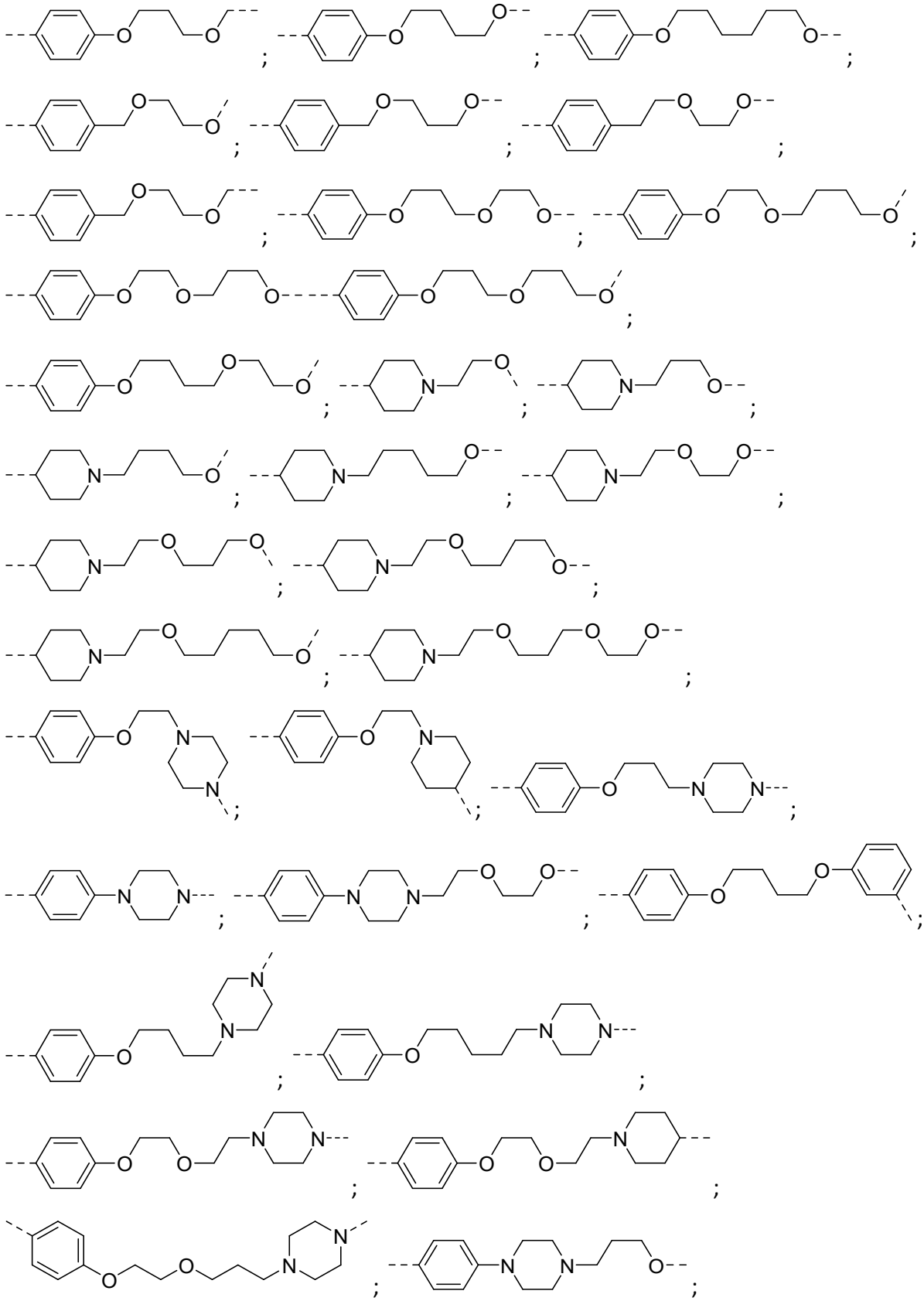


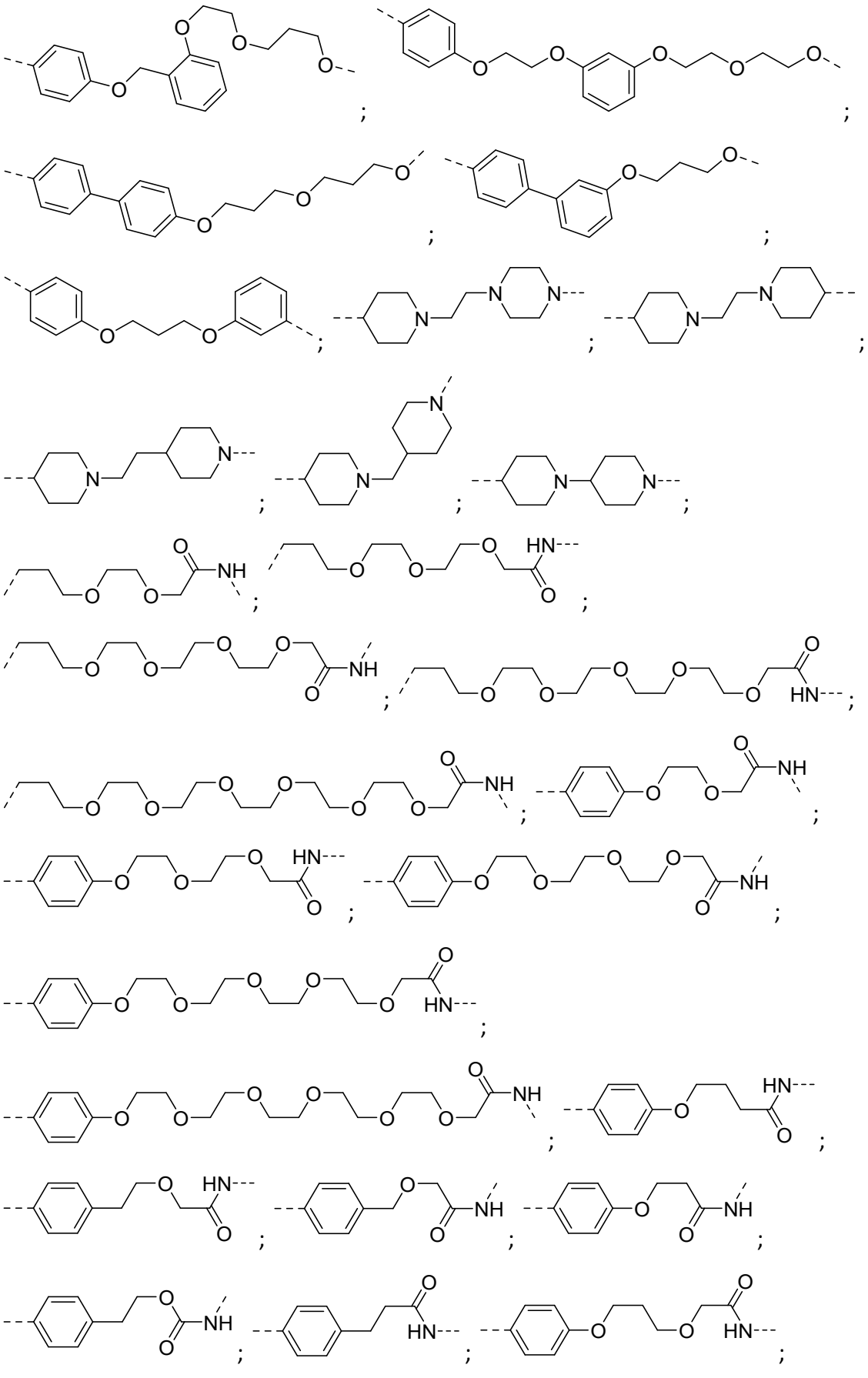


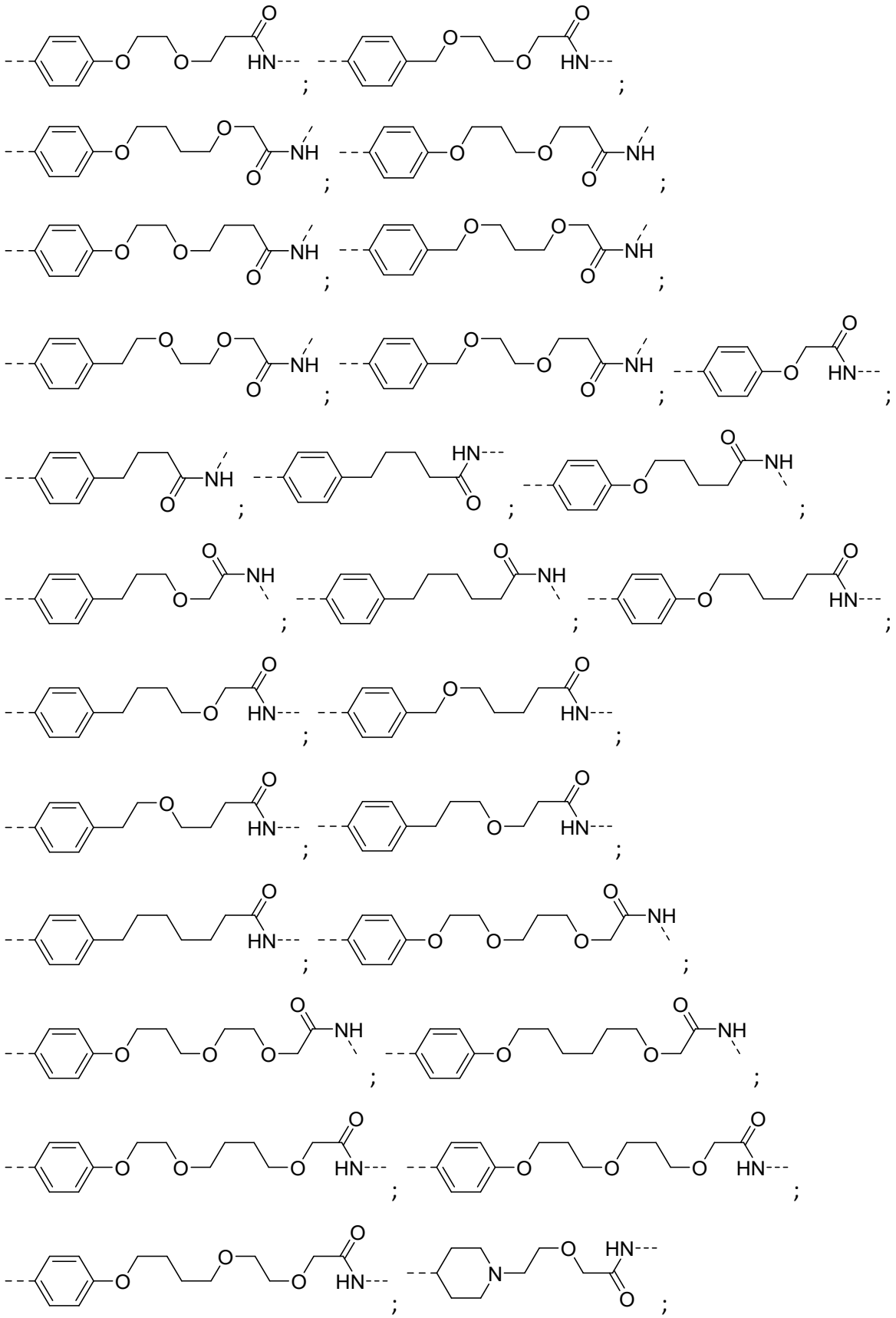
, en donde cada m, n, o, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

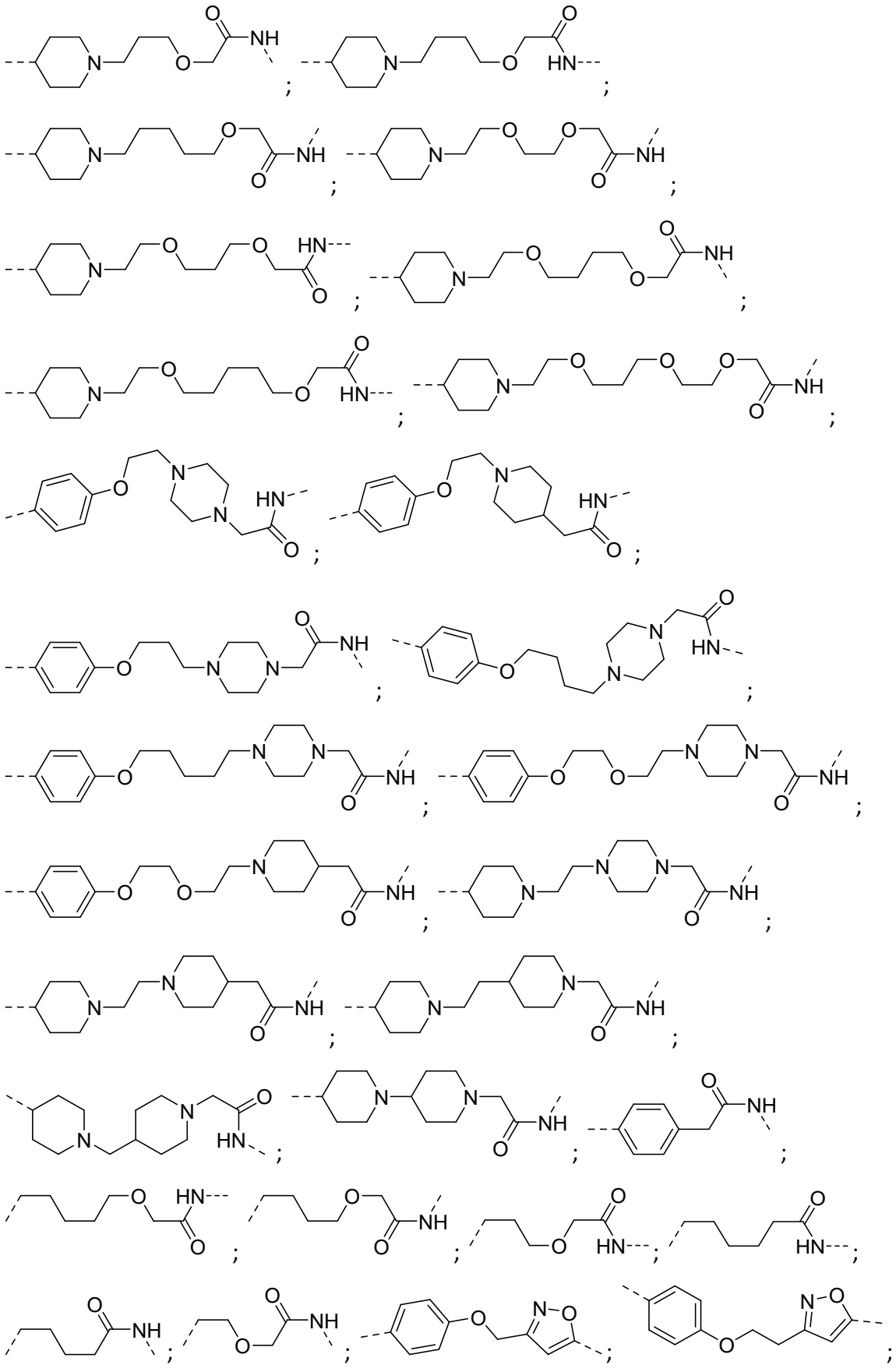
[0102] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L se selecciona del grupo que consiste en:

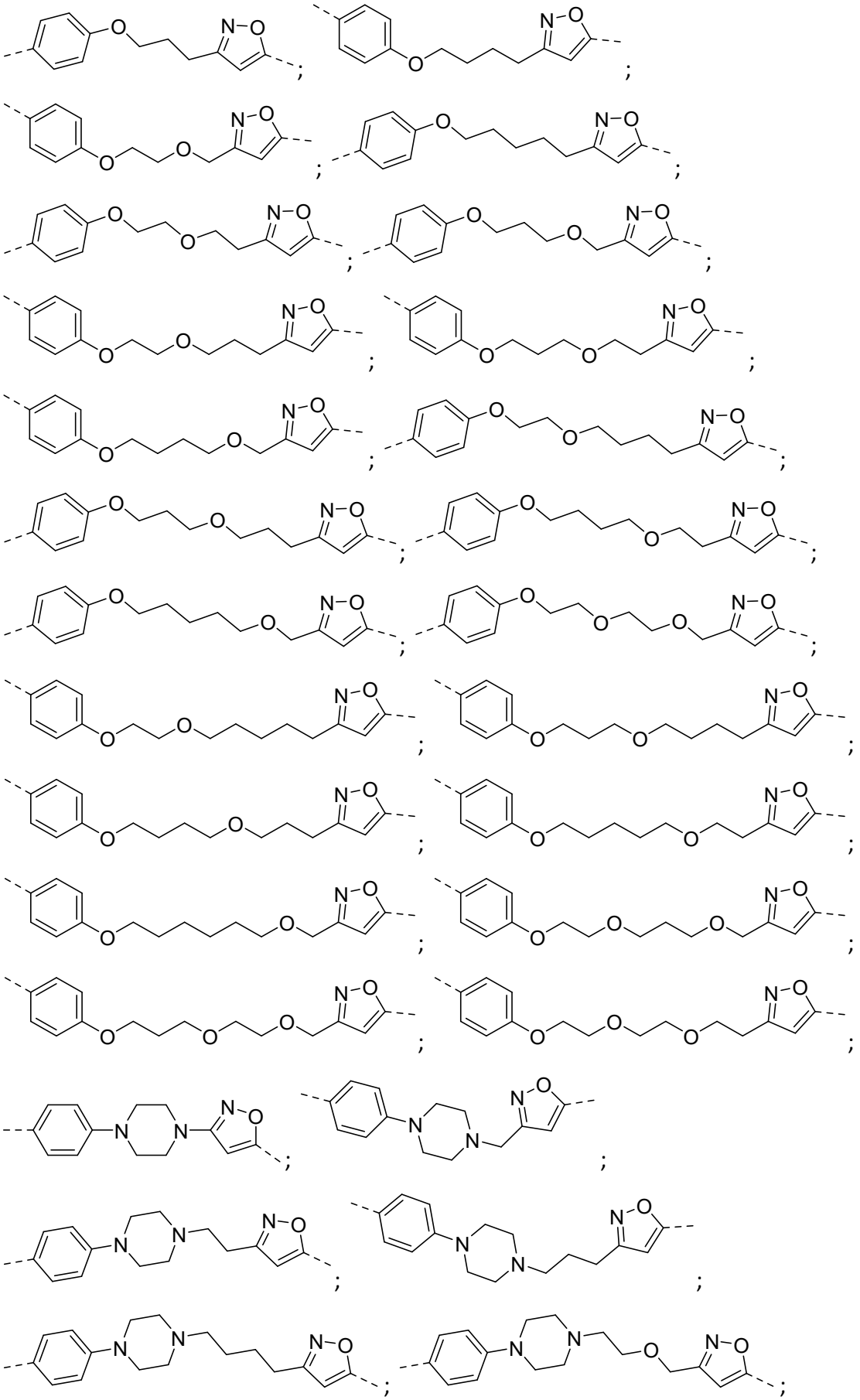


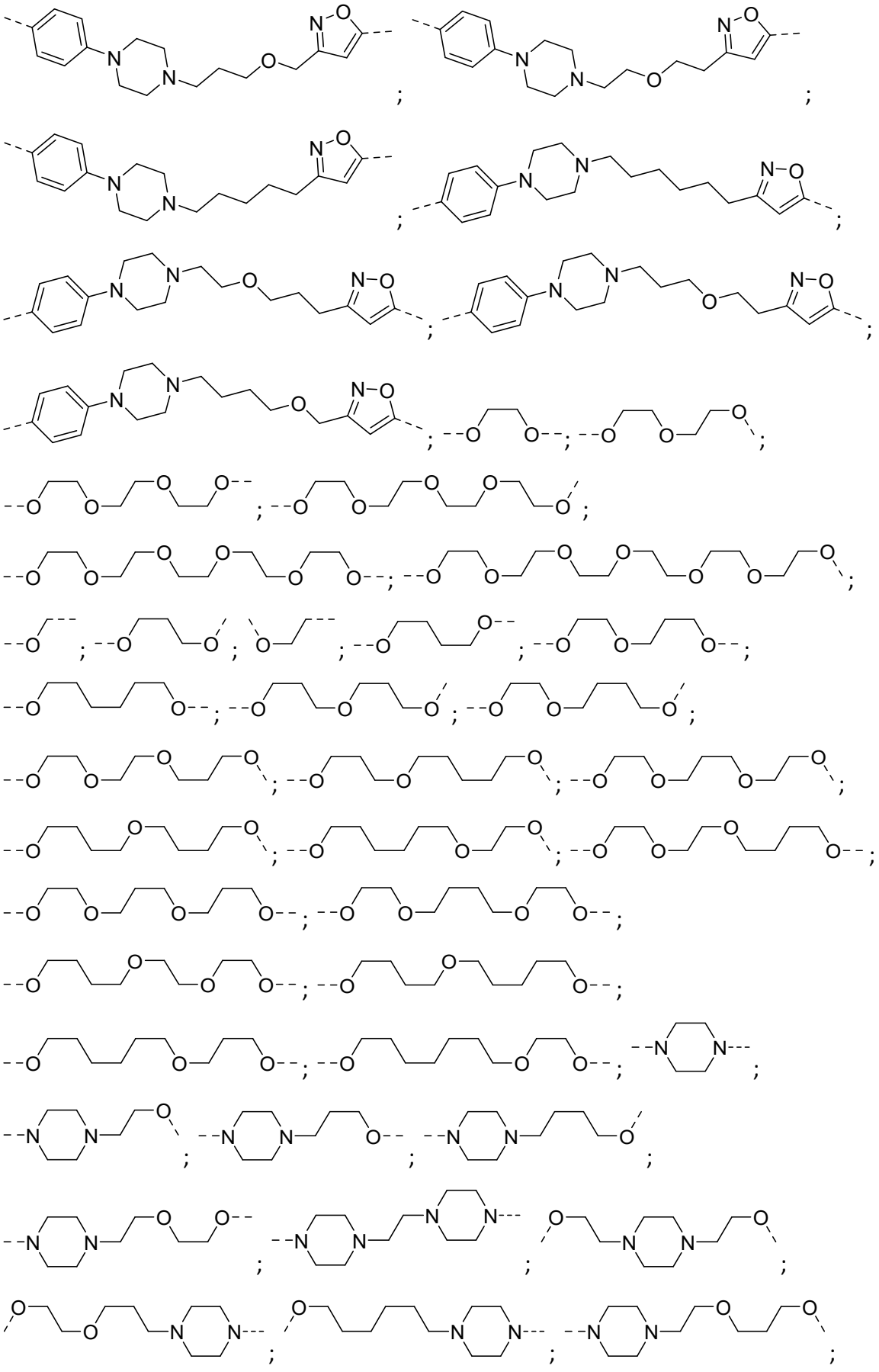


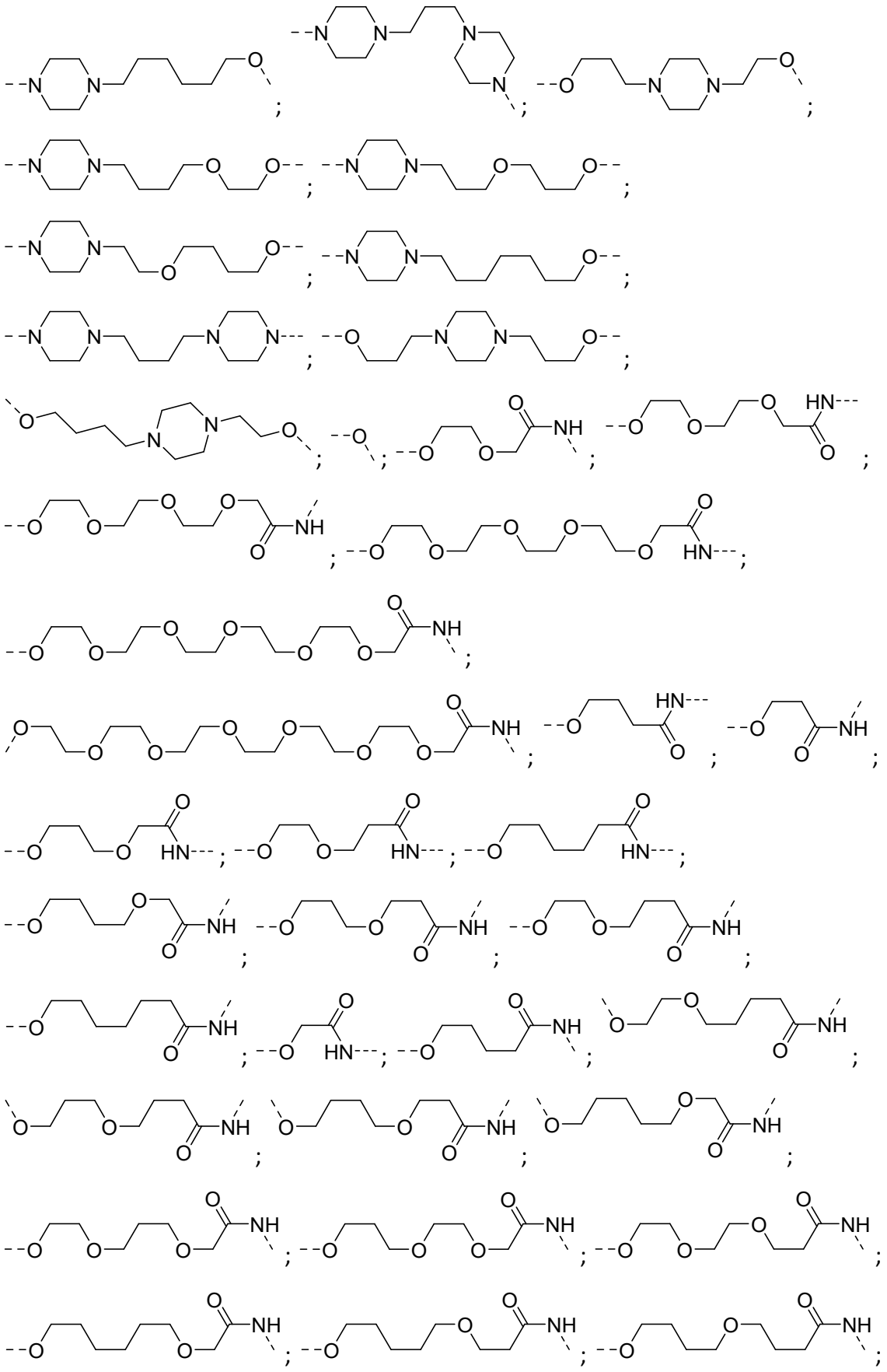


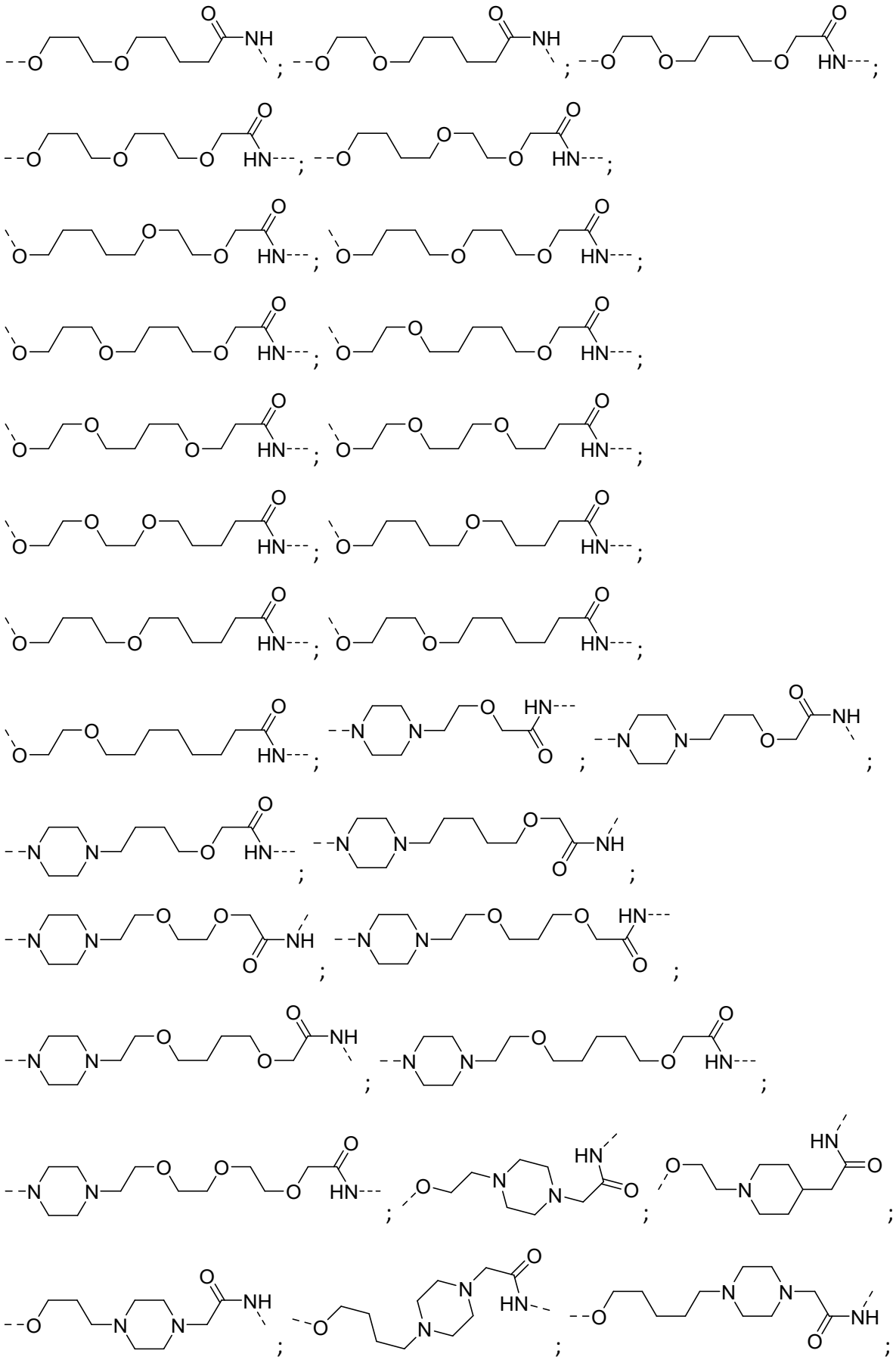


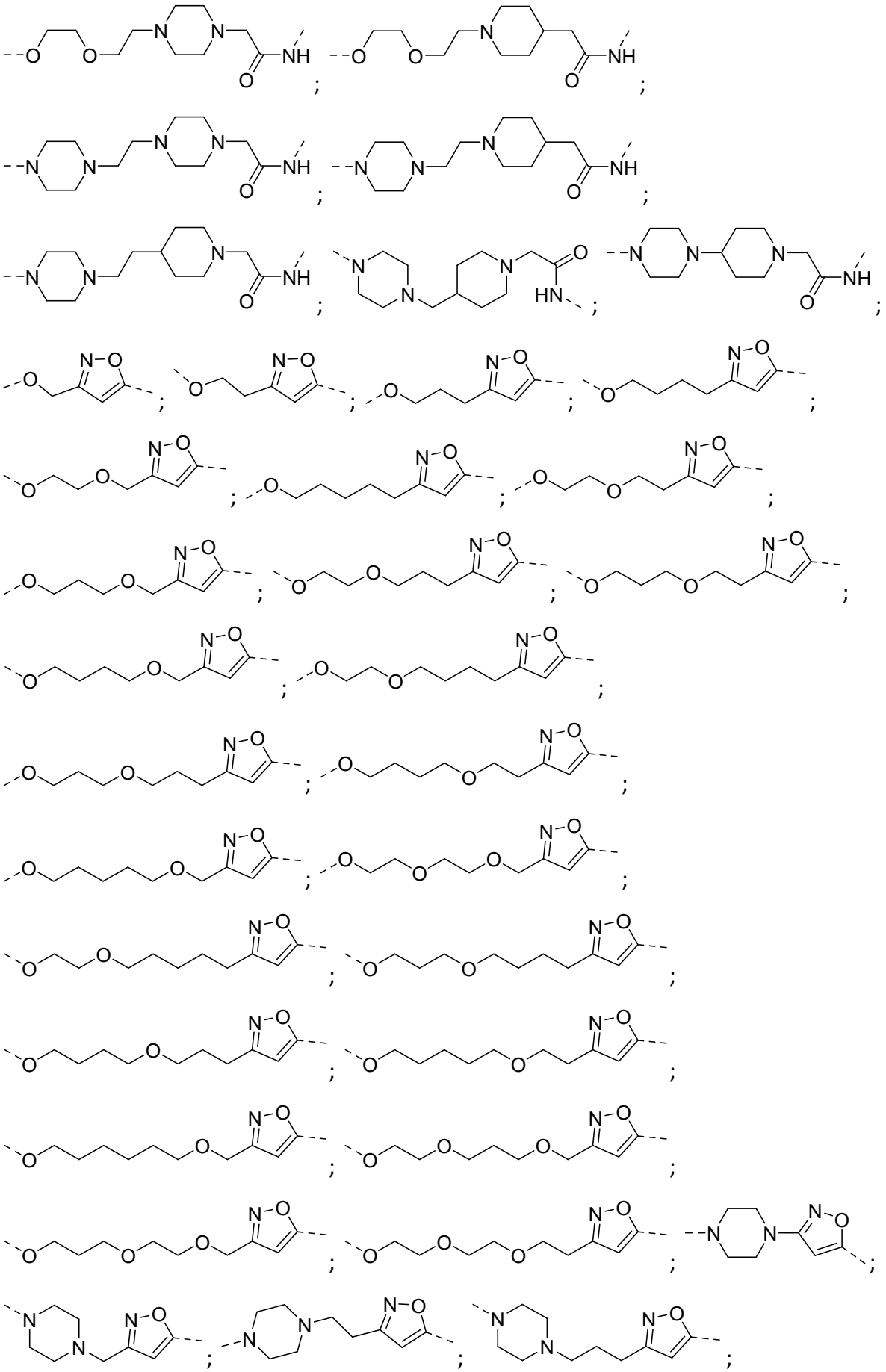


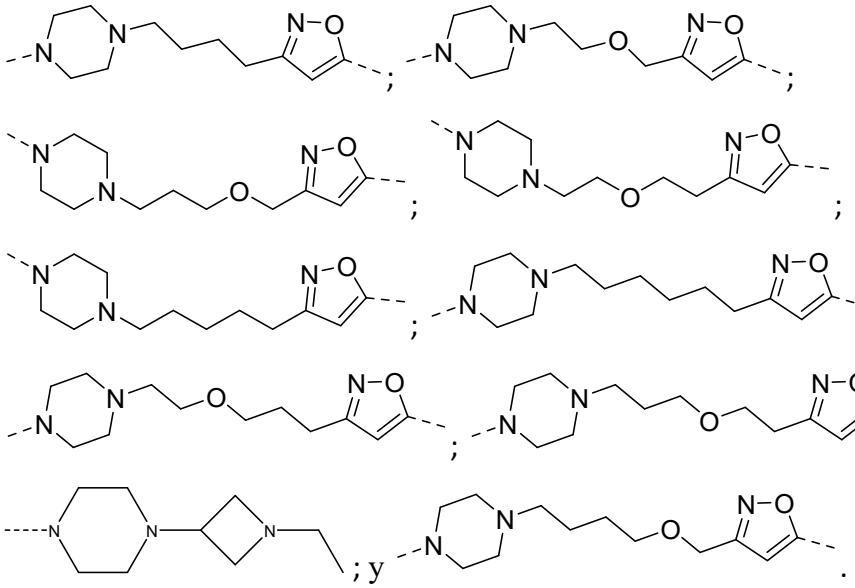




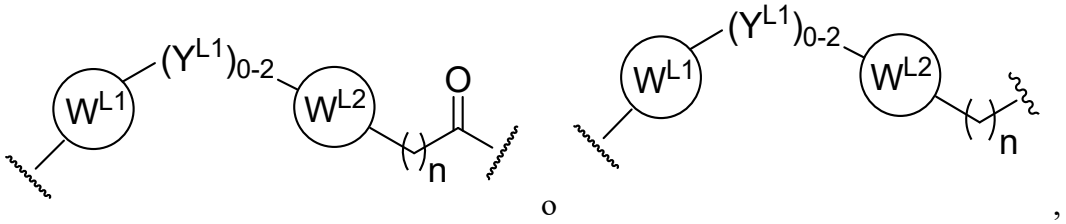








[0103] En modalidades adicionales, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a la estructura que se muestra más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o ULM:



en donde:

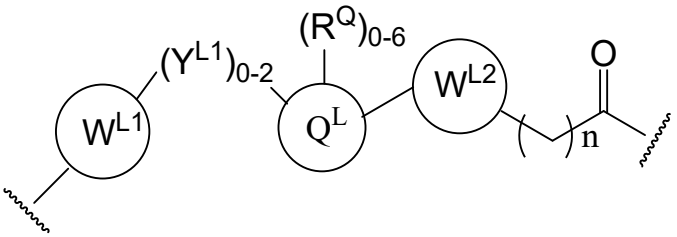
W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente 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);

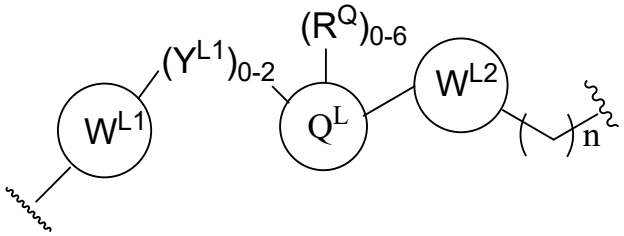
n es 0-10; y

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

[0104] 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

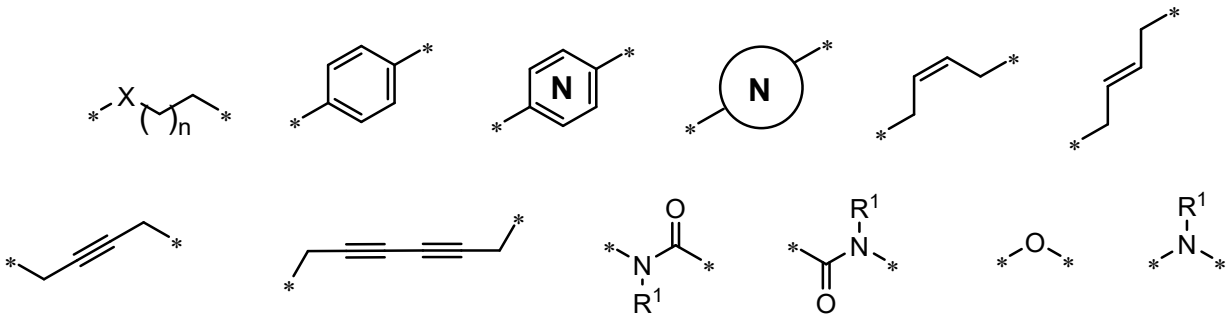
una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o ULM.

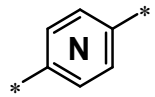
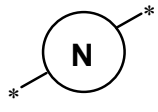
[0105] En modalidades adicionales, el grupo enlazador es (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y aproximadamente 100 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 25 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 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.

[0106] 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.

[0107] En otra modalidad, la presente descripción se dirige a un compuesto que comprende un grupo PTM, que se une a una proteína o polipéptido diana, que está ubiquitinado por una ligasa de ubiquitina y está químicamente unido directamente al grupo ULM (tal como CLM) o mediante una porción de enlazador L, o PTM es alternativamente un grupo ULM' (tal como CLM') que además es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina, que puede ser igual o diferente al grupo ULM como se describió anteriormente y se une directamente al grupo ULM directamente o a través de la porción de enlazador; y L es una porción de enlazador como se describió anteriormente que puede estar presente o ausente y que une químicamente (covalentemente) ULM a PTM, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o polimorfo aceptable farmacéuticamente de este.

[0108] 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:

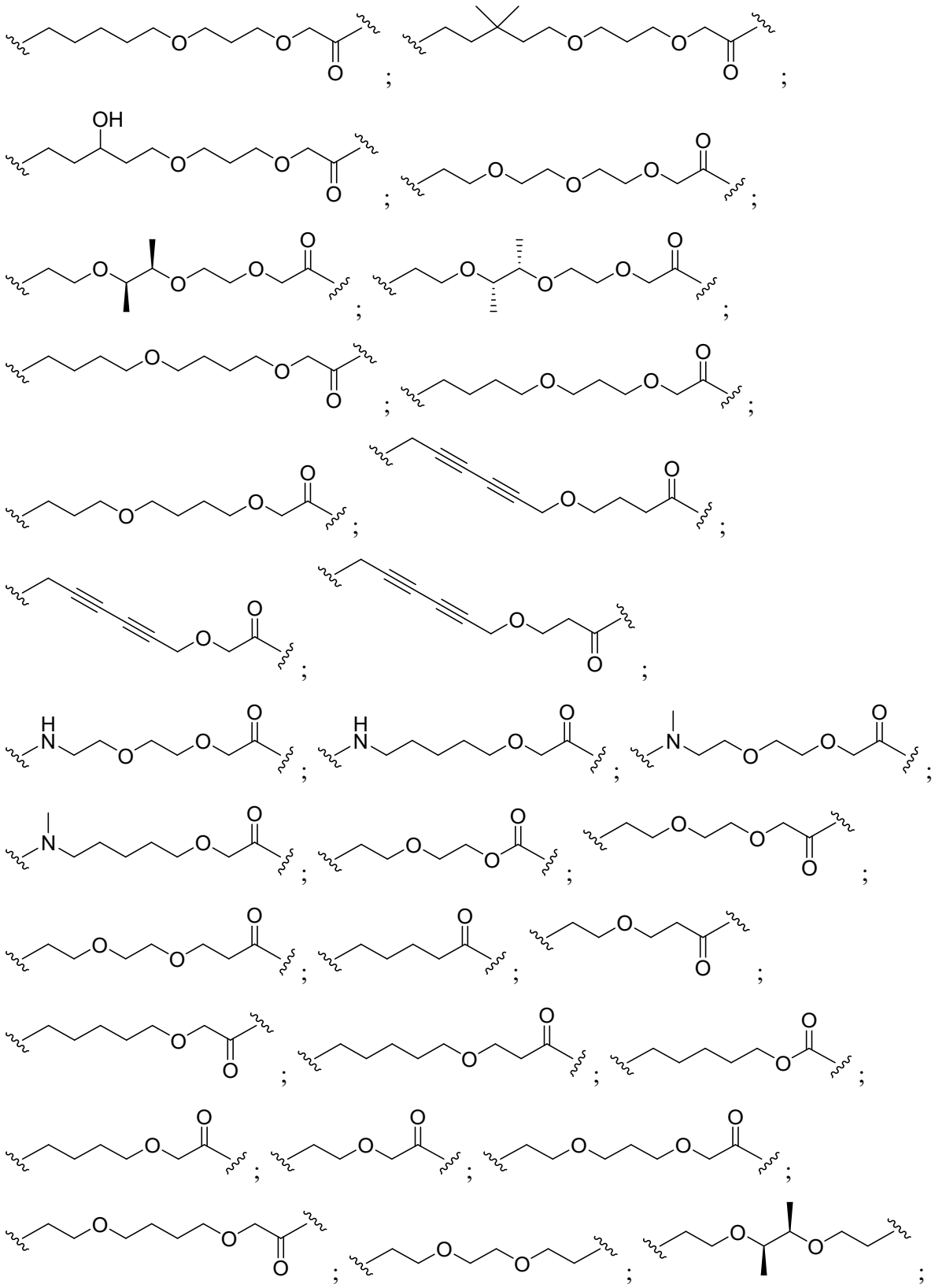


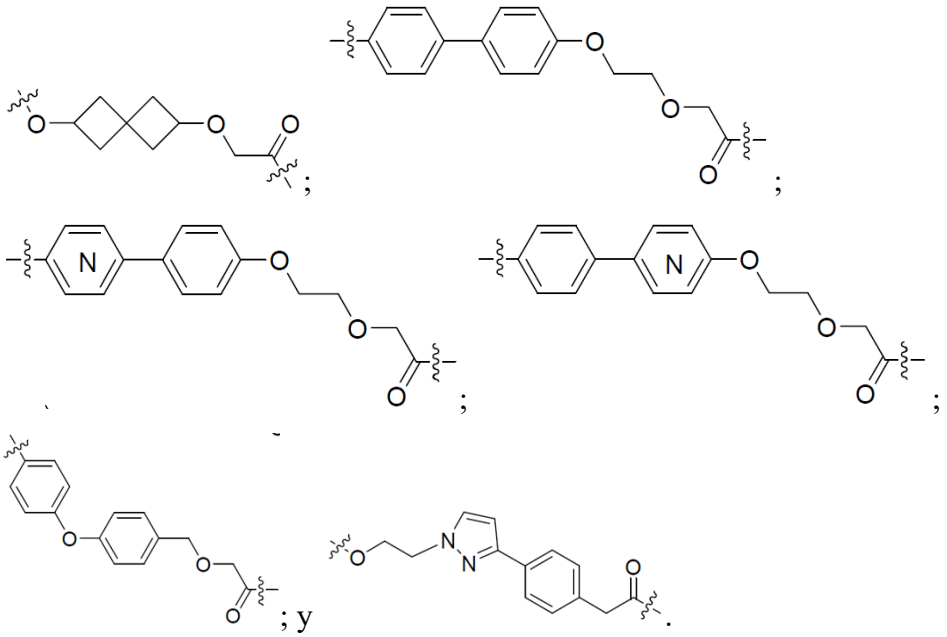
. La X se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, S(O) y SO_2; n es un entero de 1 a 5; R^{L1} es hidrógeno o alquilo,  es un arilo o heteroarilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o ciano;  es un cicloalquilo 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.

[0109] 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.

[0110] En modalidades adicionales, q es un número entero de 1 a 100, 1 a 90, 1 a 80, 1 a 70, 1 a 60, 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, o 1 a 10.

[0111] En determinadas modalidades, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:





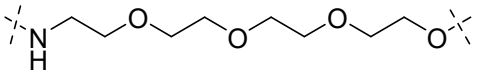
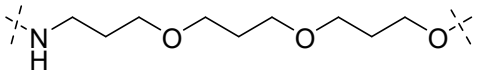
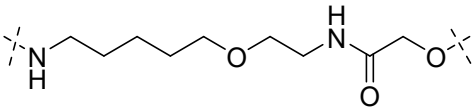
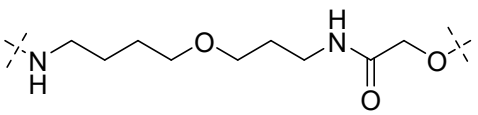
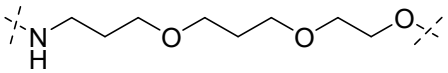
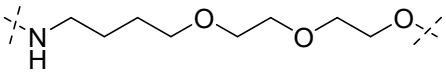
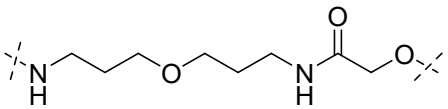
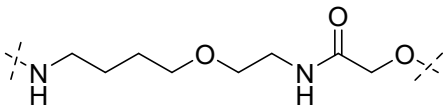
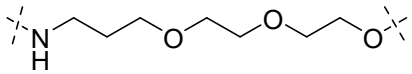
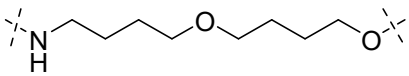
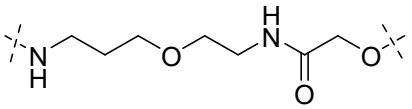
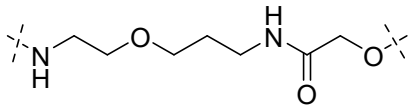
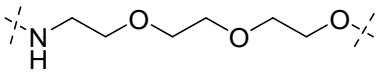
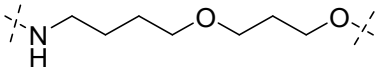
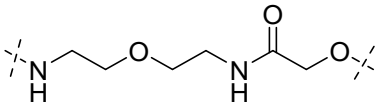
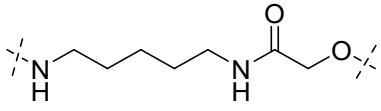
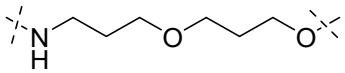
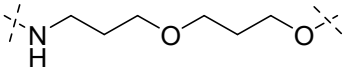
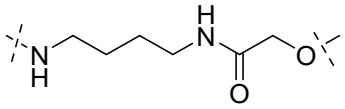
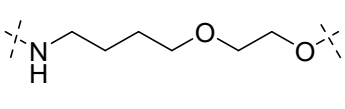
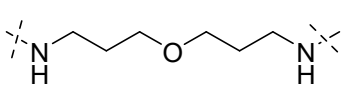
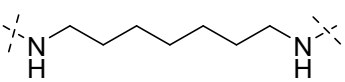
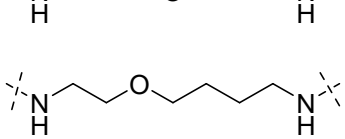
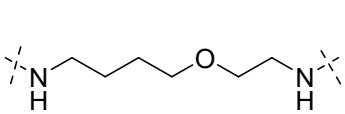
[0112] En modalidades adicionales, el grupo enlazador es (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y aproximadamente 100 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 25 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 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.

[0113] 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.

[0114] Aunque el grupo CLM (o 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 CLM 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 CLM y el grupo PTM para

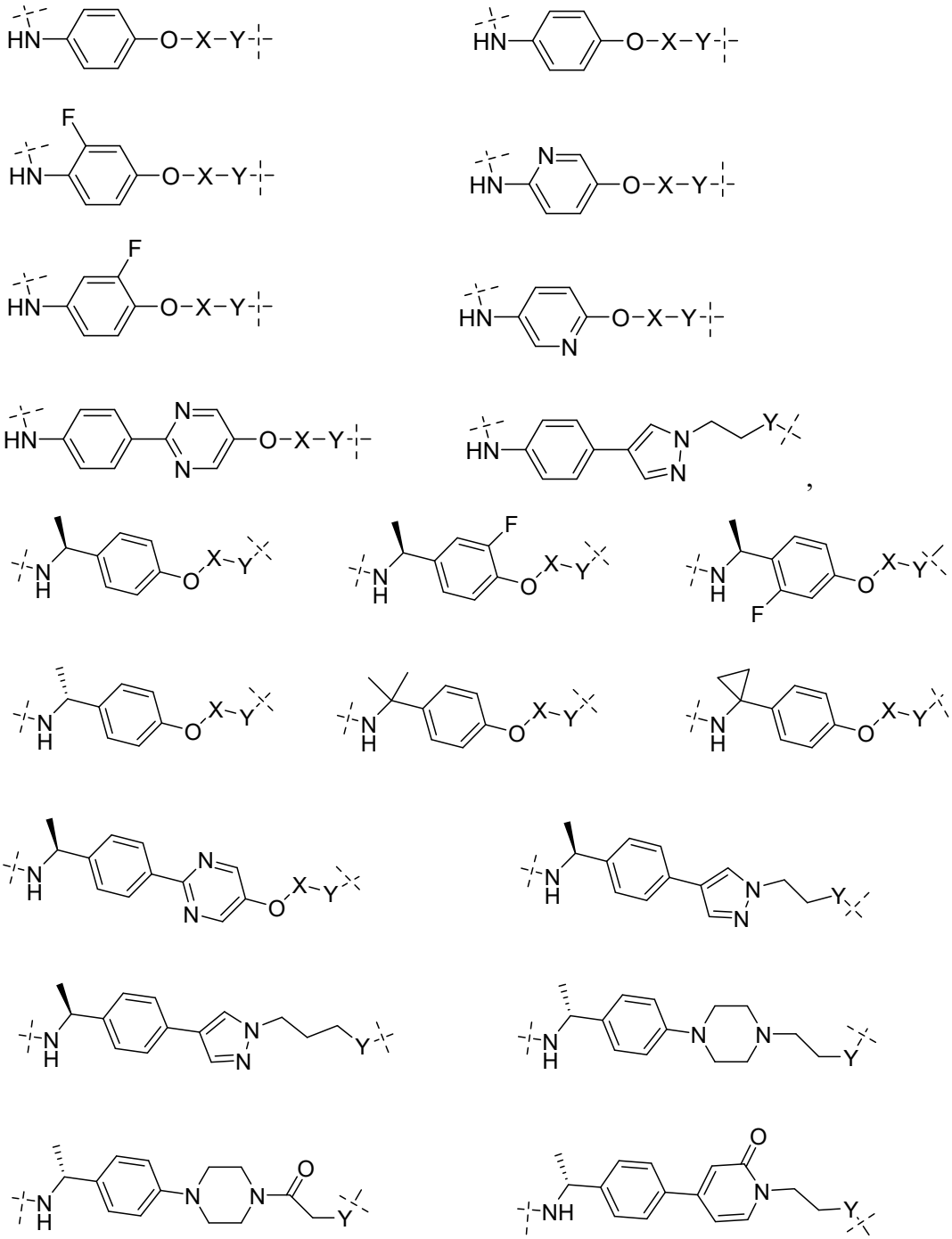
proporcionar una máxima unión del grupo CLM en la ligasa de ubiquitina y el grupo PTM en la proteína diana que va a degradarse. (Se observa que en determinados aspectos donde el grupo PTM es un grupo ULM, la proteína diana que va a degradarse puede ser la propia ligasa de ubiquitina). En determinados 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 CLM y/o PTM.

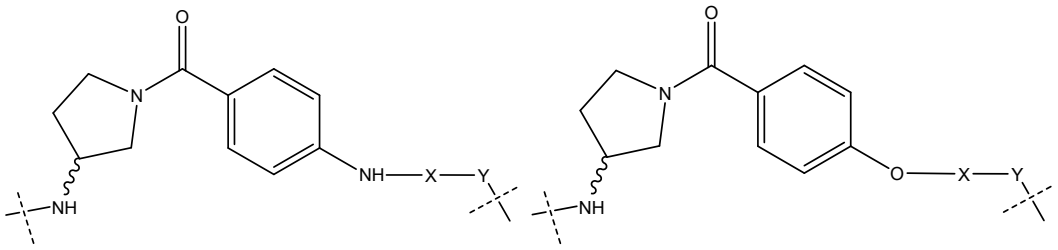
[0115] En determinadas modalidades, "L" puede ser cadenas lineales con átomos lineales de 4 a 24, el átomo de carbono en la cadena lineal puede sustituirse con oxígeno, nitrógeno, amida, carbono fluorado, etcétera, tales como los siguientes:





,




,




,




,




,




, o



[0116] En determinadas modalidades, "L" puede ser cadenas no lineales, y puede ser porciones alifáticas o aromáticas o cíclicos heteroaromáticos, algunos ejemplos de "L" incluyen pero no se limitan a los siguientes:





en donde:

"X" en las estructuras anteriores puede ser una cadena lineal con átomos que varían de 2 a 14, y la cadena mencionada puede contener heteroátomos tales como oxígeno; y

"Y" en las estructuras anteriores puede ser O, N, $S(O)_n$ (n = 0, 1, 2).

[0117] **PTM ilustrativos**

[0118] En aspectos preferidos de la presente 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. En determinados aspectos, la porción de unión a proteínas es un haloalcano (preferentemente un grupo C_1-C_{10} alquilo que se sustituye con al menos un grupo halo, preferentemente un grupo halo en el extremo distal del grupo alquilo, es decir, alejado del enlazador o grupo CLM), que puede unirse covalentemente a una enzima deshalogenasa en un paciente o sujeto o en un ensayo diagnóstico.

[0119] 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, inhibidores de receptores andrógenos, inhibidores de quinasas, inhibidores de HDM2 & MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos de receptores de hormonas nucleares, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), entre numerosos otros. Las composiciones descritas más abajo ilustran algunos de los miembros de estos nueve 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. 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.

[0120] 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.

[0121] Aún en otras modalidades, el grupo PTM es un grupo haloalquilo, en donde dicho grupo alquilo generalmente varía en tamaño de aproximadamente 1 o 2 carbonos a aproximadamente 12 carbonos de longitud, a menudo de aproximadamente 2 a 10 carbonos de longitud, a menudo de aproximadamente 3 carbonos a aproximadamente 8 carbonos de

longitud, más a menudo de aproximadamente 4 carbonos a aproximadamente 6 carbonos de longitud. Los grupos haloalquilo son generalmente grupos alquilo lineales (aunque pueden usarse además grupos alquilo de cadena ramificada) y en sus extremos terminan con al menos un grupo halógeno, preferentemente un solo grupo halógeno, a menudo un solo grupo cloruro. Los grupos haloalquilo PT para usar en la presente descripción están representados preferentemente por la estructura química - $(CH_2)_v$-Halo donde v es cualquier número entero de 2 a aproximadamente 12, a menudo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, más a menudo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. El halo puede ser cualquier halógeno, pero preferentemente es Cl o Br, más a menudo Cl.

[0122] En otra modalidad, la presente descripción proporciona una biblioteca de compuestos. La biblioteca comprende más de un compuesto en donde cada composición tiene una fórmula de A-B, en donde A es una porción de unión a proteínas de la ruta de ubiquitina (preferentemente, una porción de ligasa de ubiquitina E3 como se describió en la presente descripción de cualquier otra manera) y B es un miembro de unión a proteínas de una biblioteca molecular, en donde A se une (preferentemente, a través de una porción de enlazador) a B, y en donde la porción de unión a la proteína de la ruta de ubiquitina reconoce una proteína de la ruta de ubiquitina, en particular, una ligasa de ubiquitina E3, tal como cereblon. En una modalidad particular, la biblioteca contiene una porción de unión específica a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon unida aleatoriamente a los elementos de unión de la proteína diana (por ejemplo, una biblioteca de compuestos químicos). Como tal, la proteína diana no se determina con antelación y el método puede usarse para determinar la actividad de un elemento de unión a proteína putativo y su valor farmacológico como diana tras la degradación por la ligasa de ubiquitina.

[0123] 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.

[0124] 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 de las proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar los estados o afecciones de la enfermedad que se modulan mediante la proteína degradada. En 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 mejora de una enfermedad, por ejemplo, cáncer (tal como cáncer de próstata) y enfermedad de Kennedy. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es cáncer de próstata.

[0125] 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.

[0126] 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.

[0127] 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 a grupos CLM o ULM a través de grupos enlazadores L.

[0128] 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. En ciertas modalidades, las proteínas diana pueden incluir 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 microbios, virus, hongos y parásitos, que incluyen humanos, microbios, virus, hongos y parásitos, entre muchos otros, como diana para terapia farmacológica, otros animales, que incluyen animales domesticados, microbios para la determinación de dianas para antibióticos y otros antimicrobianos y plantas, e incluso virus, entre muchos otros.

[0129] 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, receptores de andrógeno (AR), 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, 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.

[0130] Las enzimas haloalcano deshalogenasa son otra diana de los compuestos específicos de acuerdo con la presente descripción. Los compuestos de acuerdo con la presente descripción que contienen porciones de unión a péptido de cloroalcano (grupos C_1-C_{12} a menudo C_2-C_{10} haloalquilo) pueden usarse para inhibir y/o degradar las enzimas de haloalcano-deshalogenasa que se usan en proteínas de fusión o proteínas relacionadas con el diagnóstico como se describe en el documento PCT/US2012/063401 presentado el 6 de diciembre de 2011 y publicado como WO 2012/078559 el 14 de junio de 2012, cuyo contenido se incorpora como referencia en la presente descripción.

[0131] 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.

[0132] 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. Ejemplos no limitantes de porciones de unión a proteínas diana de molécula pequeña incluyen inhibidores de Hsp90, inhibidores de quinasas, inhibidores de MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), entre numerosos otros. Las composiciones descritas más abajo ejemplifican algunos de los miembros de estos nueve tipos de proteína diana de moléculas pequeñas.

[0133] Las porciones de direccionamiento a proteína ilustrativas de acuerdo con la presente descripción incluyen, inhibidores de haloalcano halogenasa, inhibidores de Hsp90, inhibidores de quinasas, inhibidores de MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR).

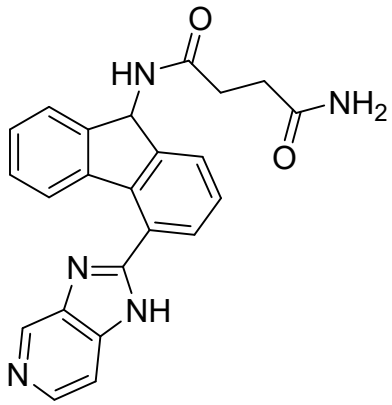
[0134] Las composiciones descritas más abajo ilustran algunos de los miembros de estos tipos de porciones de unión a proteínas diana de moléculas pequeñas. Tales moléculas pequeñas de las porciones de unión a proteínas diana incluyen, además, sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos aceptables farmacéuticamente 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.

[0135] **I. Inhibidores de la Proteína de Choque Térmico 90 (HSP90):**

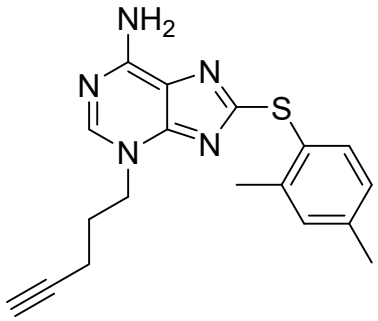
[0136] Los inhibidores de HSP90 como se usan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a:

[0137] **1**. Los inhibidores de HSP90 identificados en Vallee, *y otros*, "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone (2011) *J.Med.Chem.* 54:

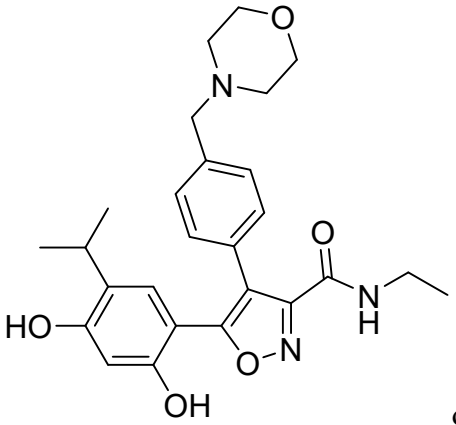
7206, que incluye YKB (N-[4-(3H-imidazo [4,5-C] piridin-2-il)-9H-Fluoren-9-il] -succinamida):

[0138]  derivatizada donde se une un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo, a través del grupo amida terminal;

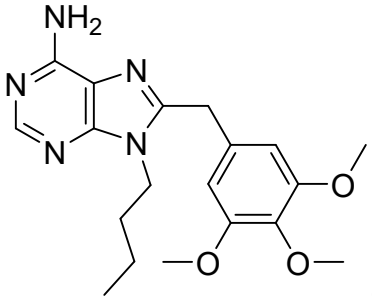
[0139] **2**. El inhibidor de HSP90 p54 (modificado) (8-[(2,4-dimetilfenil) sulfanil]-3]pent-4-in-1-il-3H-purin-6-amina):

[0140]  derivatizado donde se une un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo, a través del grupo acetileno terminal;

[0141] **3**. Los inhibidores de HSP90 (modificados) identificados en Brough, *y otros*, "4,5-Diarylisoxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer", *J.MED.CHEM.* vol: 51, pag:196 (2008), que incluye el compuesto 2GJ (5-[2,4-dihidroxi-5- (1-metiletil)fenil]-n-etil-4-[4-(morfolin-4-ilmetil) fenil]isoxazol-3-carboxamida) que tiene la estructura:

[0142]  derivatizada, donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo amida (en la amina o en el grupo alquilo en la amina);

[0143] **4**. Los inhibidores de HSP90 (modificados) identificados en Wright, *y otros*, Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms, *Chem Biol.* 2004 Jun;11(6):775-85, que incluye el inhibidor HSP90 PU3 que tiene la estructura:

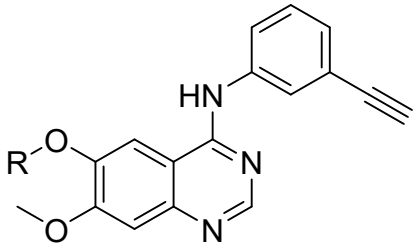
[0144]  derivatizado donde se une un grupo enlazador L o -(L-CLM), por ejemplo, a través del grupo butilo; y

[0145] **5**. El inhibidor de HSP90 geldanamicina ((4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*) -13-hidroxi-8,14,19-trimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-2-azabiciclo[16.3.1] (derivatizado) o cualquiera de sus derivados (por ejemplo, 17-alquilamino-17-desmetoxigeldanamicina ("17-AAG") o 17-(2-dimetilaminoetil) amino-17-desmetoxigeldanamicina ("17-DMAG")) (derivatizado, donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo amida).

[0146] **II. Inhibidores de Quinasa y Fosfatasa:**

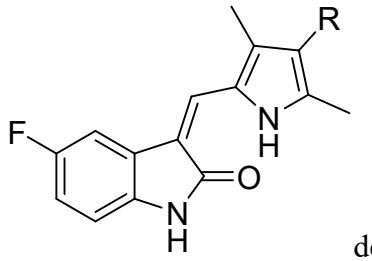
[0147] Los inhibidores de quinasa como se usan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a:

[0148] **1**. Inhibidor de Tirosina Quinasa derivado de erlotinib:

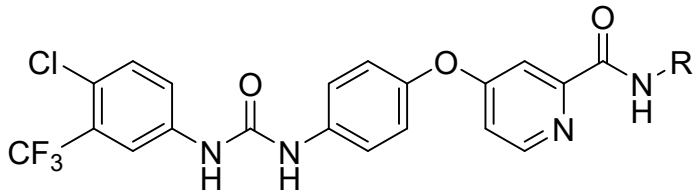


donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a través del grupo éter;

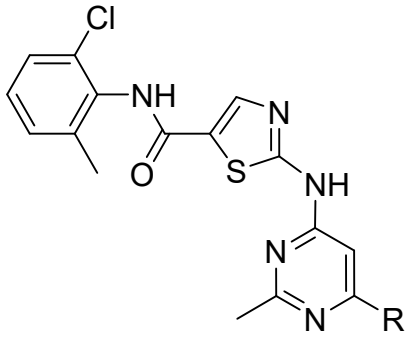
[0149] **2**. El inhibidor de quinasa sunitinib (derivatizado):

[0150]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción pirrol;

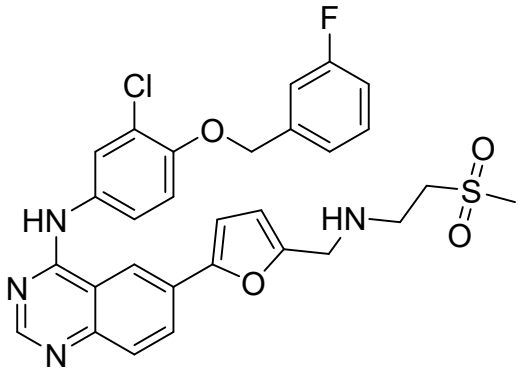
[0151] **3**. Inhibidor de quinasa sorafenib (derivatizado):

[0152]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción amida;

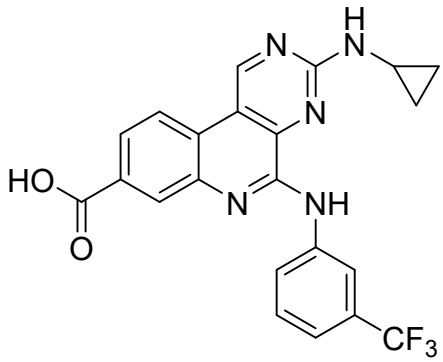
[0153] **4**. El inhibidor de quinasa desatinib (derivatizado):

 derivatizado donde R es un grupo enlazador L o a–(L-CLM) unido, por ejemplo, a la pirimidina;

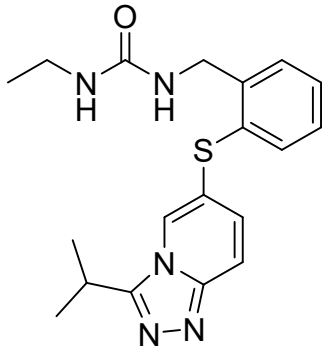
[0154] **5**. El inhibidor de quinasa lapatinib (derivatizado):

[0155]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del metilo terminal del grupo sulfonil metilo;

[0156] **6**. El inhibidor de quinasa U09-CX-5279 (derivatizado):

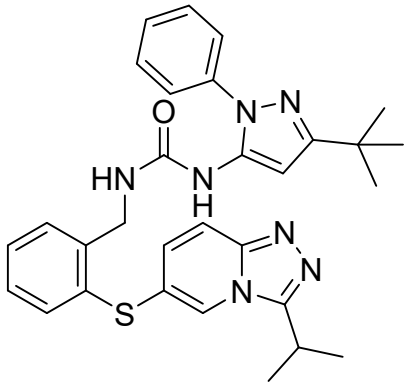
[0157]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de la amina (anilina), ácido carboxílico o amina alfa al grupo ciclopropilo, o grupo ciclopropilo;

[0158] **7**. Los inhibidores de quinasas identificados en Millan, *y otros*, Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *J.MED.CHEM*. vol:54, pag:7797 (2011), que incluye los inhibidores de quinasas Y1W e Y1X (Derivatizados) que tienen las estructuras:

[0159] 

[0160] YIX (1-etil-3-(2-{[3-(1-metiletil)[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridina-6-il] sulfanil}bencil)urea, derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo ^{i}propilo;

[0161]



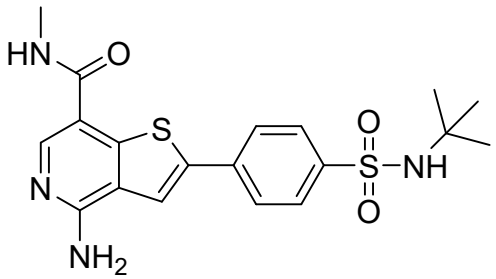
YIW

1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-{[3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il]sulfanil}bencil) urea

derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, preferentemente a través del grupo *i*-propilo o el grupo *t*-butilo;

[0162] **8**. Los inhibidores de quinasas identificados en Schenkel, *y otros*, Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors *J. Med. Chem.*, 2011, *54* (24), pp 8440–8450, que incluyen los compuestos 6TP y 0TP (Derivatizados) que tienen las estructuras:

[0163]

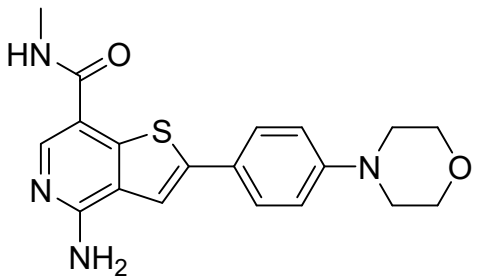


6TP

4-amino-2-[4-(terc-butilsulfamoil)fenil]-N-metiltieno[3,2-c] piridina-7-carboxamida

Tienopiridina 19

derivatizado donde se une un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo, a través del grupo metilo terminal unido a la porción amida;



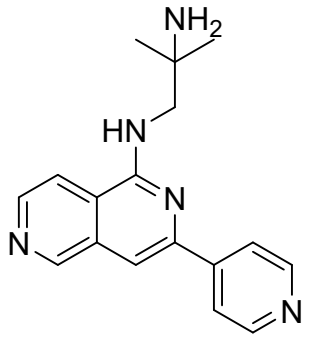
0TP

4-amino-N-metil-2-[4-(morfolin-4-il)fenil]tieno [3,2-c]piridina-7-carboxamida
Tienopiridina 8

derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo metilo terminal unido a la porción amida;

[0164] **9**. Los inhibidores de quinasas identificados en Van Eis, *y otros*, "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes", *Biorg. Med. Chem. Lett.*2011 Dec 15;21(24):7367-72, que incluye el inhibidor de quinasa 07U que tiene la estructura:

[0165]



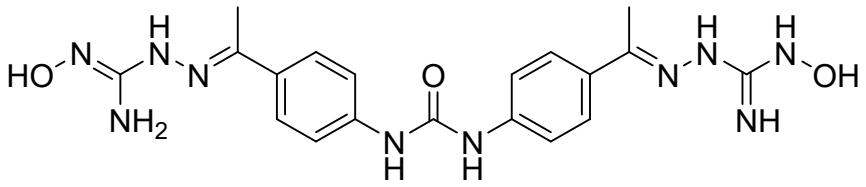
07U

2-metil-N~1~-[3-(piridin-4-il)-2,6-naftiridin-1-il]propano-1,2-diamina

derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de la amina secundaria o grupo amino terminal;

[0166] **10**. Los inhibidores de quinasas identificados en Lountos, *y otros*., "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL*. vol:176, pag:292 (2011), que incluye el inhibidor de quinasa YCF que tiene la estructura:

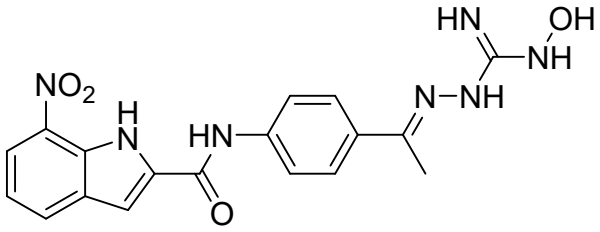
[0167]



derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de cualquiera de los grupos hidroxilo terminales;

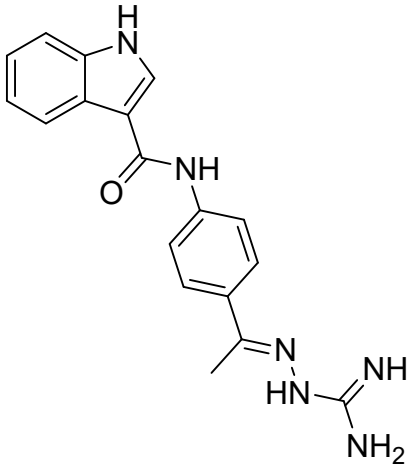
[0168] **11**. Los inhibidores de quinasas identificados en Lountos, *y otros*., "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011), que incluye los inhibidores de quinasa XK9 y NXP (derivatizados) que tienen las estructuras:

[0169]



XK9

N-{4-[(1E)-N-(N-hidroxicarbamimidoil) etanohidrazonoil]fenil}-7-nitro-1H-indol-2-carboxamida;



[0170] NXP

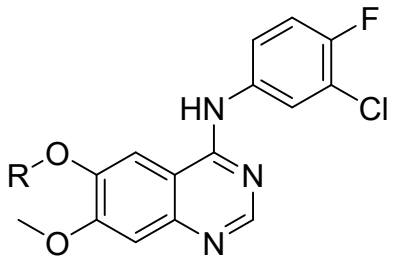
N-{4-[(1E)-N-CARBAMIMIDOILETANOHIDRAZONOIL] FENIL}-1H-INDOL-3-CARBOXAMIDA

derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo hidroxilo terminal (XK9) o el grupo hidrazona (NXP);

[0171] **12**. El inhibidor de quinasa afatinib (derivatizado)*(N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[(3*S*)-tetrahidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida) (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo amina alifática);

[0172] **13**. El inhibidor de quinasa fostamatinib (derivatizado) ([6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il}amino) -2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-4-il]metil disodio fosfato hexahidrato) (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de un grupo metoxi);

[0173] **14**. El inhibidor de quinasa gefitinib (derivatizado) (*N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-amina):

[0174] 

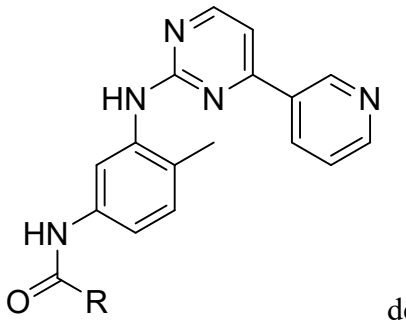
derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de un grupo metoxi o éter;

[0175] **15**. El inhibidor de quinasa lenvatinib (derivatizado) (4-[3-cloro-4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenoxi]-7-metoxi-quinolin-6-carboxamida) (derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo ciclopropilo);

[0176] **16**. El inhibidor de quinasa vandetanib (derivatizado) (*N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il) metoxi]quinazolin-4-amina) (derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo metoxi o hidroxilo);

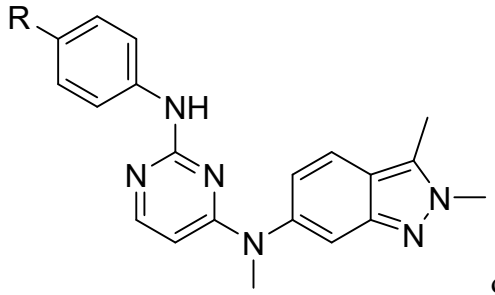
[0177] **17**. El inhibidor de quinasa vemurafenib (derivatizado) (ácido propano-1-sulfónico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenilo}-amida), derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo sulfonil propilo;

[0178] **18**. El inhibidor de quinasa Gleevec (derivatizado):

[0179] 

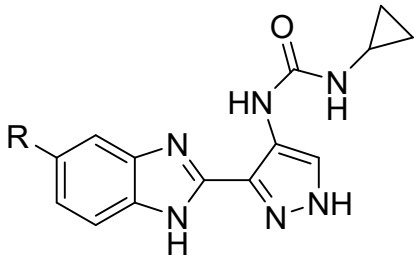
derivatizado donde R como un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo amida o del grupo anilina amina;

[0180] **19**. El inhibidor de quinasa pazopanib (derivatizado) (inhibidor de VEGFR3):



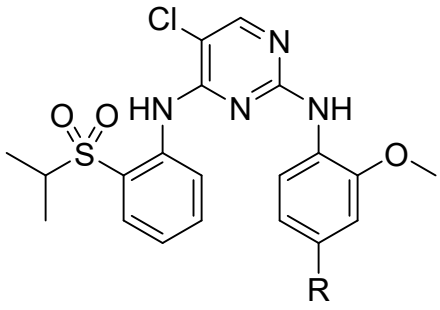
[0181] derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo o mediante el grupo anilina amina;

[0182] **20**. El inhibidor de quinasa AT-9283 (derivatizado) Inhibidor de quinasa Aurora



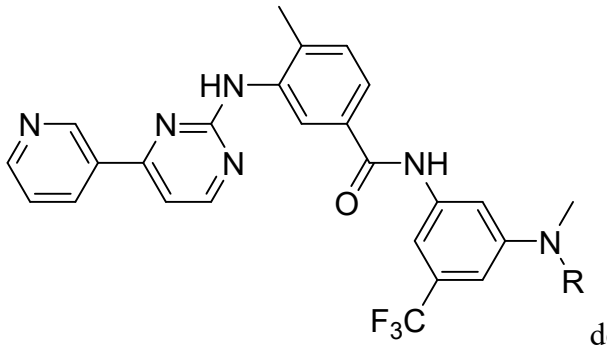
[0183] donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo);

[0184] **21**. El inhibidor de quinasa TAE684 (derivatizado) inhibidor de ALK



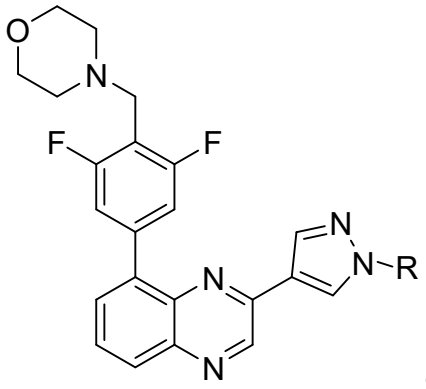
[0185] donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo);

[0186] **22**. El inhibidor de quinasa nilotanib (derivatizado) inhibidor de Abl:

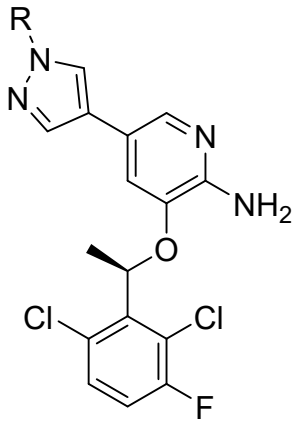


[0187] derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo o al grupo anilina amina;

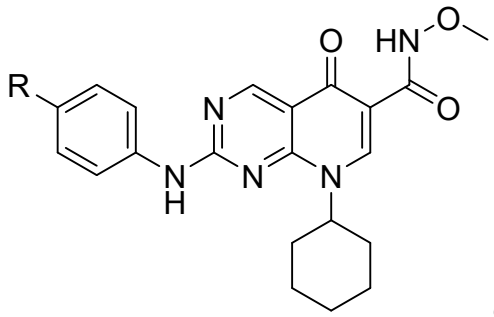
[0188] **23**. Inhibidor de quinasa NVP-BSK805 (derivatizado) Inhibidor JAK2

[0189]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo o al grupo diazol;

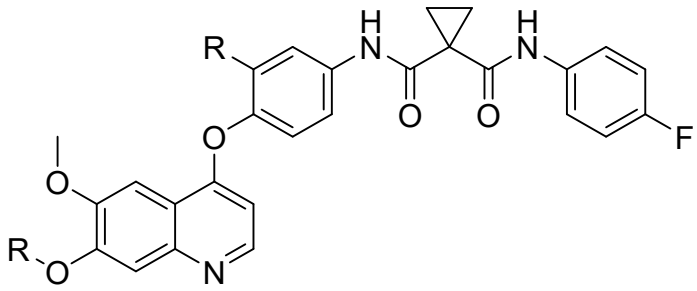
[0190] **24**. Inhibidor de quinasa crizotinib Derivatizado Inhibidor de Alk

[0191]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo o al grupo diazol;

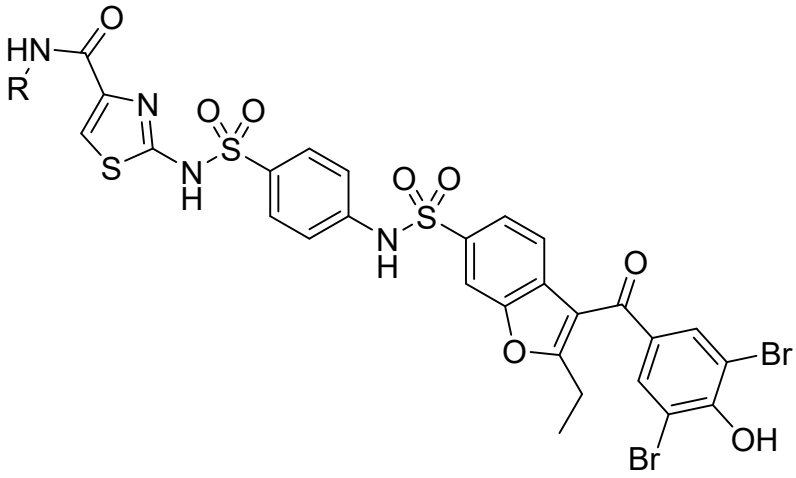
[0192] **25**. Inhibidor de quinasa JNJ Inhibidor (derivatizado) FMS

[0193]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo;

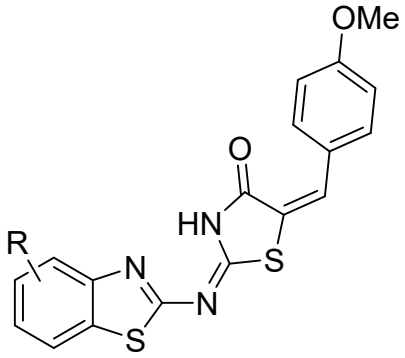
[0194] **26**. El inhibidor de quinasa foretinib (derivatizado) Inhibidor Met

[0195]  derivatizado donde R es un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) unido, por ejemplo, a la porción fenilo o un grupo hidroxilo o éter en la porción quinolina;

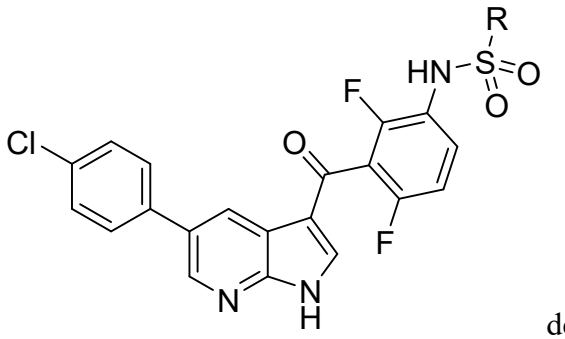
[0196] **27**. El inhibidor aloestérico de la proteína tirosina fosfatasa PTP1B (derivatizado):

[0197]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, en R, como se indica;

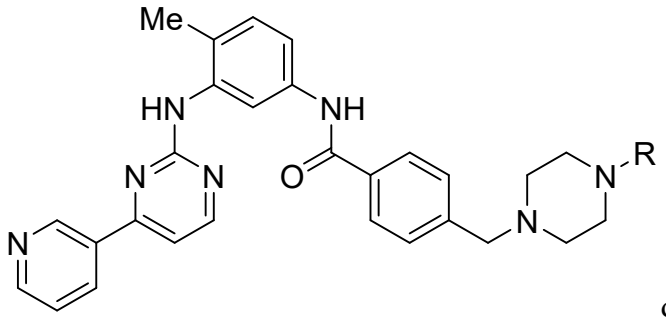
[0198] **28**. El inhibidor del Dominio SHP-2 de la Tirosina Fosfatasa (derivatizado):

[0199]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, en R;

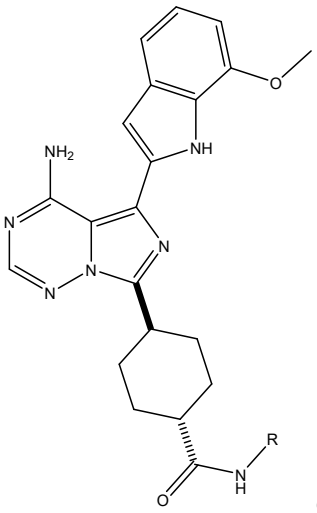
[0200] **29**. El inhibidor (derivatizado) de BRAF ($BRAF^{V600E}$)/MEK:

[0201]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en R;

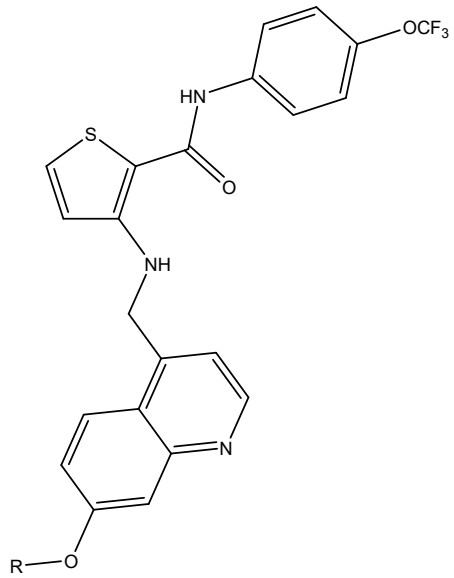
[0202] **30**. Inhibidor (derivatizado) de Tirosina Quinasa ABL

[0203]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en R;

[0204] **31**. El inhibidor de la quinasa OSI-027 (derivatizado) inhibidor mTORC1/2

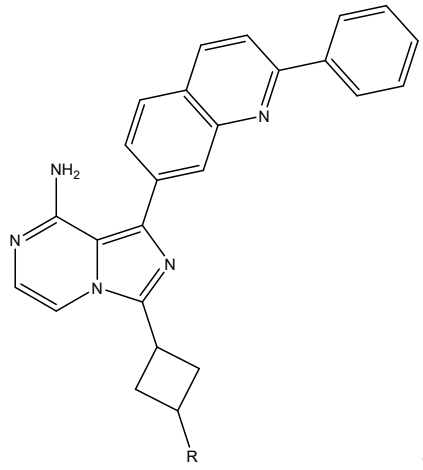
[0205]  derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en R;

[0206] **32**. El inhibidor de quinasa OSI-930 (derivatizado) inhibidor c-Kit/KDR

[0207] 

derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en R; y

[0208] **33**. El inhibidor de quinasa OSI-906 (derivatizado) inhibidor IGF1R/IR

[0209] 

derivado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en R.

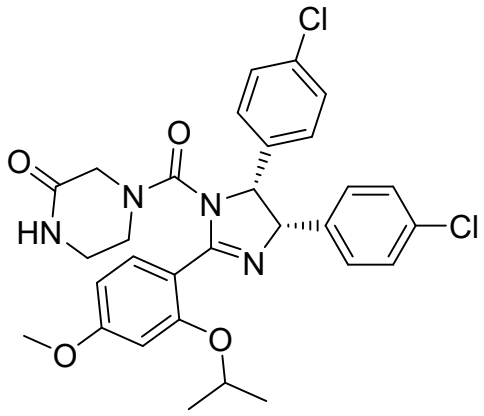
[0210] En donde, en cualquiera de las modalidades descritas en las secciones I-XVII, "R" designa un sitio para la unión de un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) en la porción piperazina.

[0211] **III. Inhibidores de HDM2/MDM2:**

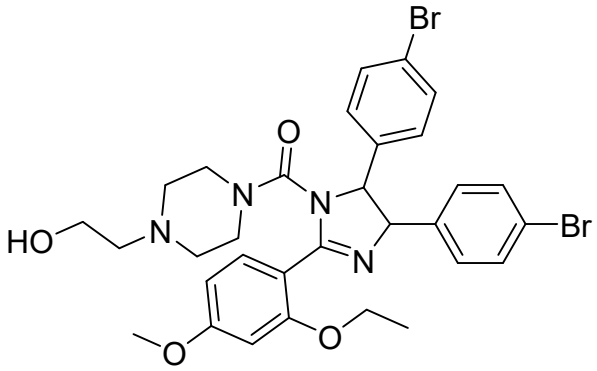
[0212] Los inhibidores de HDM2/MDM2 como se usan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a:

[0213] **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

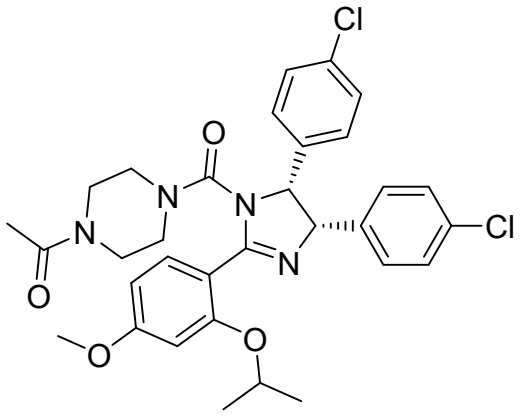
(derivatizados) como se describe más abajo, así como también todos los derivados y análogos de estos:



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

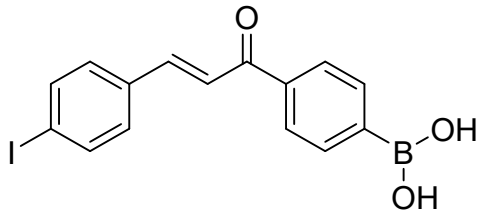


(derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en el grupo metoxi o como un grupo hidroxilo);



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

[0214] **2.** Trans-4-Yodo-4'-Boranilo-Chalcona

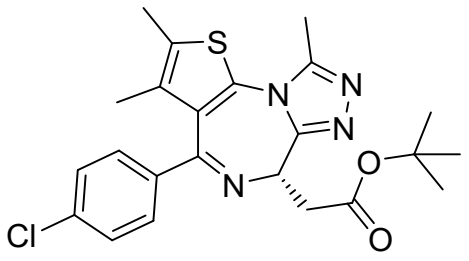
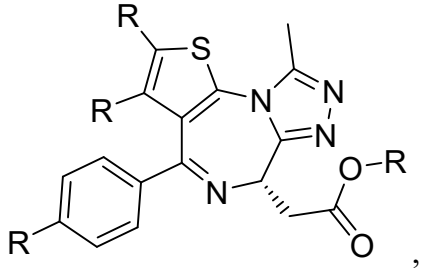
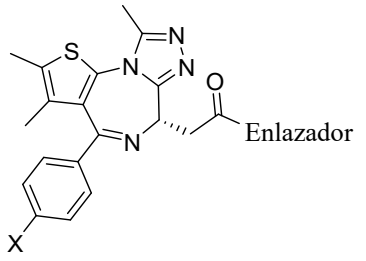


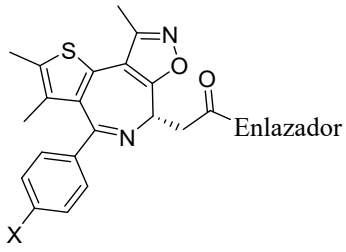
[0215] (derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo enlazador L o un grupo–(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de un grupo hidroxi).

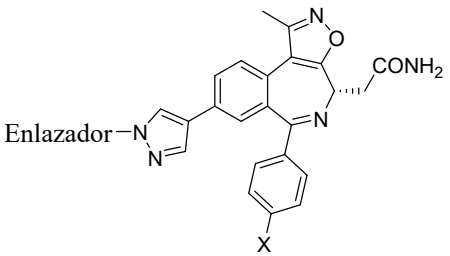
[0216] **<u>IV. Compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano:</u>**

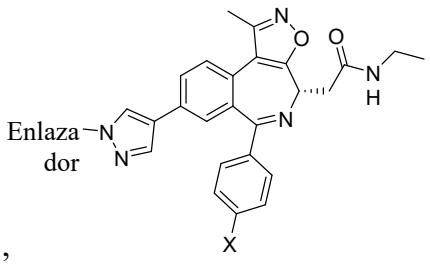
[0217] En determinadas modalidades, "PTM" puede ser ligandos que se unen a las proteínas Bromo- y Extra-terminal (BET) BRD2, BRD3 y BRD4. Los compuestos que se dirigen a las proteínas que contienen bromodominio BET humano incluyen, pero no se limitan a los compuestos asociados con las dianas como se describe más abajo, donde "R" o "enlazador" designa un sitio para el grupo enlazador L o un grupo a– (L-CLM)unido, por ejemplo:

[0218] **1.** JQ1, Filippakopoulos y otros, Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* (2010):

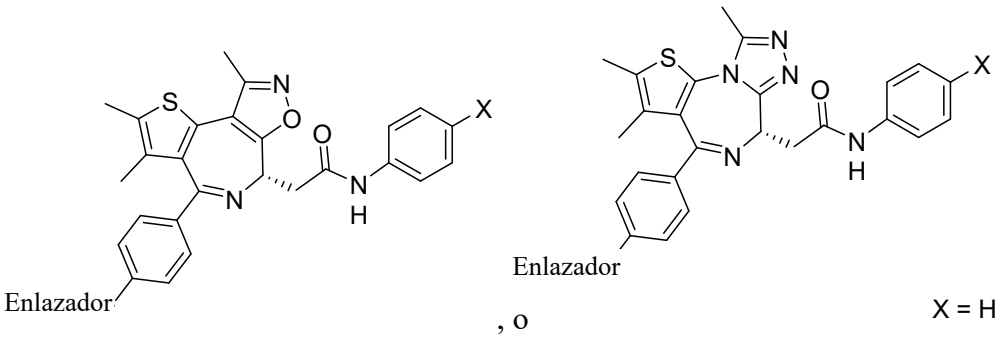

,

,


,


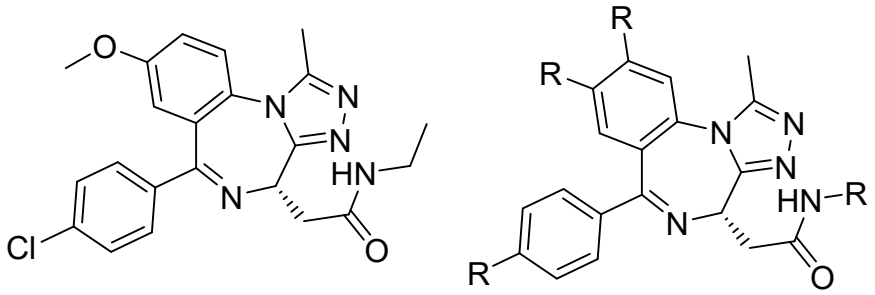
,


,


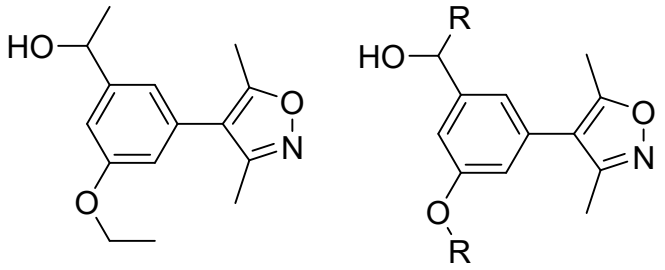
,



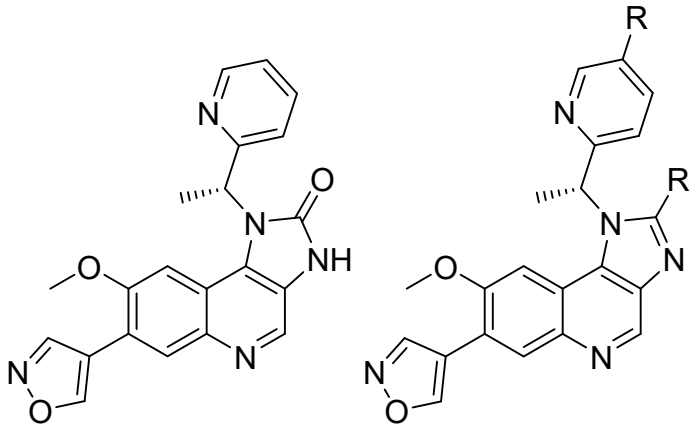
[0219] **2.** I-BET, Nicodeme y otros, Supression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic. *Nature* (2010). Chung y otros. Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. J. Med Chem. (2011):



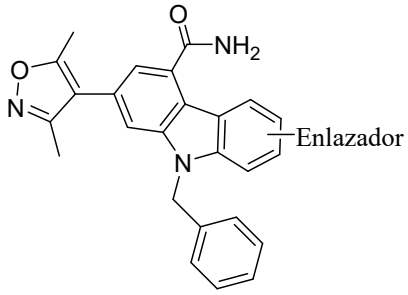
[0220] **3.** Los compuestos descritos en Hewings y otros, 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770.

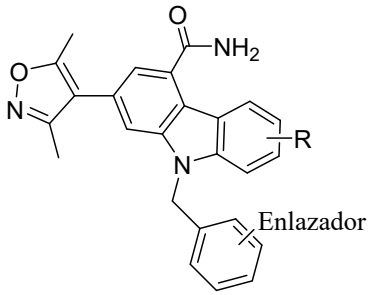


[0221] **4.** I-BET151, Dawson y otros, Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Efective Treatment for MLL-fusion Leukemia. Nature (2011):



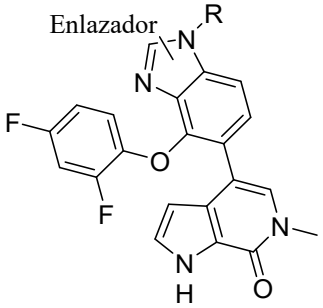
[0222] **5.** Tipo de carbazol (documento US 2015/0256700)

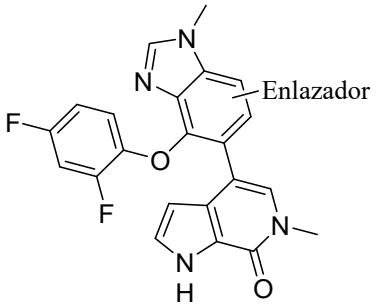




[0223]

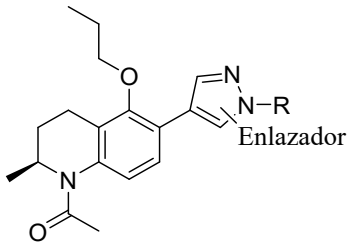
[0224] **6.** Tipo de pirrolopiridona (documento US 2015/0148342)





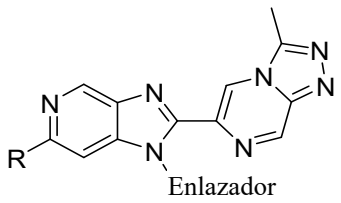
[0225]

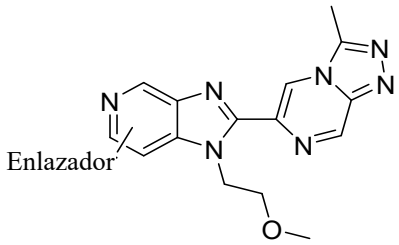
[0226] **7.** Tipo de tetrahidroquinolina (documento WO 2015/074064)



[0227]

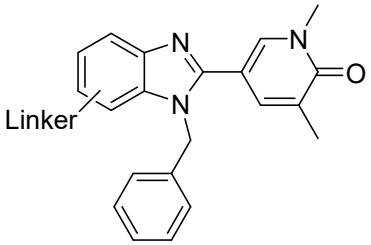
[0228] **8.** Tipo de triazolopirazina (documento WO 2015/067770)





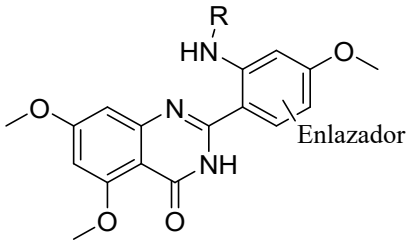
[0229]

[0230] **9.** Tipo de piridona (WO documento 2015/022332)



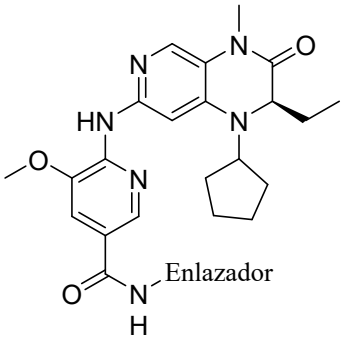
[0231]

[0232] **10.** Tipo de quinazolinona (WO documento 2015/015318)



[0233]

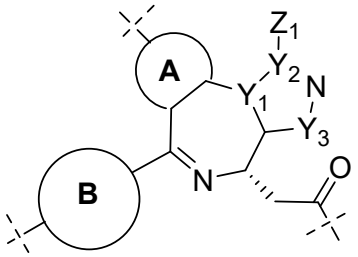
[0234] **11.** Tipo de dihidropiridopirazinona (documento WO 2015/011084)



[0235]

[0236] (Donde R o L o enlazador, en cada caso, designa un sitio para la unión, por ejemplo, de un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM)).

[0237] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, la estructura reivindicada del PTM puede estar compuesta de diazepina tricíclica o azepina tricíclica como ligando BET/BRD4 (PTM-a), donde las líneas discontinuas indican la trayectoria de conexión del enlazador y se definen tres sitios a los que pueden unirse los enlazadores:



PTM-a ,

en donde:

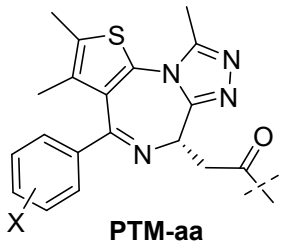
A y B son independientemente un anillo aromático, un anillo heteroaromático, un carbocíclico de 5 miembros, un carbocíclico de 6 miembros, un heterocíclico de 5 miembros, un heterocíclico de 6 miembros, un tiofeno, un pirrol, un pirazol, una piridina, un pirimidina, una pirazina, opcionalmente sustituida por alquilo, aloxi, halógeno, nitrilo u otro anillo aromático o heteroaromático, donde A se fusiona con la porción de azepina central (Y1=C) o diazepina (Y1=N);

Y1, Y2 e Y3 e Y4 pueden ser carbono, nitrógeno u oxígeno para formar un anillo aromático fusionado de 5 miembros como triazol o isoxazol; y

Z1 es metilo, o grupo alquilo inferior.

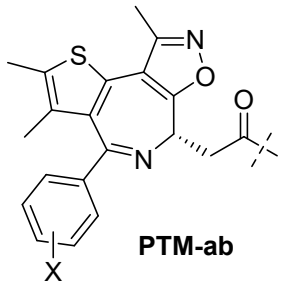
[0238] El fragmento de PTM-a como ligando BET/BRD4 se describe en la literatura (documentos WO 2016/069578; WO2014/001356; WO2016/050821; WO 2015/195863; WO 2014/128111).

[0239] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción que comprende la estructura CLM-L-PTM-a, PTM-a puede representarse mediante las siguientes estructuras generales, donde la línea discontinua indica un posible punto de conexión del enlazador. En la estructura PTM-aa a la PTM-ai, el patrón de sustitución de X e Y puede ser mono o bis-sustitución.



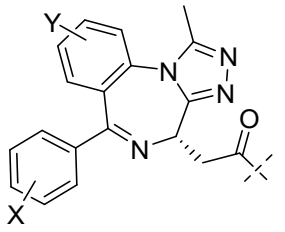
PTM-aa

X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, acetileno, metoxi



PTM-ab

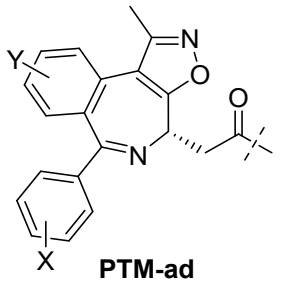
X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, acetileno, metoxi



PTM-ac

X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, metoxi, acetileno

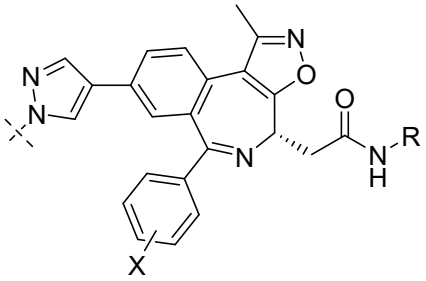
Y: mono- o disustitución, Y = Me, OMe, N-metipirazol/imidazol



PTM-ad

X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, metoxi, acetileno

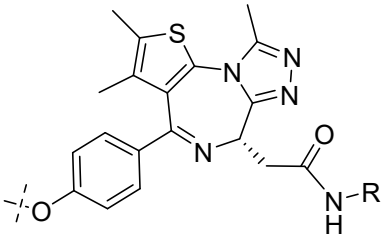
Y: mono- o disustitución, Y = Me, OMe, N-metipirazol/imidazol



PTM-ae

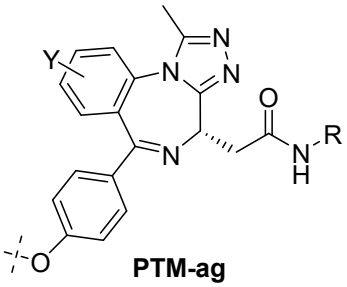
X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, metoxi, acetileno

R = alquilo inferior, arilo, arilo sustituido



PTM-af

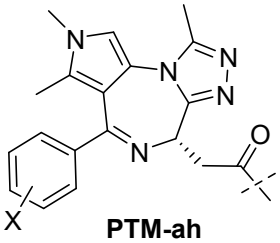
R = alquilo inferior, arilo, arilo sustituido



PTM-ag

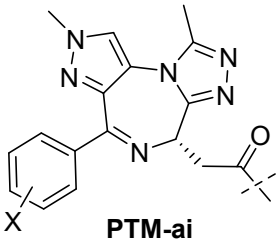
Y: mono- or di-substitution, Y = Me, OMe, N-methylpyrazole/imidazole

R = lower alkyl, aryl, substituted aryl



PTM-ah

X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, acetileno, metoxi

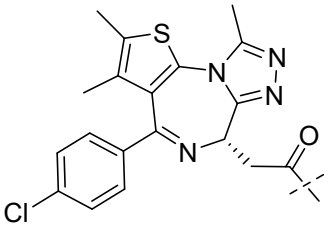


PTM-ai

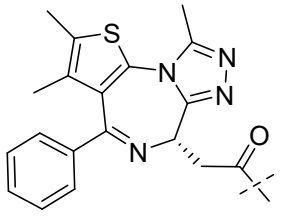
X = Cl, F, Br, H, CN, metilo, acetileno, metoxi

.

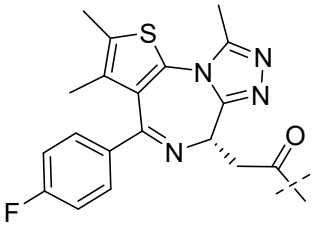
[0240] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, las estructuras de PTM-a como el ligando BET/BRD4 incluyen, en donde la línea discontinua indica el punto de conexión entre el ligando BET/BRD4 y los enlazadores:



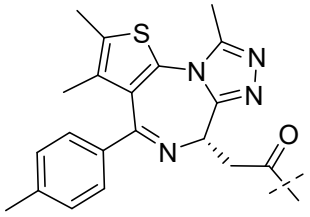
PTM-a1



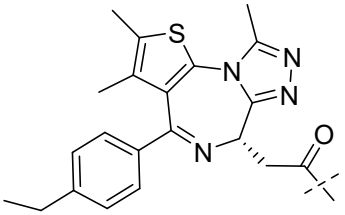
PTM-a2



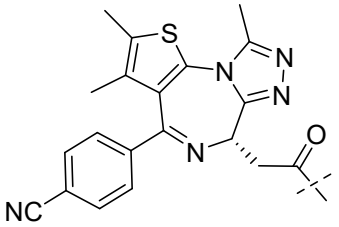
PTM-a3



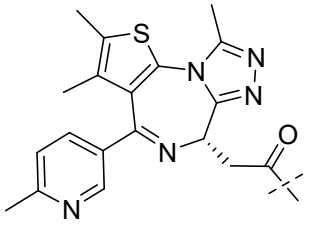
PTM-a4



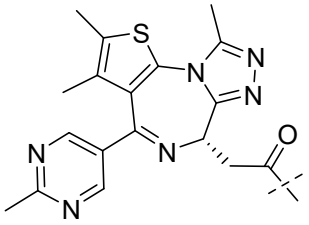
PTM-a5



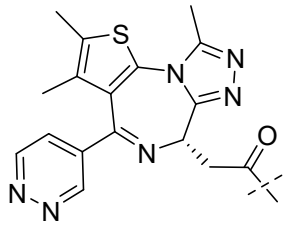
PTM-a6



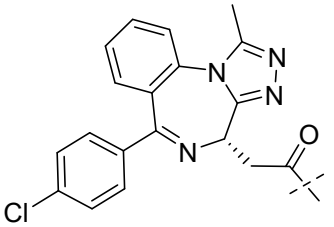
PTM-a7



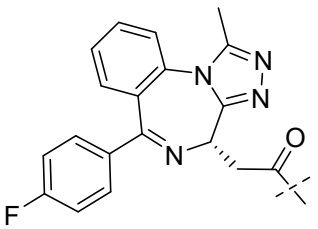
PTM-a8



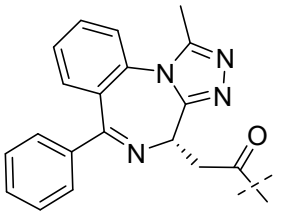
PTM-a9



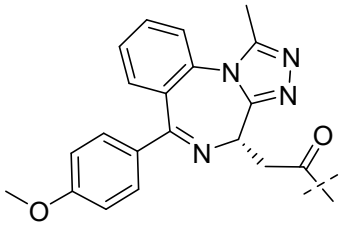
PTM-a10



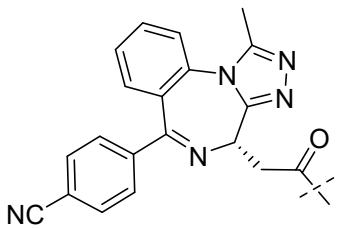
PTM-a11



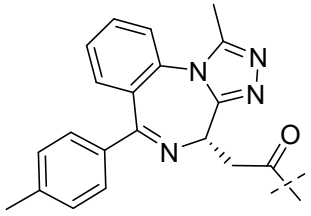
PTM-a12



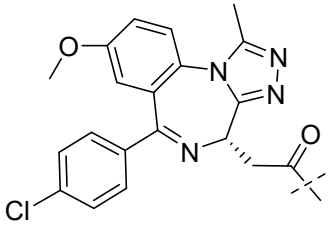
PTM-a13



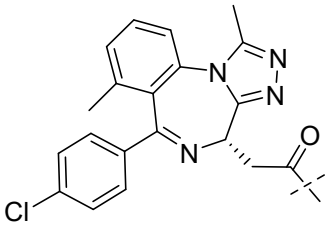
PTM-a14



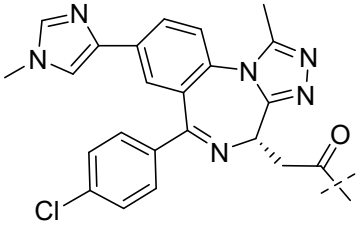
PTM-a15



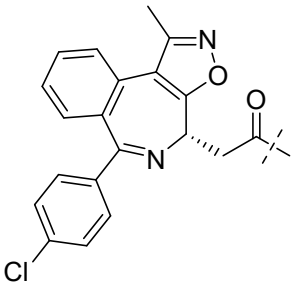
PTM-a16



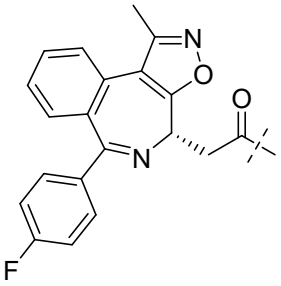
PTM-a17



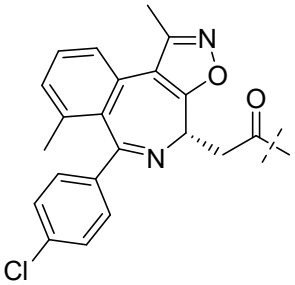
PTM-a18



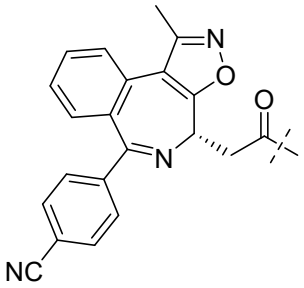
PTM-a19



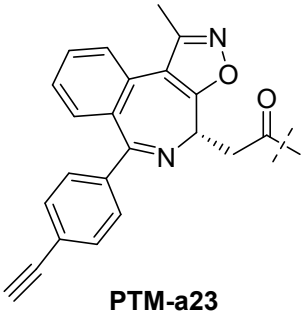
PTM-a20



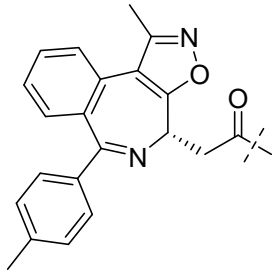
PTM-a21



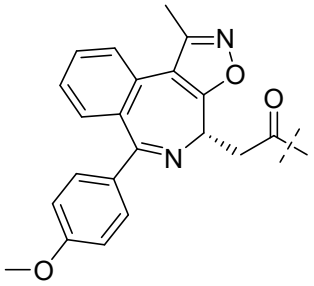
PTM-a22



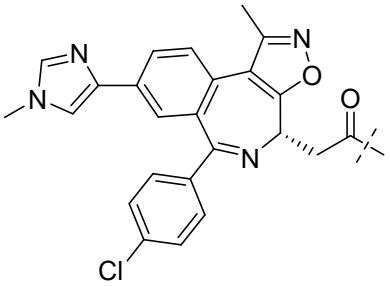
PTM-a23



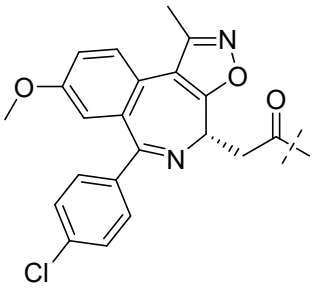
PTM-a24



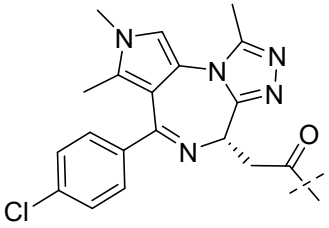
PTM-a25



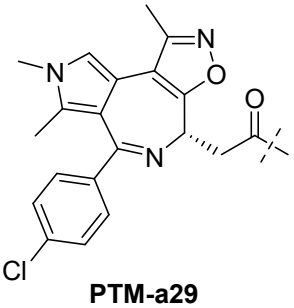
PTM-a26



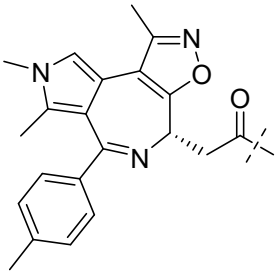
PTM-a27



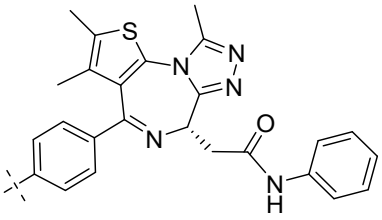
PTM-a28



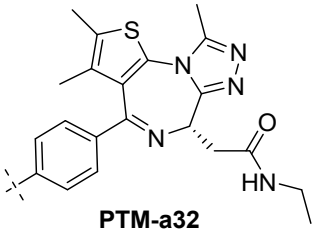
PTM-a29



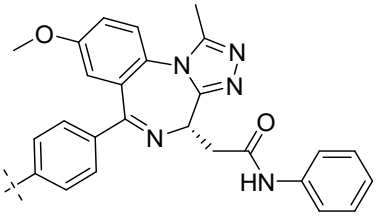
PTM-a30



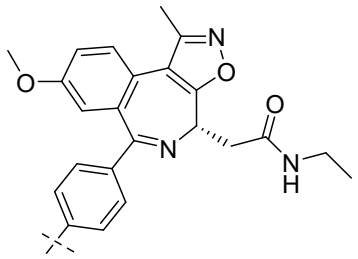
PTM-a31



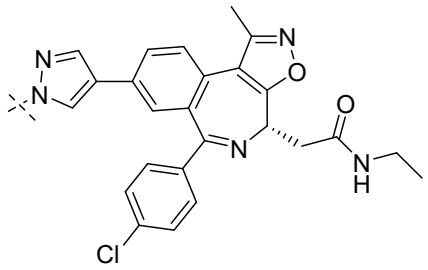
PTM-a32



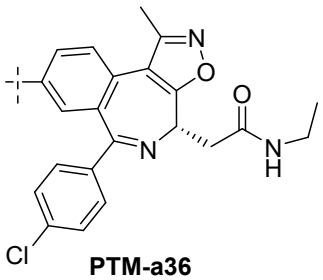
PTM-a33



PTM-a34

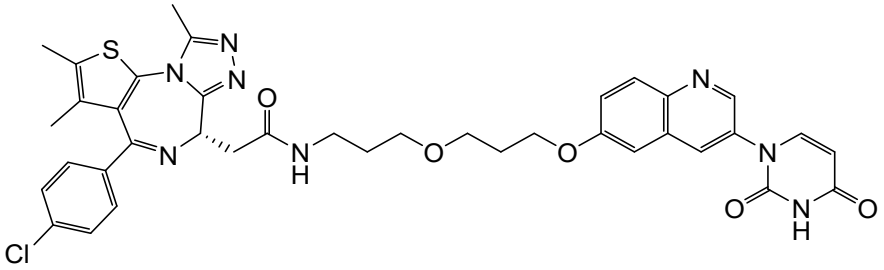


PTM-a35

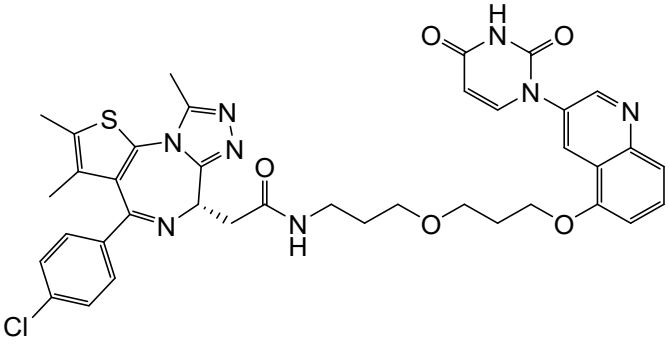


PTM-a36

[0241] En determinadas modalidades, la descripción proporciona, pero no se limita a, el siguiente BET PROTAC ilustrativo (compuestos 1 o 2), que incluye sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados, y formas deuteradas de estos:



(PROTAC-1);

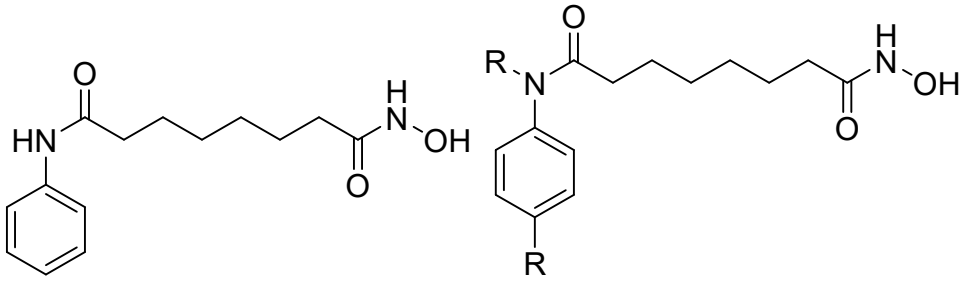


(PROTAC-2).

[0242] **V. Inhibidores de HDAC:**

[0243] Los inhibidores de HDAC (derivatizados) incluyen, pero no se limitan a:

[0244] **1.** Finnin, M. S. y otros, Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1999).



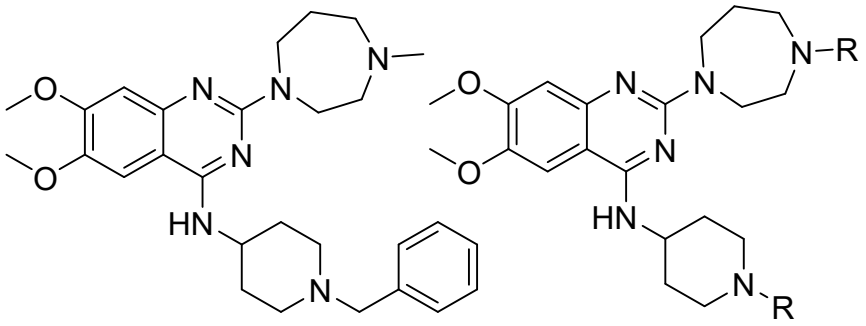
(Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión, por ejemplo, de un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM)); y

[0245] **2.** Los compuestos definidos por la fórmula (I) del PCT WO0222577("INHIBIDORES DE DEACETILASA") (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo hidroxilo);

[0246] **VI. Inhibidores de Lisina Metiltransferasa Humana:**

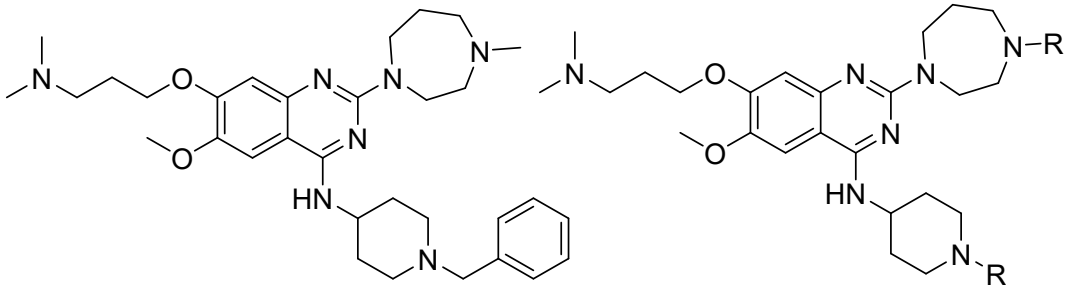
[0247] Los inhibidores de lisina metiltransferasa humana incluyen, pero no se limitan a:

[0248] **1.** Chang y otros, Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294. Nat. Struct. Biol. (2009) 16(3) 312.

[0249] 

[0250] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir, por ejemplo, un grupode un enlazador L o un grupo -(L-CLM));

[0251] **2.** Liu, F. y otros, Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950.

[0252] 

[0253] (Derivatizado donde "R" designa un sitio potencial para la unión, por ejemplo, de un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM));

[0254] **3.** Azacitidina (derivatizada) (4-amino-1-β-D-ribofuranosil-1,3,5-triazin-2 (1*H*)-ona) (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de los grupos hidroxi o amino); y

[0255] **4.** Decitabina (derivatizada) (4-amino-1-(2-desoxi-b-D-eritro-pentofuranosil)-1, 3, 5-triazin-2(1*H*)-ona) (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de cualquiera de los grupos hidroxi o en el grupo amino).

[0256] **VII. Inhibidores de Angiogénesis:**

[0257] Los inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a:

[0258] **1.** GA-1 (derivatizado) y derivados y análogos de estos, que tienen la estructura(s) y se unen a los enlazadores como se describe en Sakamoto, *y otros*, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* 2003 Dec;2(12):1350-8;

[0259] **2.** Estradiol (derivatizado), que puede unirse a un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) como se describe generalmente en Rodríguez-González, *y otros*, Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer, *Oncogene* (2008) 27, 7201–7211;

[0260] **3.** Estradiol, testosterona (derivatizada) y derivados relacionados, que incluyen, pero no se limitan a DHT y derivados y análogos de estos, que tienen la(s) estructura(s) y se unen a un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) como se describe generalmente en Sakamoto, *y otros*, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* 2003 Dec; 2(12):1350-8; y

[0261] **4.** Ovalicina, fumagilina (derivatizada) y derivados y análogos de esta, que tienen la estructura(s) y se unen a un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) como se describe generalmente en Sakamoto, y otros, Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jul 17;98(15):8554-9 y la patente de los Estados Unidos núm. 7,208,157.

[0262] **VIII. Compuestos inmunosupresores:**

[0263] Los compuestos inmunosupresores incluyen, pero no se limitan a:

[0264] **1.** AP21998 (derivatizado), que tiene la(s) estructura(s) y se une a un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) como se describe en Schneekloth, *y otros*, Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 3748-3754;

[0265] **2.** Glucocorticoides (por ejemplo, Hidrocortisona, prednisona**,** prednisolona y metilprednisolona) (Derivatizadas donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) se une, por ejemplo, a cualquiera de los hidroxilos) y dipropionato de beclometasona (Derivatizado donde está un grupo enlazador o un -(L-CLM) se une, por ejemplo, a un propionato);

[0266] **3.** Metotrexato (derivatizado donde un grupo enlazador o un grupo -(L-CLM) puede unirse, por ejemplo, a cualquiera de los hidroxilos terminales);

[0267] **4.** Ciclosporina (Derivatizada donde un grupo enlazador o un grupo -(L-CLM) puede unirse, por ejemplo, en cualquiera de los grupos butilo);

[0268] **5.** Tacrolimus (FK-506) y rapamicina (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) puede unirse, por ejemplo, en uno de los grupos metoxi); y

[0269] **6.** Actinomicinas (Derivatizado donde un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) puede unirse, por ejemplo, en uno de los grupos isopropilo).

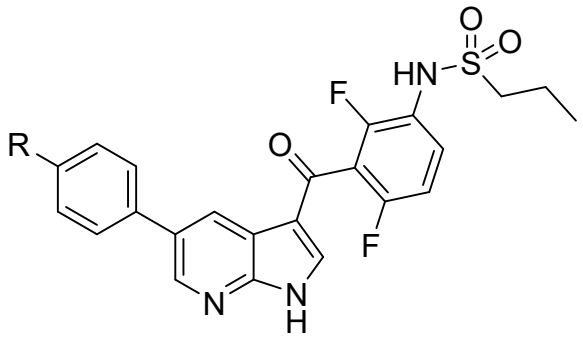
[0270] **IX. Compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR):**

[0271] Los compuestos que se dirigen al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR) incluyen, pero no se limitan a:

[0272] **1**. Apigenina (derivatizada de una manera que se une a un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM) como se ilustra generalmente en Lee, y otros, Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical Genetic Tool, ChemBioChem Volume 8, Issue 17, pages 2058–2062, November 23, 2007); y

[0273] **2.** SR1 y LGC006 (derivatizado de manera que un grupo enlazador L o a -(L-CLM) se une), como se describe en Boitano, *y otros*, Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells, *Science* 10 September 2010: Vol. 329 no. 5997 pp. 1345-1348.

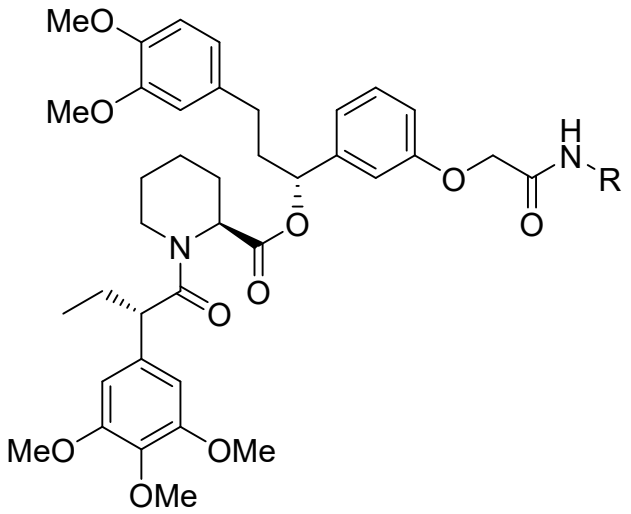
[0274] **X. Compuestos que se dirigen al receptor RAF (quinasa):**



[0275] PLX4032

[0276] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir el grupo enlazador L o grupo -(L-CLM), por ejemplo).

[0277] **XI. Compuestos dirigidos a FKBP:**

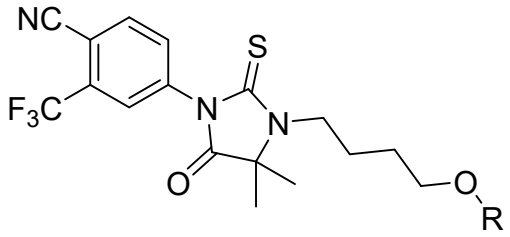


[0278]

[0279] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo).

[0280] **XII. Compuestos dirigidos al receptor de andrógenos (AR)**

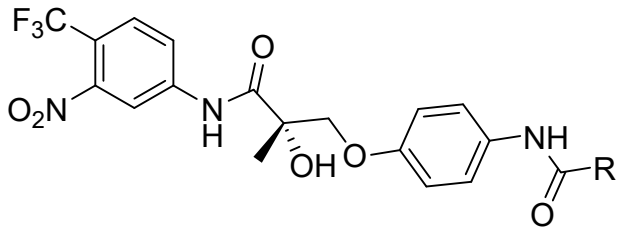
[0281] **1.** Ligando RU59063 (derivatizado) del Receptor de Andrógenos



[0282]

[0283] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo).

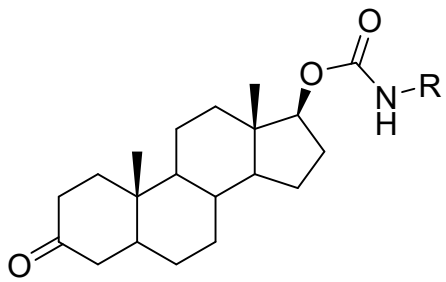
[0284] **2.** Ligando SARM (derivatizado) del Receptor de Andrógenos



[0285]

[0286] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo).

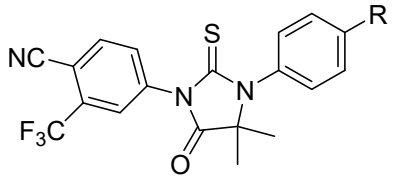
[0287] **3.** Ligando DHT del Receptor de Andrógenos (derivatizado)



[0288]

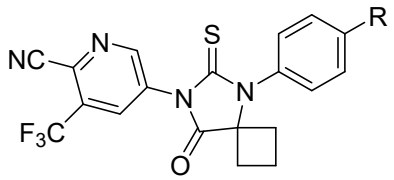
[0289] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para unir un grupo enlazador L o un grupo -(L-CLM), por ejemplo).

[0290] **4.** Ligando MDV3100 (derivatizado)



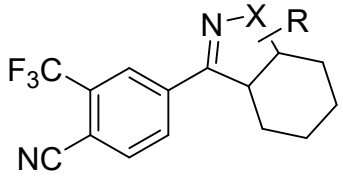
[0291]

[0292] **5.** Ligando ARN-509 (derivatizado)



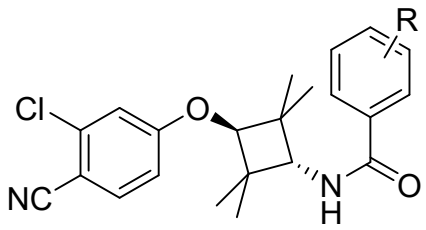
[0293]

[0294] **6.** Hexahidrobenzisoxazoles



[0295]

[0296] **7.** Tetrametilciclobutanos

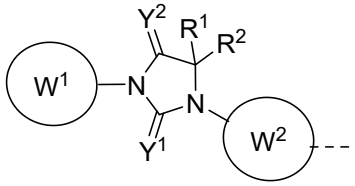


[0297]

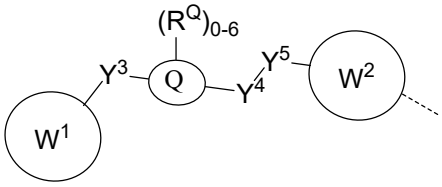
[0298] 8. En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es una porción química que se une al receptor de andrógenos (AR) (ABM). En la literatura se han descrito diversos compuestos de unión a receptores de andrógenos, que incluyen diversos derivados de andrógenos tales como testosterona, dihidrotestosterona y metribolona (conocida además como metiltrienolona o R1881), y compuestos no esteroideos tales como bicalutamida, enzalutamida, algunos de los cuales se describieron anteriormente. Los expertos en la técnica apreciarán que estos compuestos de unión al receptor de andrógenos podrían usarse potencialmente como una porción ABM en un compuesto PROTAC. Dicha literatura incluye, pero no se limita a, G. F. Allan y otros, *Nuclear Receptor Signaling*, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury y otros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011 5442–5445; C. Guo y otros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen y otros, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6316 − 6327 A. Pepe y otros, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8280 – 8297; M. E.

Jung y otros, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2779–2796, que se incorporan como referencia en la presente descripción

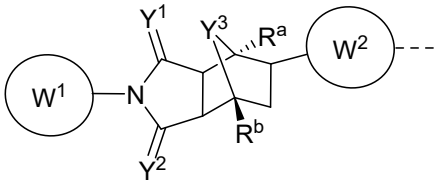
[0299] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero no limitada a las estructuras mostradas más abajo, en donde una línea discontinua indica el punto de unión de una porción de enlazador o una ULM, tal como una CLM:



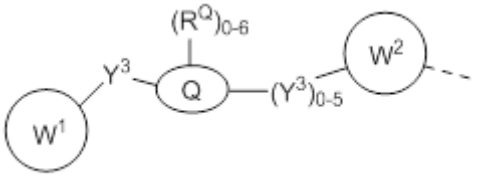
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; y



ABM-d ,

en donde:

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

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

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

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

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), halógeno, C_{1-6} alcoxi, cíclico, heterocíclico, o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

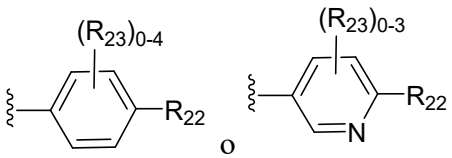
W^2 es un enlace, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

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

R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3}alquilo.

[0300] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0301] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 es

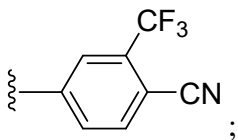


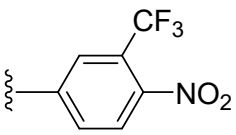
o

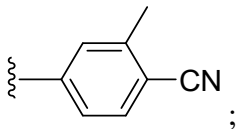
, en donde cada R_{22} es independientemente halo, H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, ciano, o nitro; y cada R_{23} es

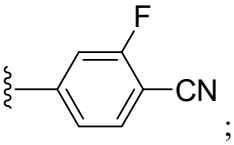
independientemente H, halo, CF_3, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, haloalquilo, ciano, o nitro.

[0302] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:

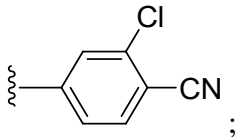


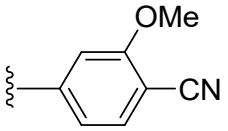
;


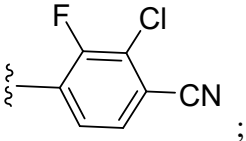
;


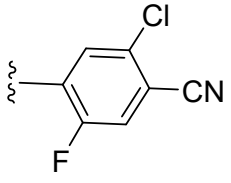
;


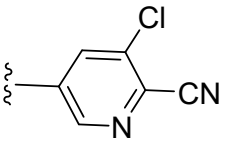
;

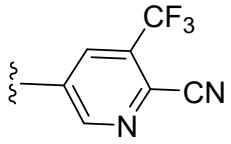


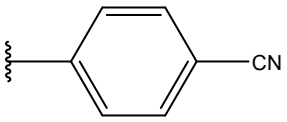
;


;


;




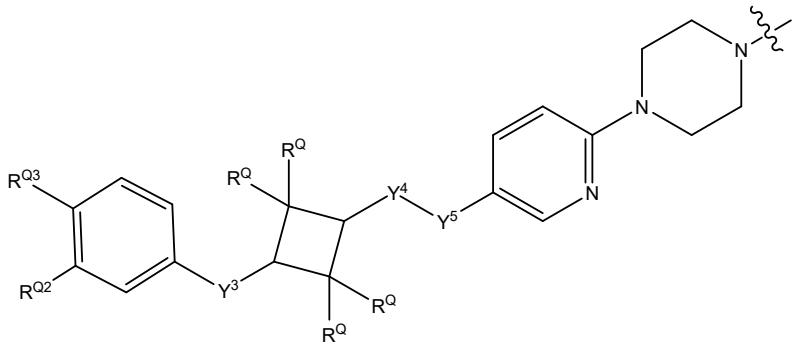




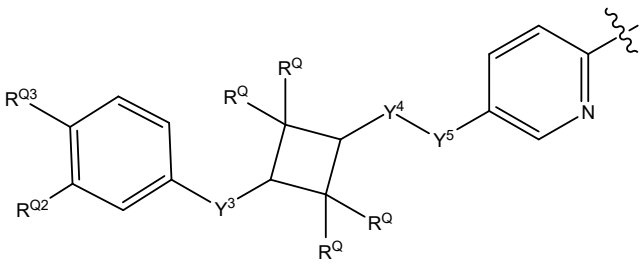
; y

[0303] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el ABM comprende una estructura seleccionada de las siguientes estructuras mostradas más abajo,

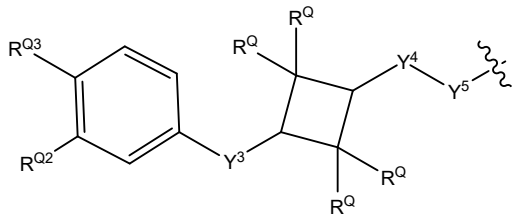
donde un  indica el punto de conexión de un enlazador o una ULM:



,



, y



,

en donde:

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

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), C_{1-6} alcoxilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, o CF_3;

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

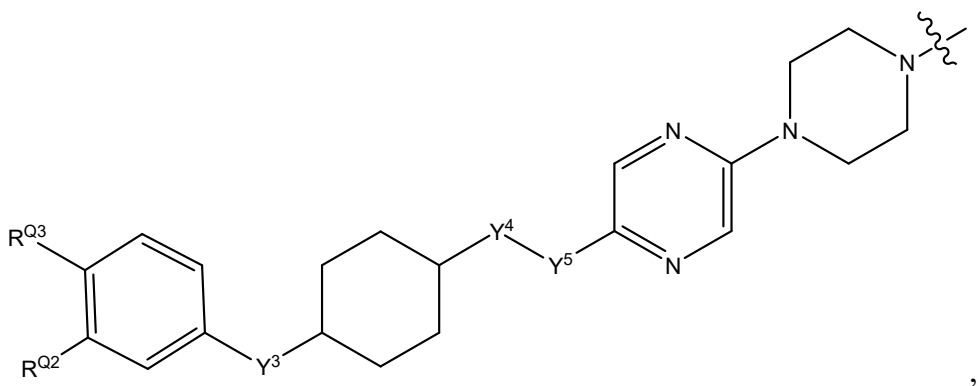
R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, o C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo, cíclico, o heterocíclico); y

R^Q cada uno independientemente es H, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o C_{1-6} alcoxilo), o dos R^Q junto con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos.

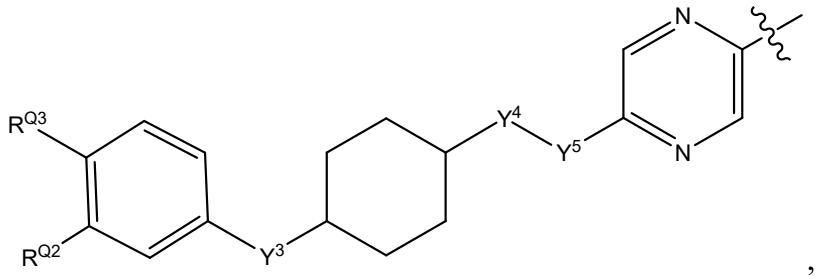
[0304] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, cada R^Q es independientemente H o CH_3. En otra modalidad, R^{Q3} es CN.

[0305] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura seleccionada de las siguientes estructuras mostradas más abajo,

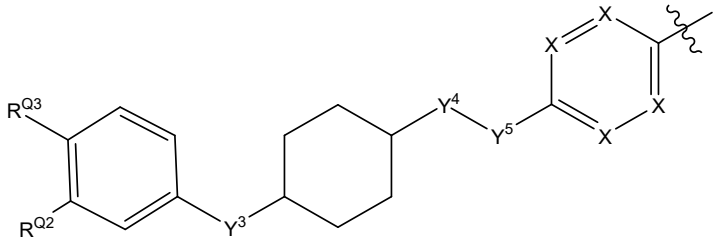
donde un  indica el punto de conexión de un enlazador o un ULM:



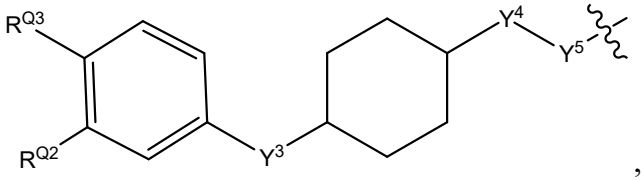
,



,



, y



,

en donde:

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

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), C_{1-6} alcoxilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, o CF_3;

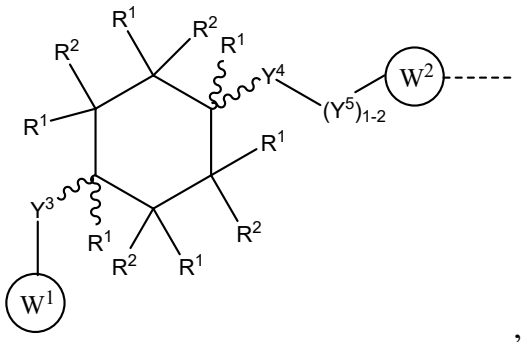
Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroarilo, o arilo; y

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

X es N o C.

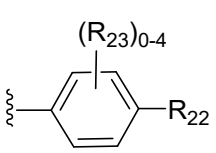
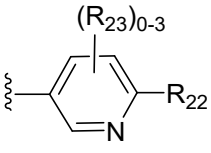
[0306] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, R^{Q3} es un CN.

[0307] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura que se muestra más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión de una porción de enlazador o una ULM o una CLM:



,

en donde:

W^1 es  o  ;

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

cada R_{23} es independientemente H, halo, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi, o $–CF_3$;

Y^3 es un enlace u O;

Y^4 es un enlace o NH;

Y^5 es un enlace, C=O, C_1-C_6 heteroarilo, o C_1-C_6 arilo;

R^1, R^2, son cada uno independientemente H, o C_1-C_6 alquilo (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o C_{1-6} alcoxilo);

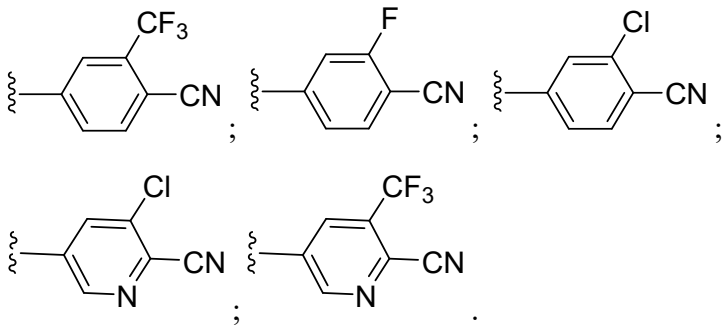
W^2 es un enlace, C_{1-6} arilo, C_1-$_6$ heteroarilo, C_{1-6} alicíclico, o C_1-$_6$ heterocíclico, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; y

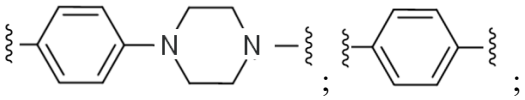
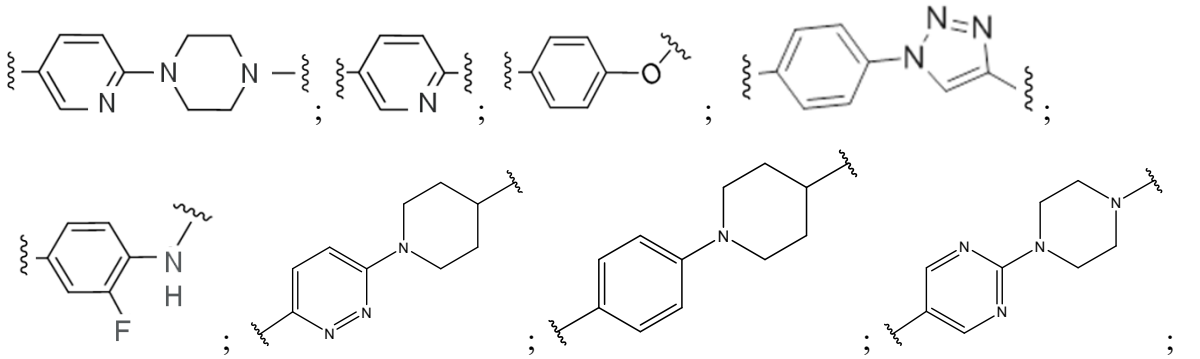
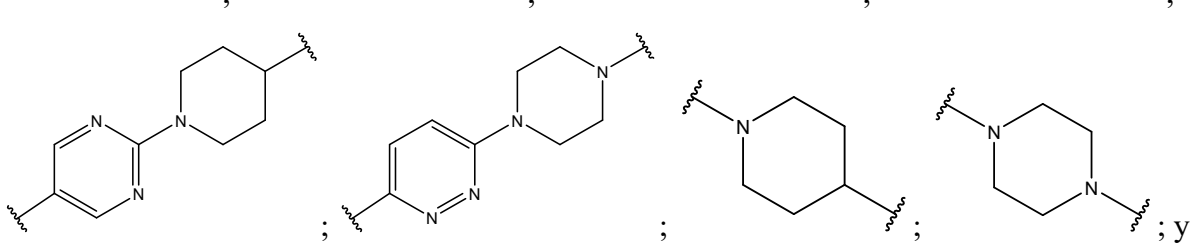
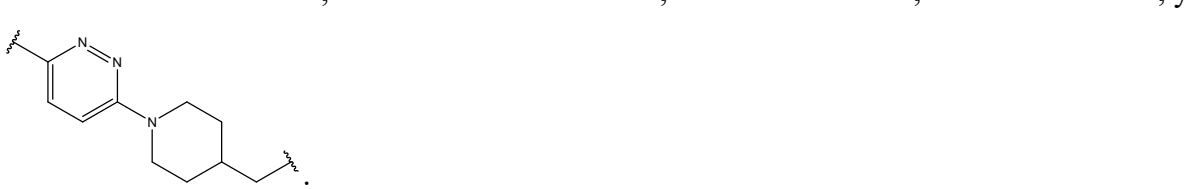
cada R^{W2} es independientemente H, o halo; y

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

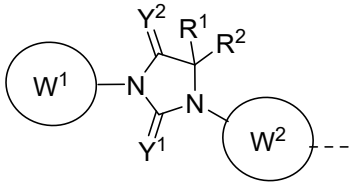
[0308] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0309] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



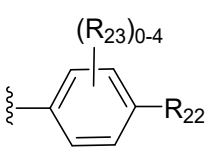
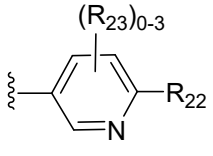
[0310] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:  ;  ; ;  ;  ; y .

[0311] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero no limitada a las estructuras que se muestran más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión de una porción de enlazador o una ULM:



ABM-a ,

en donde:

W^1 es  o  ;

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

cada R_{23} es independientemente H, halo, o $–CF_3$;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente O o S;

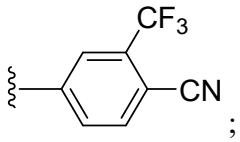
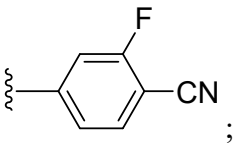
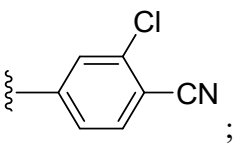
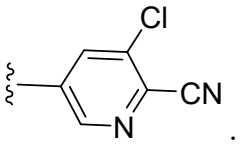
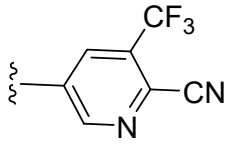
R^1, R^2, son cada uno independientemente H o un grupo metilo;

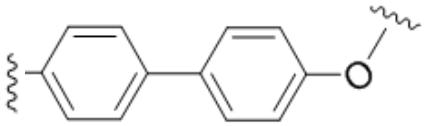
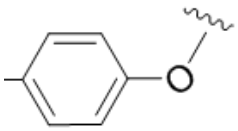
W^2 es un enlace, C_{1-6} arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más F), OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más –F).

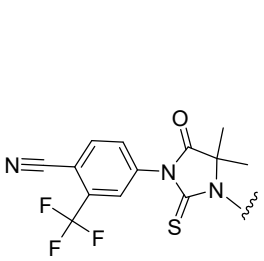
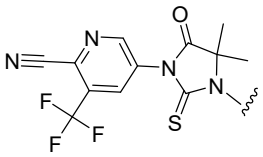
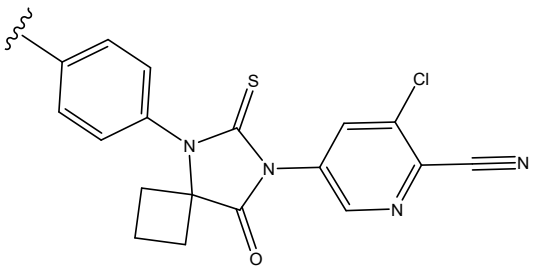
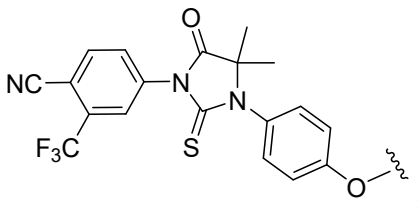
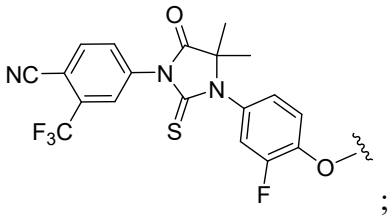
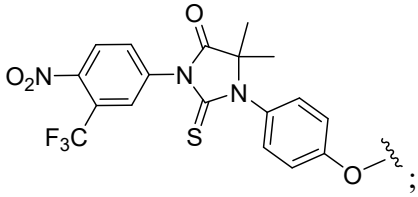
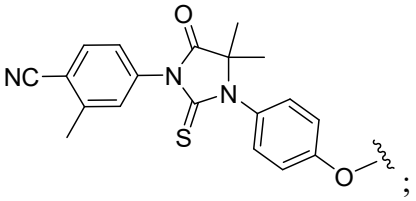
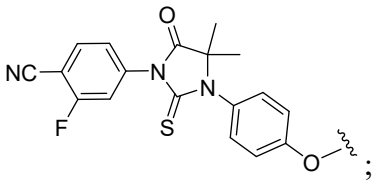
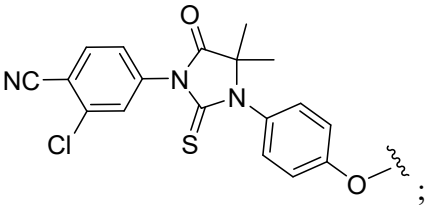
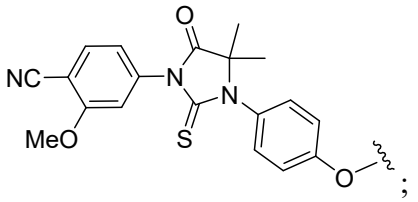
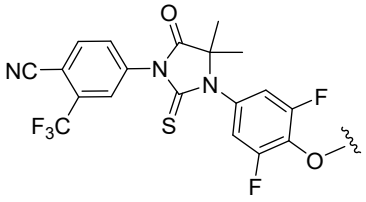
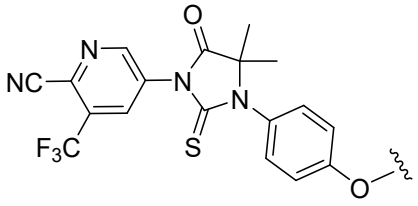
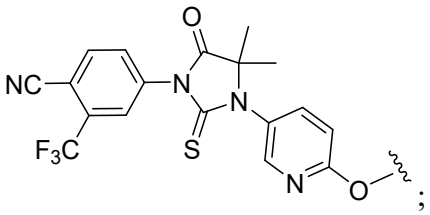
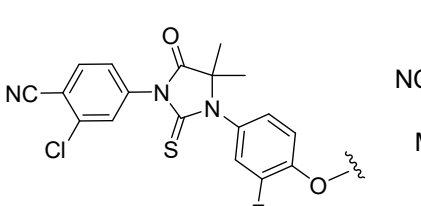
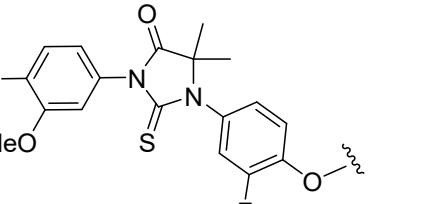
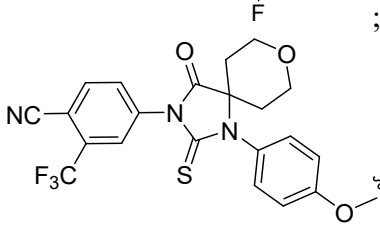
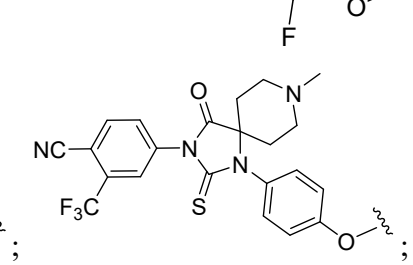
[0312] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0313] En ciertas modalidades adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:

 ;  ;  ;  ; y  .

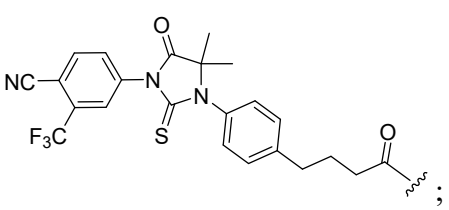
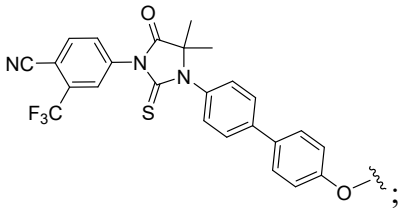
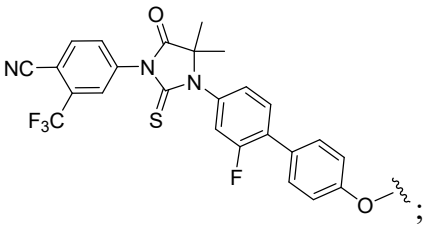
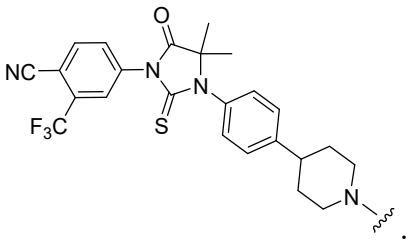
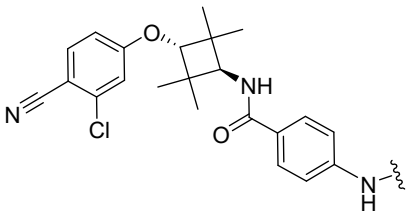
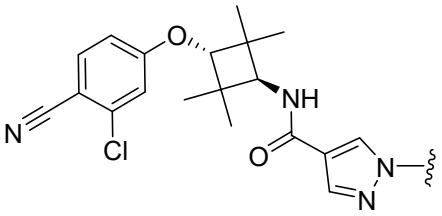
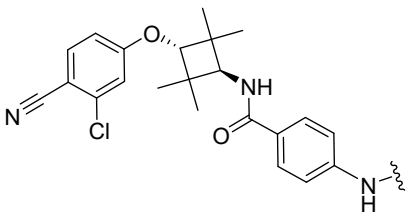
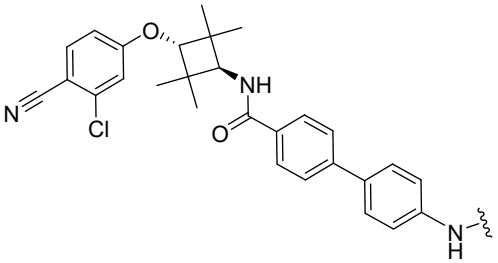
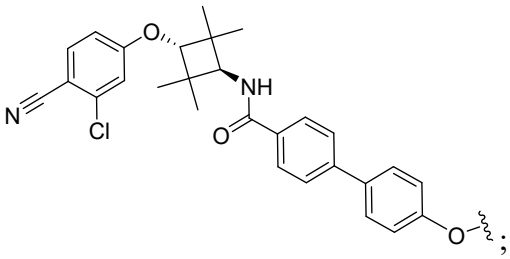
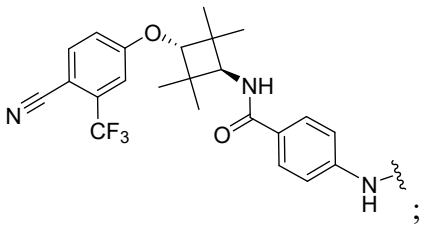
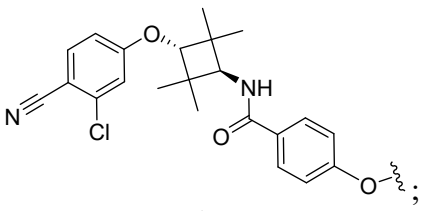
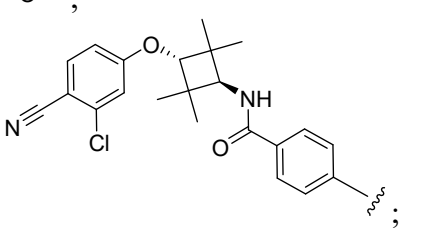
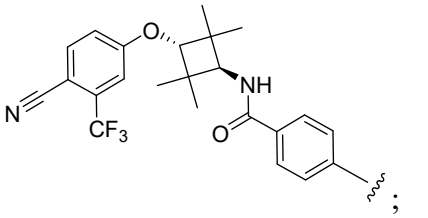
[0314] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, W2 se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

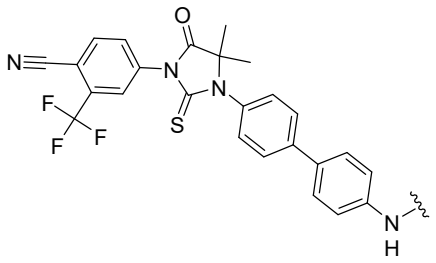
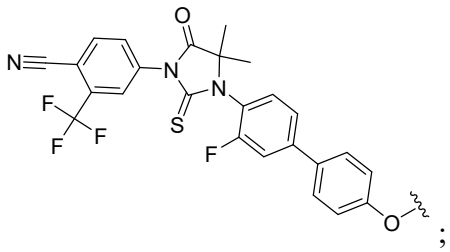
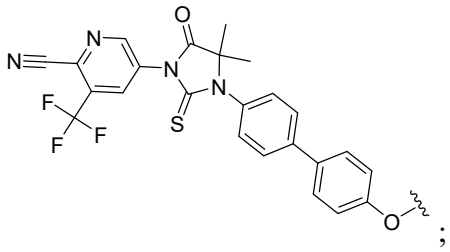
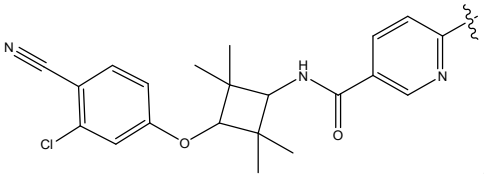
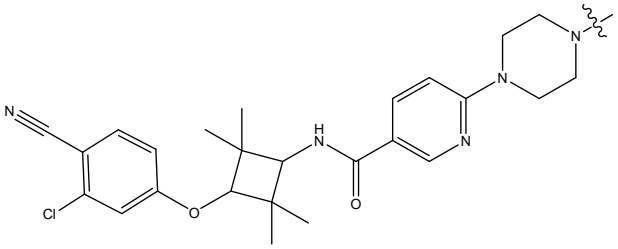
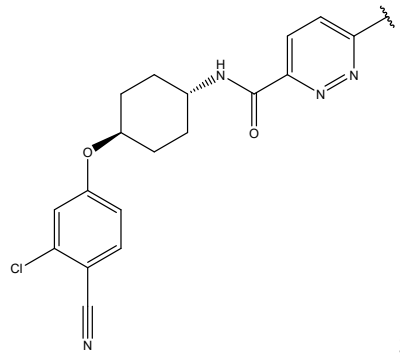
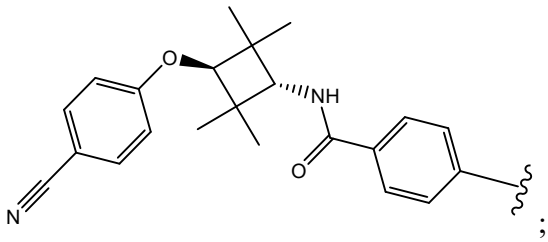
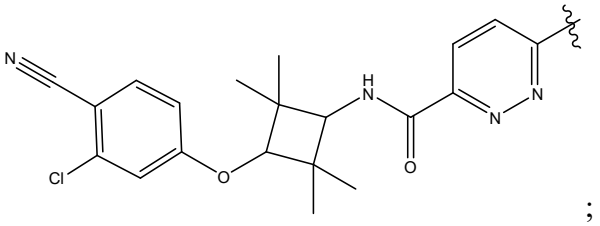
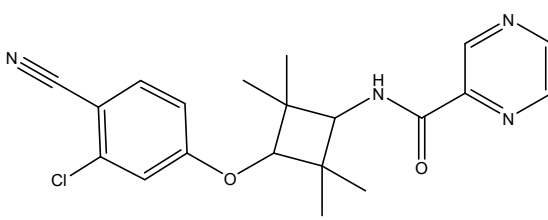
[0315] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, ABM se selecciona del grupo que consiste en:

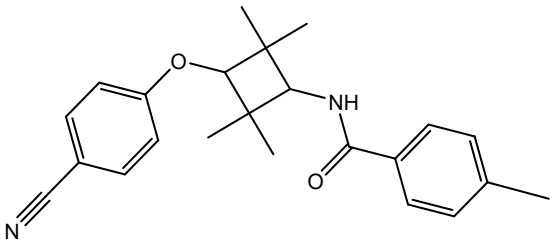




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

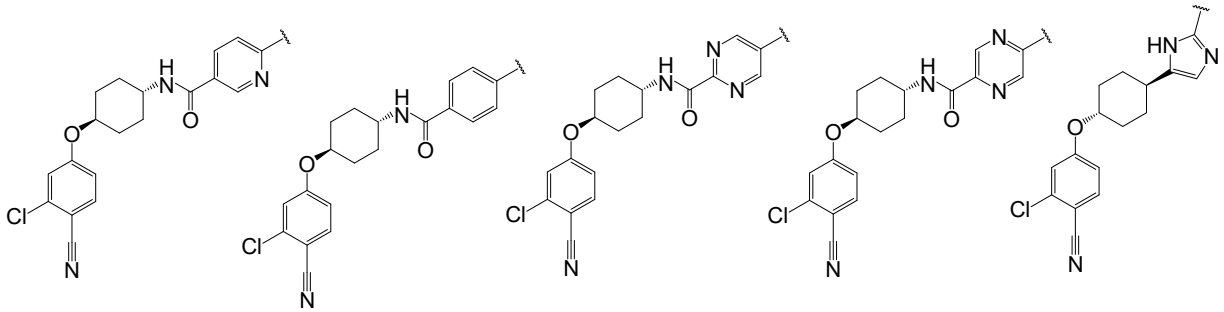
;

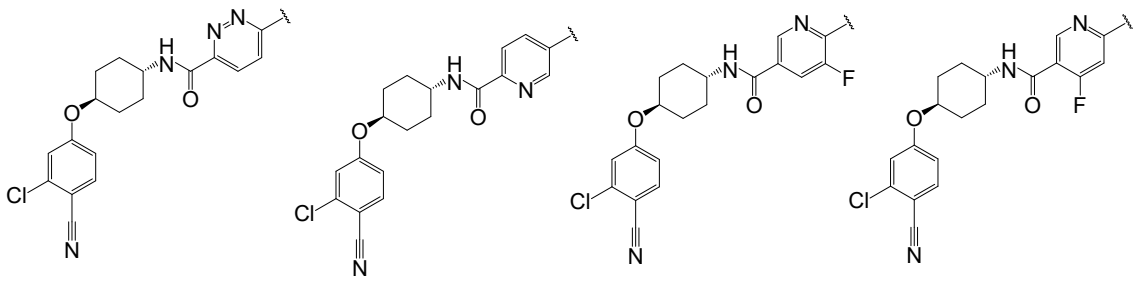
;

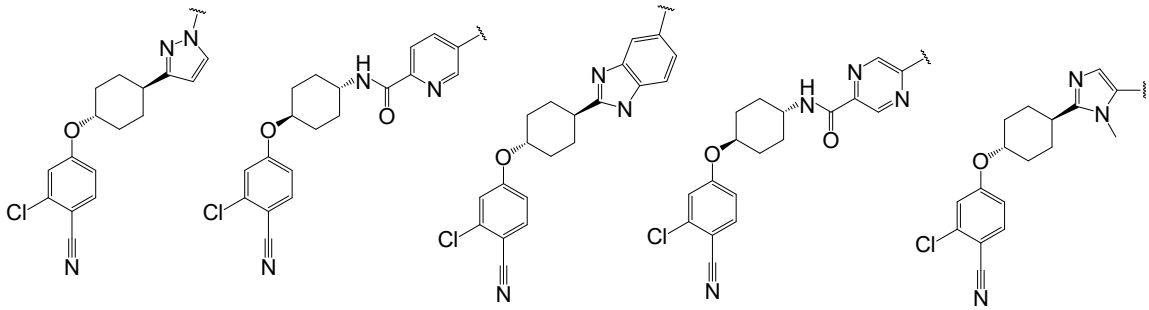

;

;

;

.





;

;

;

;

;

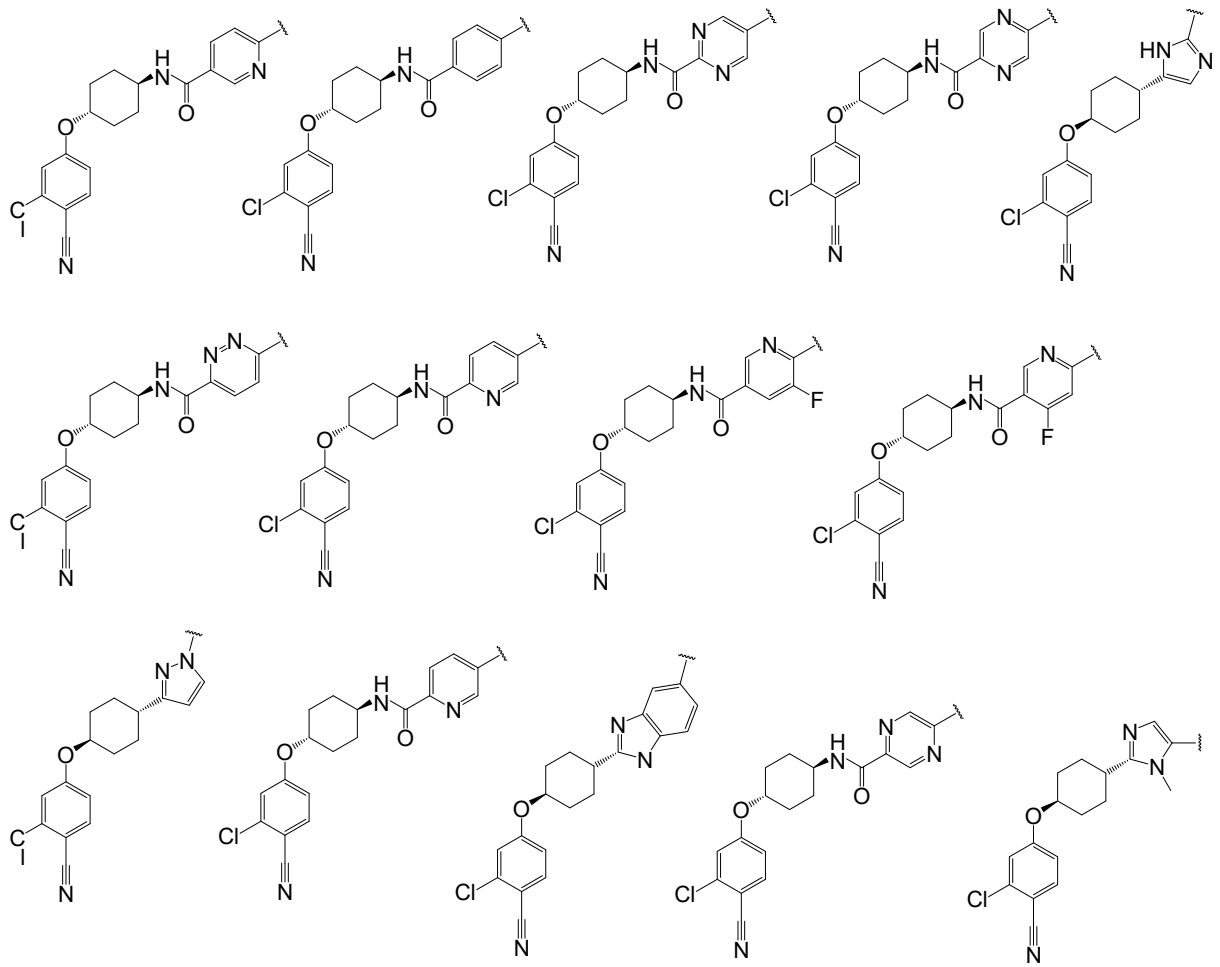

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;



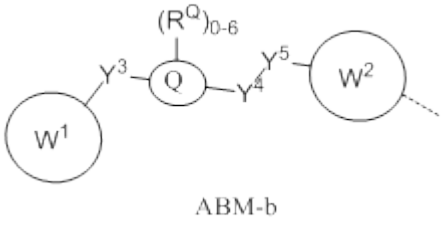






.

[0316] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende la estructura:



ABM-b ,

en donde:

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

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

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

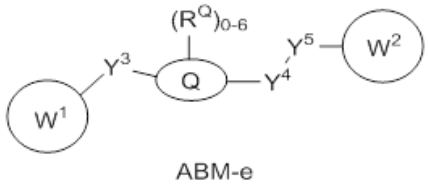
R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo);

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

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A} OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más –F), C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo (opcionalmente sustituido), C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido), C_{1-6} alicíclico (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo bicíclico (opcionalmente sustituido), arilo bicíclico, OH, $NH_2NR^{Y1}R^{Y2}$, o CN; y

R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3}alquilo.

[0317] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la descripción proporciona un compuesto de unión al receptor de andrógenos que comprende una estructura de:



ABM-e ,

en donde:

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

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

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

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

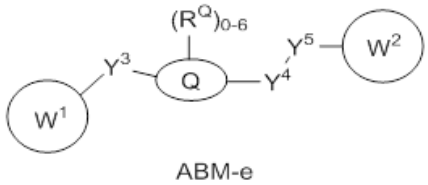
R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

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

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A}, OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más –F), C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido), C_{1-6} alicíclico (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclico, OH, $NH_2NR^{Y1}R^{Y2}CN$; y

R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3}alquilo.

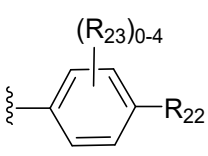
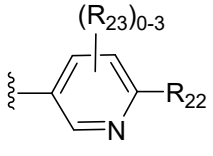
[0318] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, una porción de unión al receptor de andrógenos tiene una estructura de:



ABM-e

,

en donde:

W^1 es  o  ;

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

cada R_{23} es independientemente H, halo, o $–CF_3$;

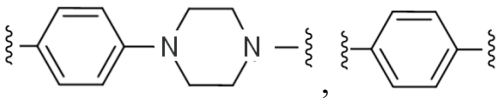
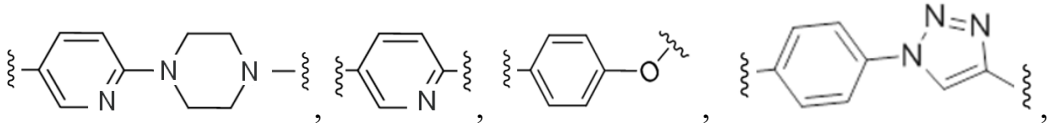
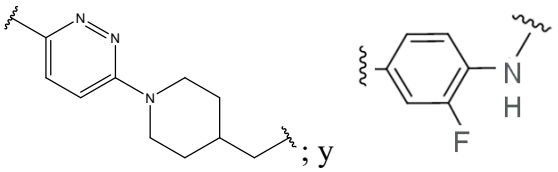
Y^3 es un enlace u O;

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

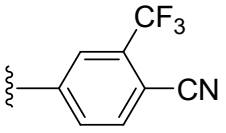
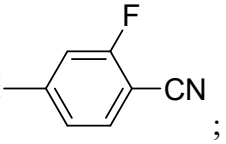
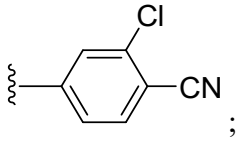
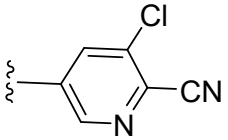
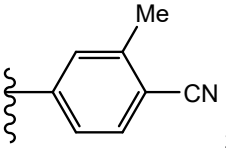
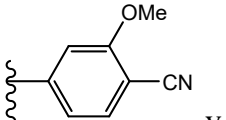
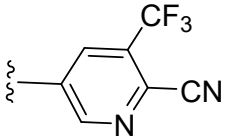
Y4 es un enlace o NH;

Y5 es un enlace, un C=O, o un C=S; y

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

[0319] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ; y  .

[0320] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0321] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:  ;  ;  ;  ;  ;  y  .

[0322] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, una porción de unión a andrógenos tiene una estructura de:



ABM-d ,

en donde:

W^1 es arilo, independientemente sustituido con 1 o más halo, CN;

Y^3 son cada uno independientemente un enlace, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O;

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

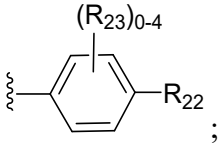
R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado);

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

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más F), OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más –F).

[0323] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0324] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, W^1 es

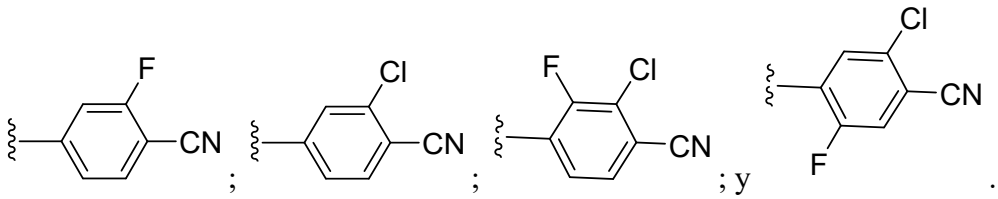


;

en donde cada R_{22} es independientemente halo o CN; y

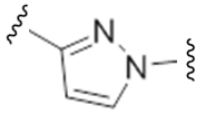
cada R_{23} es independientemente H o halo.

[0325] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



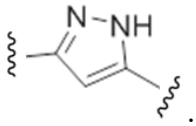
; ; ; y .

[0326] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, Q es



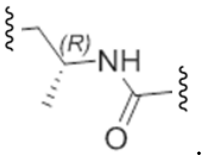
.

[0327] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, W^2 es



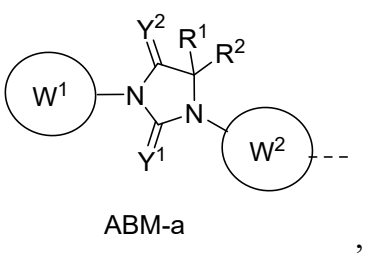
.

[0328] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, $(Y^3)_{0-5}$ es



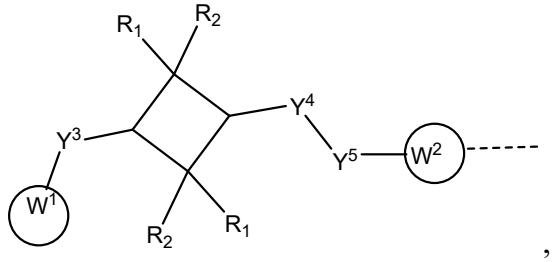
.

[0329] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero no se limita a las estructuras que se muestran más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión de una porción de enlazador o una ULM, tal como una CLM:

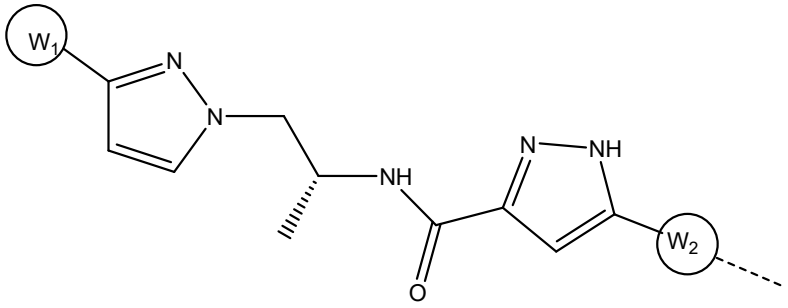


ABM-a

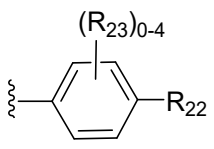
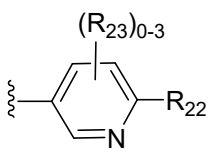
,



,



en donde:

W^1 es  o  ;

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

cada R_{23} es independientemente H, halo, o $–CF_3$;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente O o S;

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

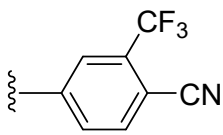
R^1, R^2, son cada uno independientemente H o un grupo metilo;

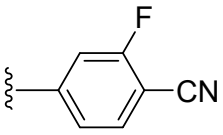
W^2 es un enlace, C_{1-6} arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}; y

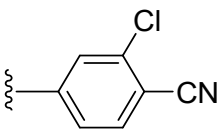
cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más F), C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo, OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más –F).

[0330] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

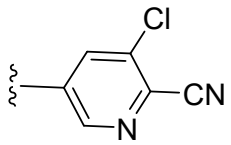
[0331] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:

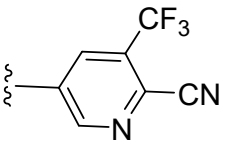


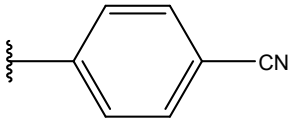
;


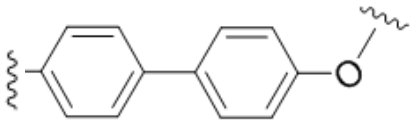
;


;

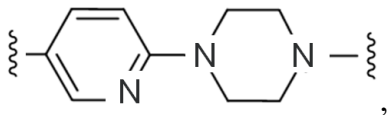


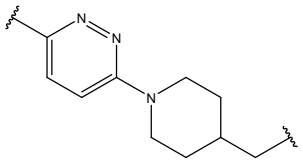
;


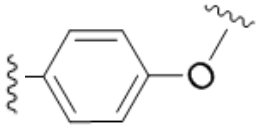
; y


[0332] En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, W2 se selecciona del grupo que consiste en:


,

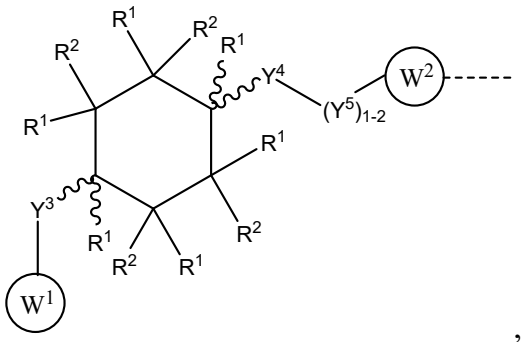


,


, y


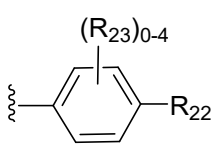
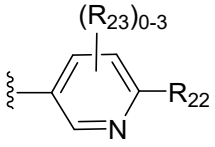
.

[0333] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ABM comprende una estructura que se muestra más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión de una porción de enlazador o una ULM o una CLM:



,

en donde:

W^1 es  o  ;

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

cada R_{23} es independientemente H, halo, o $–CF_3$;

Y^3 es un enlace u O;

Y^4 es un enlace o NH;

Y^5 es un enlace, C=O, C_1-C_6 heteroarilo, o C_1-C_6 arilo;

R^1, R^2, son cada uno independientemente H, o C_1-C_6 alquilo (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o C_{1-6} alcoxilo);

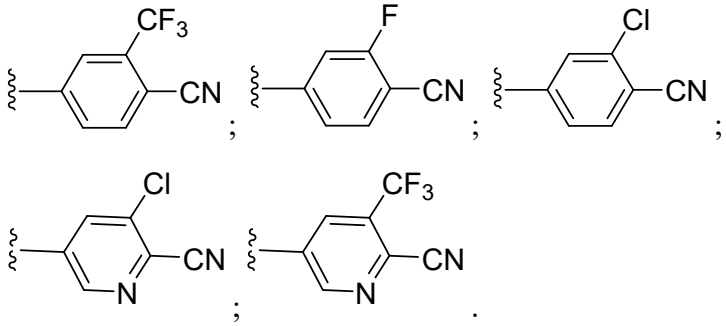
W^2 es un enlace, C_{1-6} arilo, C_1-$_6$ heteroarilo, C_{1-6} alicíclico, o C_1-$_6$ heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; y

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

[0334] 〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

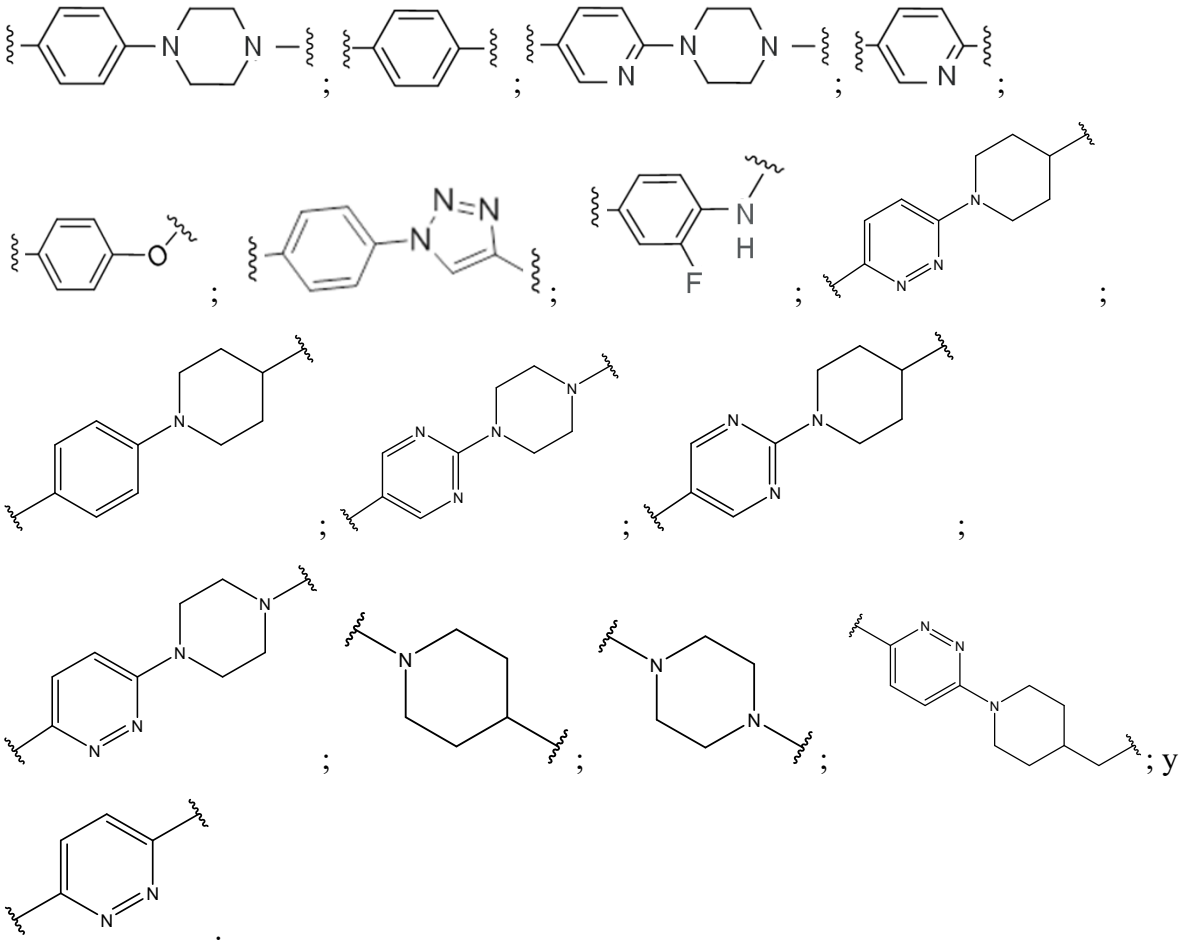
[0335] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el W^2 se une covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se une uno o más grupos ULM o CLM como se describe en la presente descripción.

[0336] En ciertas modalidades adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



.

[0337] En ciertas modalidades adicionales, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:



[0338] En determinadas modalidades, el compuesto de unión al receptor de andrógenos de ABM se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

trans

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

trans tert-Butilo N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato;

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

trans

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

trans

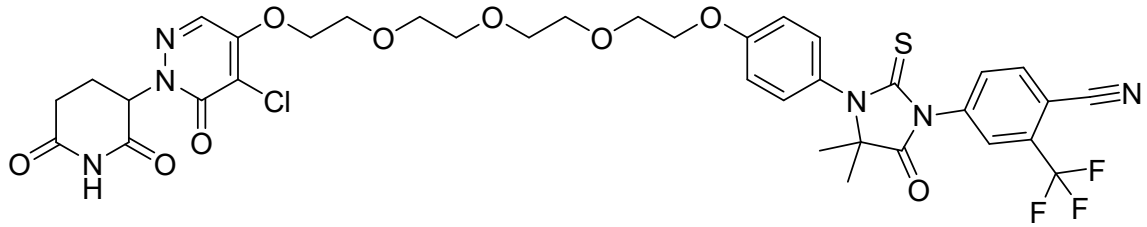
2-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidina-5-carboxamida

;

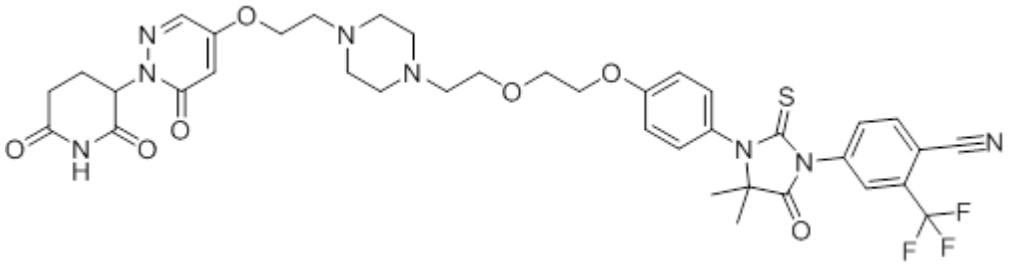
4-Metoxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;
trans
1-(2-Hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
trans
6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;
trans
4-[(5-hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida; and
trans tert-Butilo
2-({5-[(4-{[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)aminopentil}oxi)acetato; y
N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-metilbenzamida.

[0339]

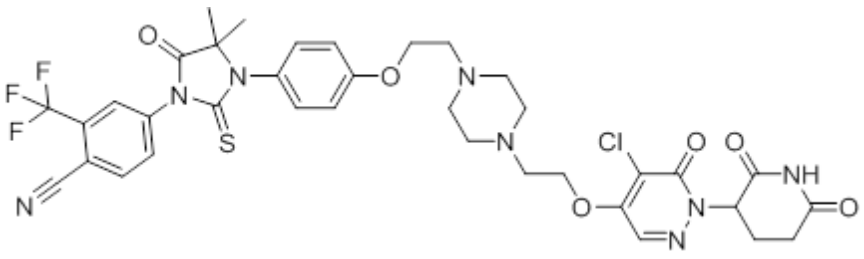
[0340] En determinadas modalidades, la descripción proporciona, pero no se limita a, las siguientes moléculas ilustrativas de PROTAC del receptor de andrógenos (PROTAC 3 hasta PROTAC-30), que incluyen sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados y formas deuteradas de estos:



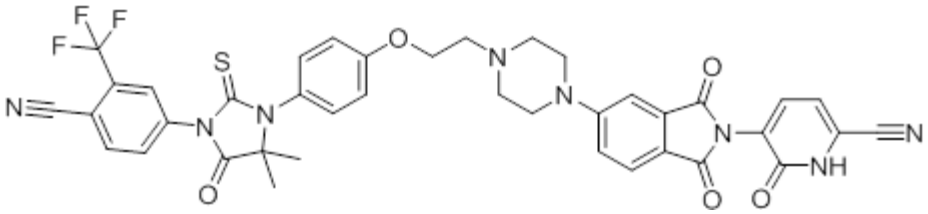
(PROTAC-3)



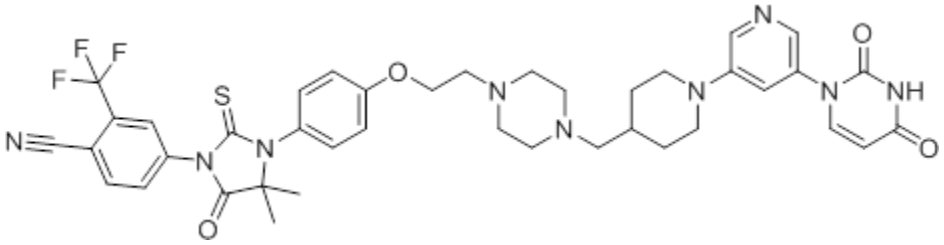
(PROTAC-4)



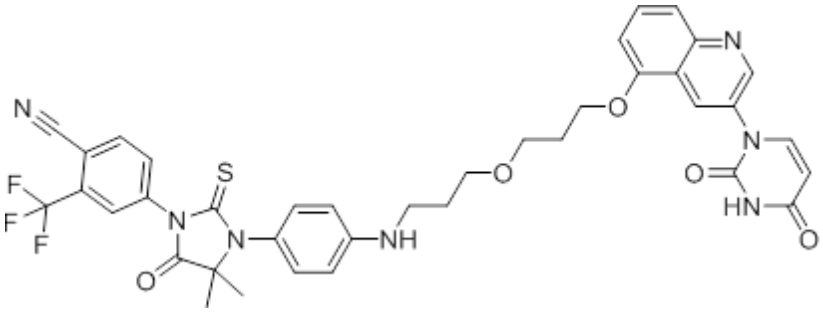
(PROTAC-5),



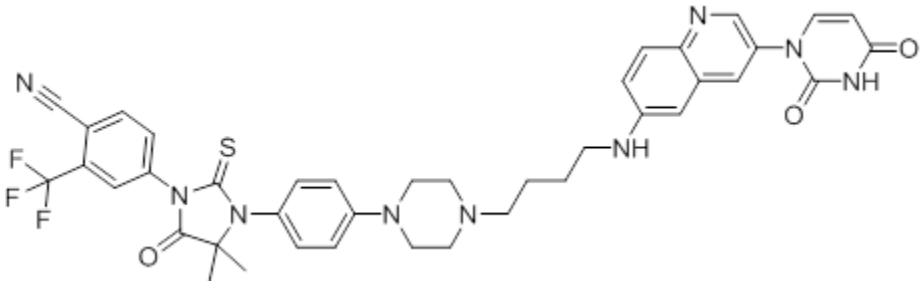
(PROTAC-6),



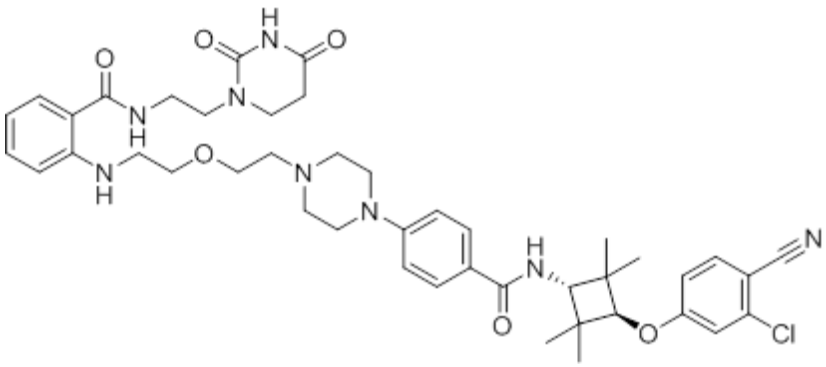
(PROTAC-7),



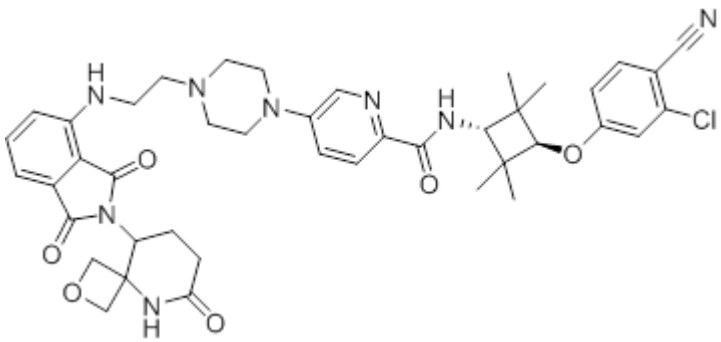
(PROTAC-8),



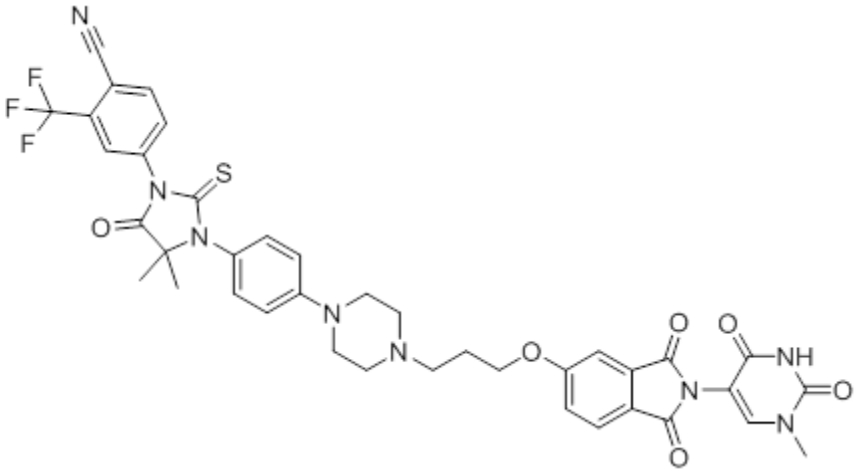
(PROTAC-9),



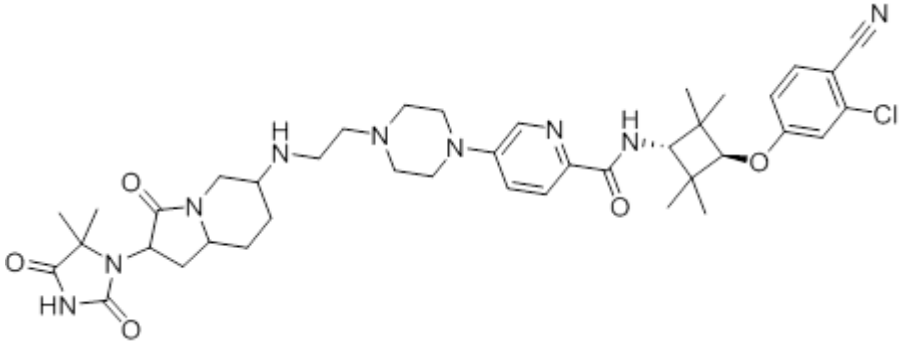
(PROTAC-10)



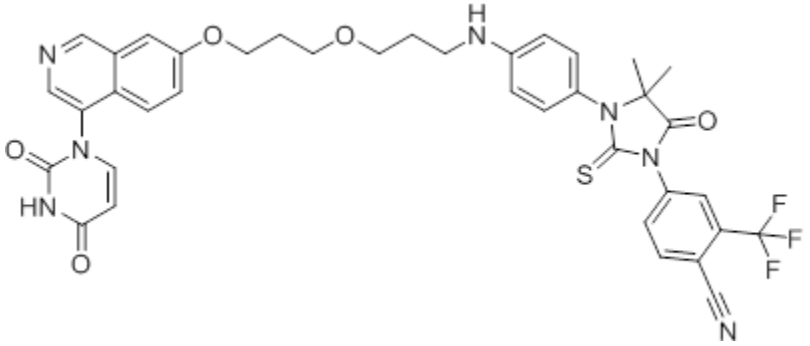
(PROTAC-11),



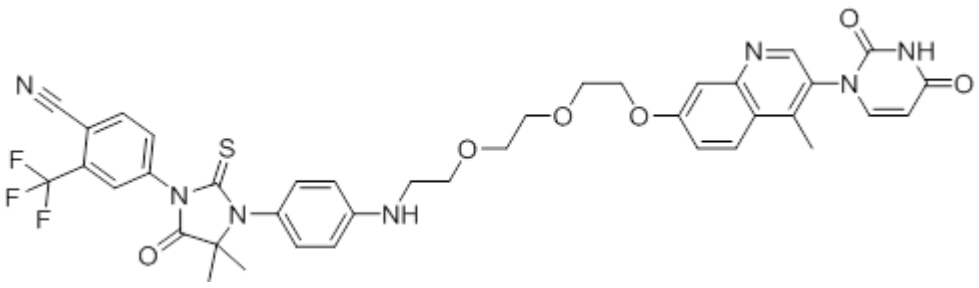
(PROTAC-12),



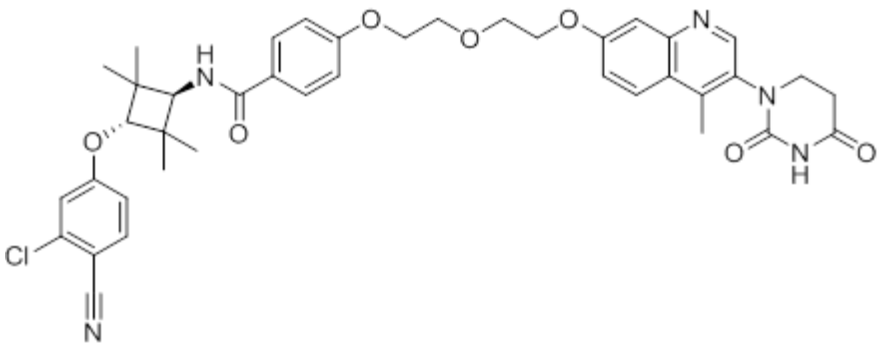
(PROTAC-13),



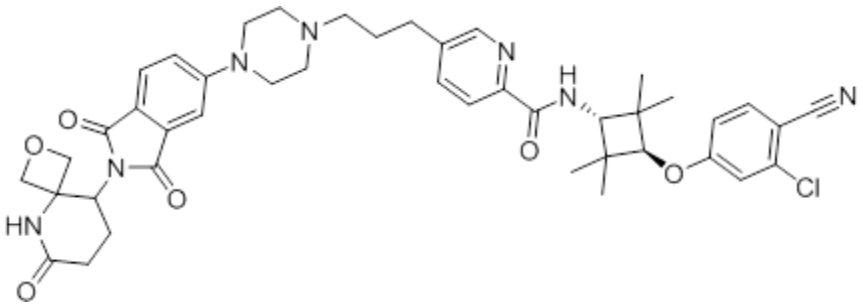
(PROTAC-14),



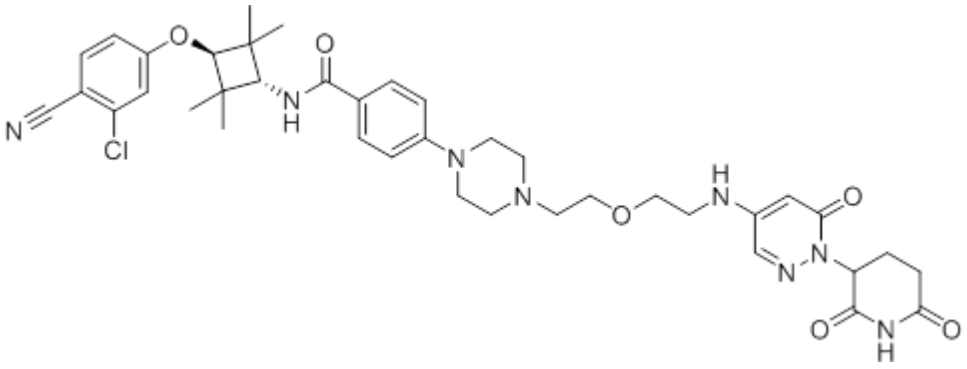
(PROTAC-15),



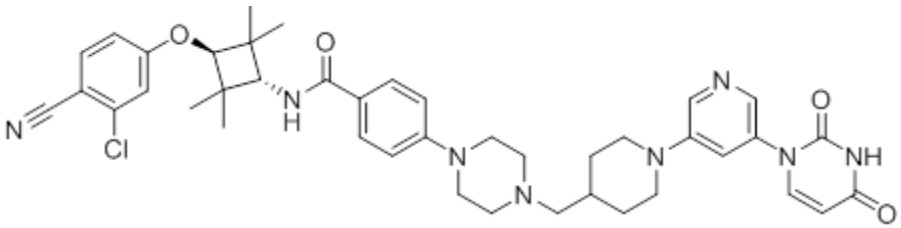
(PROTAC-16),



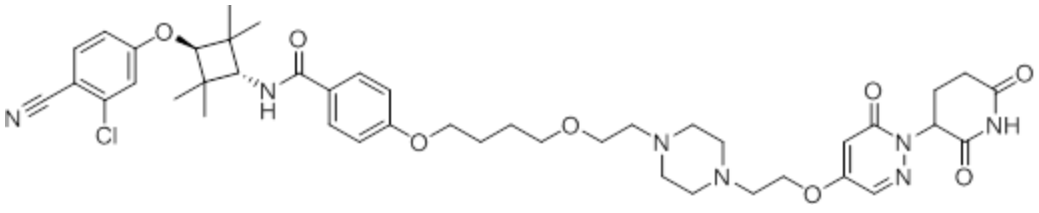
(PROTAC-17)



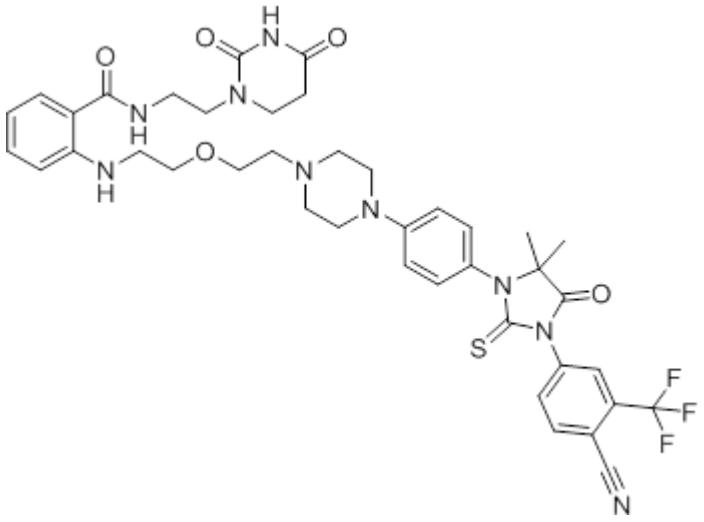
(PROTAC-18),



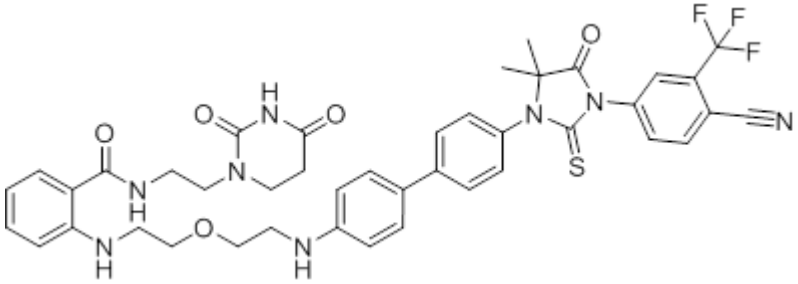
(PROTAC-19),



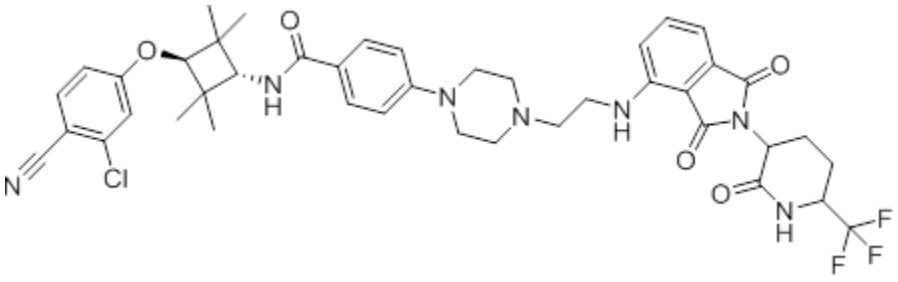
(PROTAC-



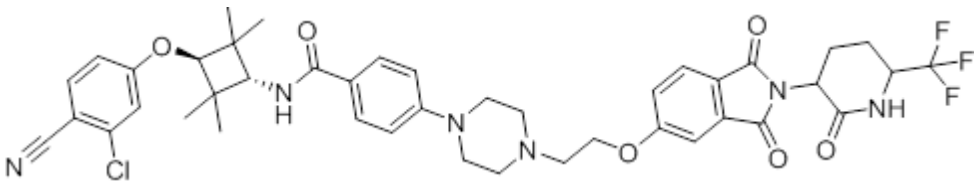
20), (PROTAC-21),



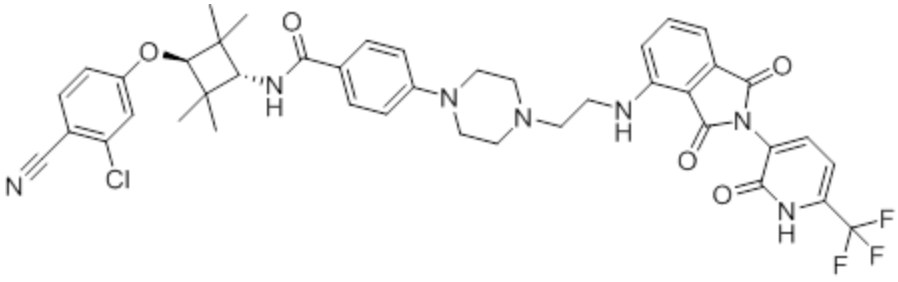
(PROTAC-22),



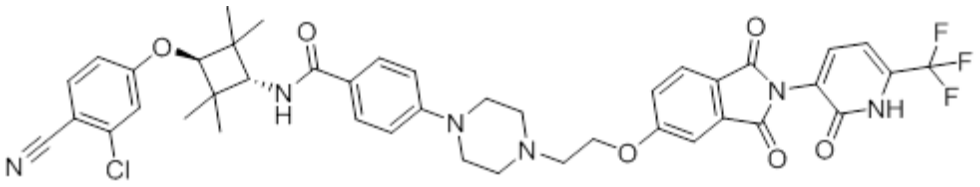
(PROTAC-23),



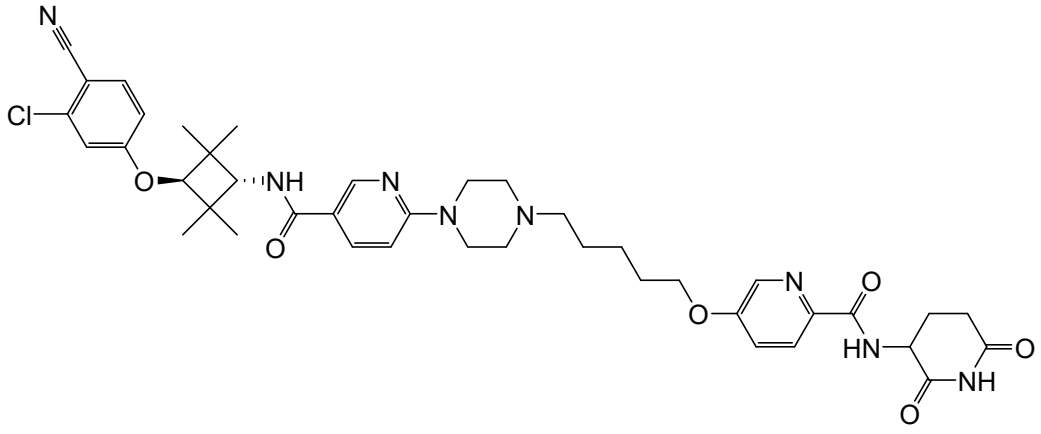
(PROTAC-24),



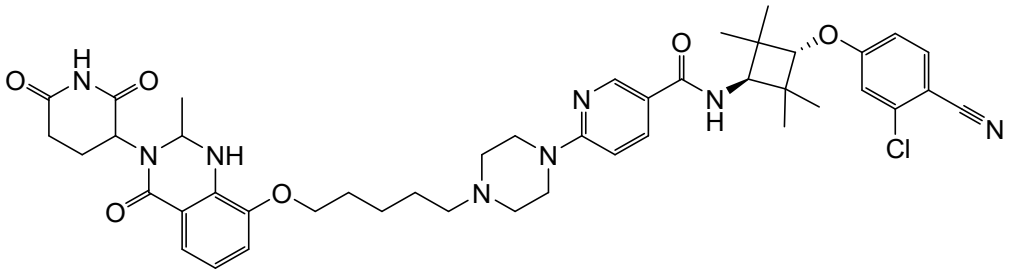
(PROTAC-25),



(PROTAC-26),

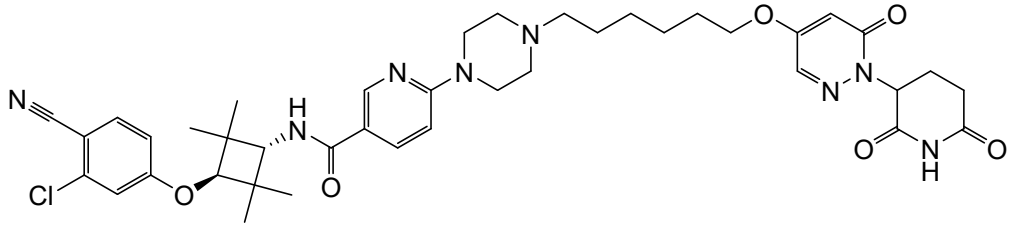


(PROTAC-

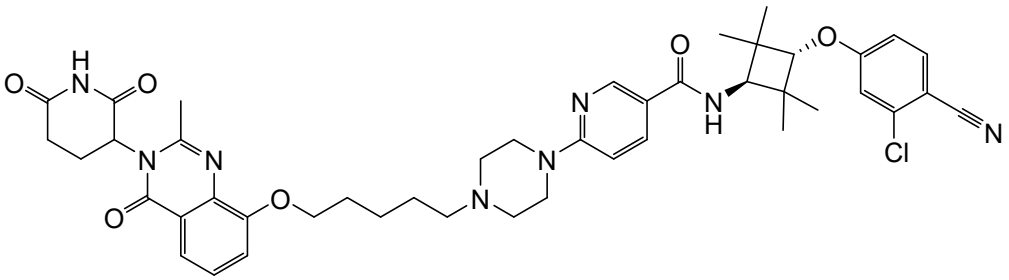


27),

(PROTAC-28),

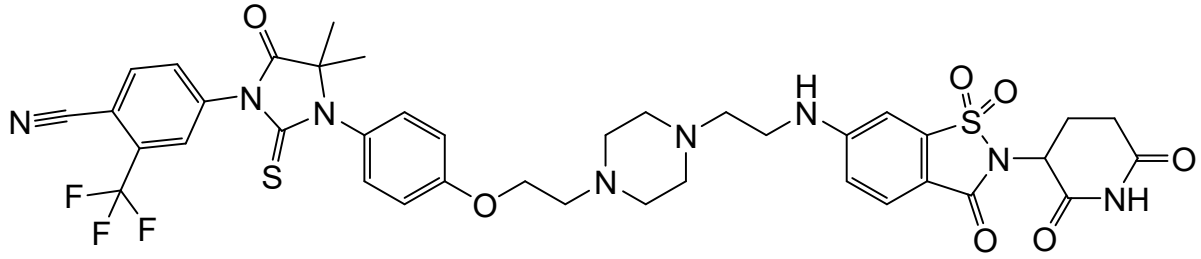


(PROTAC-

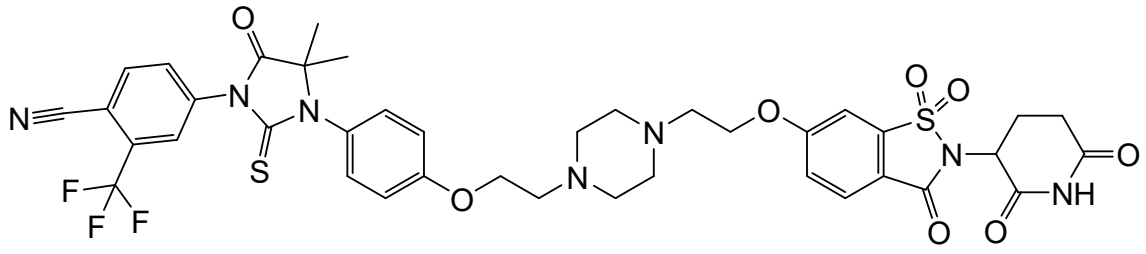


29),

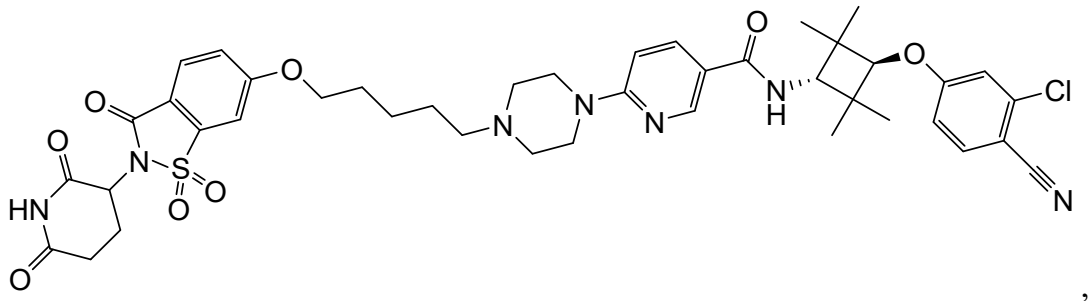
(PROTAC-30),



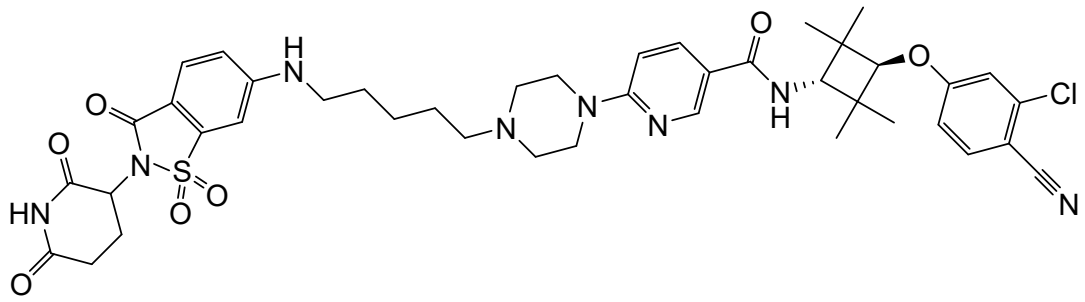
(PROTAC-31),



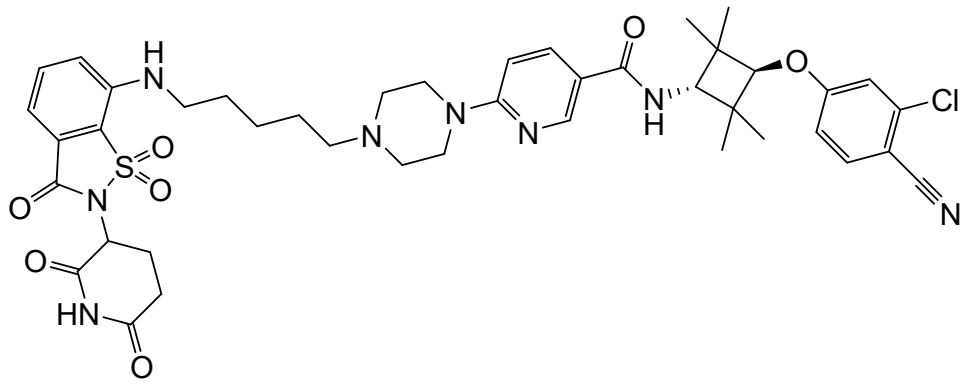
(PROTAC-32),



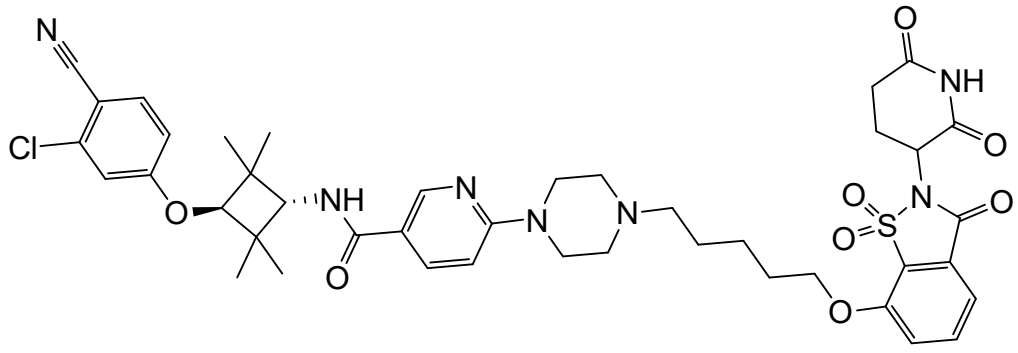
,



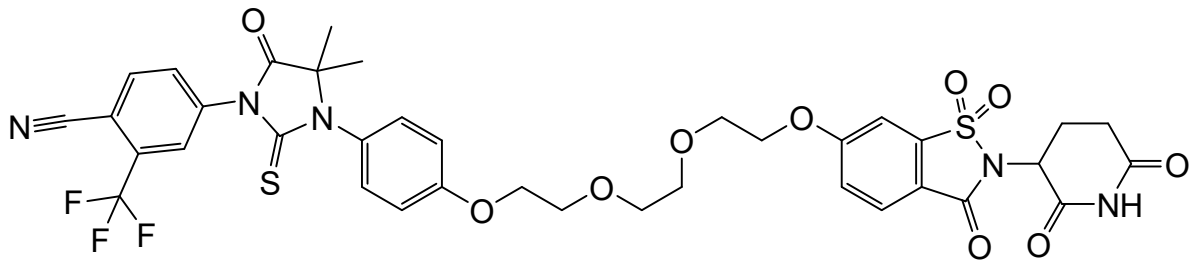
,



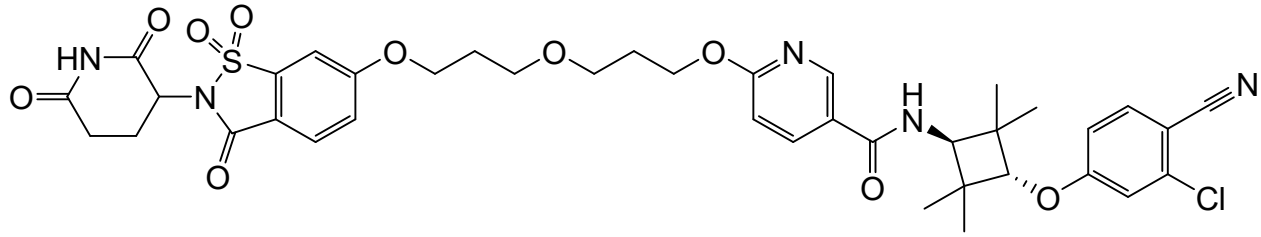
(PROTAC-35),



(PROTAC-36),



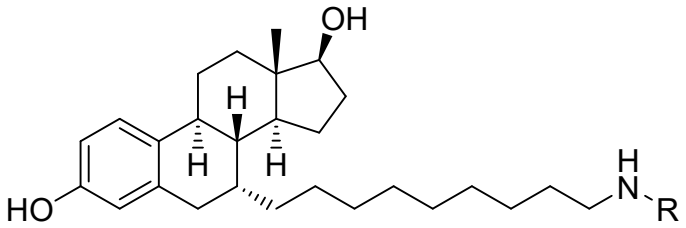
(PROTAC-37), o



(PROTAC-38).

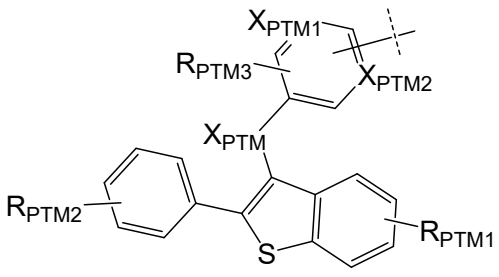
[0341] **XIII. Compuestos Dirigidos al Receptor de Estrógeno (ER) ICI-182780**

[0342] **1.** Ligando Receptor de Estrógeno

[0343] 

[0344] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)).

[0345] 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;

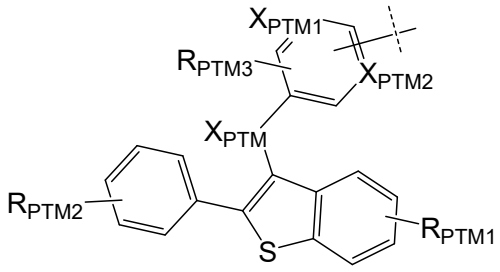
R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

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 uno independientemente seleccionado de H, halógeno; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un enlazador, CLM, CLM', PTM, PTM', o una combinación de estos.

[0346] 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;

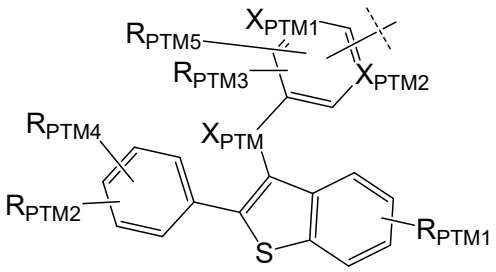
cada R_{PTM3} se selecciona independientemente de H, halógeno;

el PTM-I comprende al menos un R_{PTM2}, al menos una R_{PTM3}, o una combinación de estos en los anillos respectivos; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un enlazador, CLM, CLM', PTM, PTM', o una combinación de estos.

[0347] 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.

[0348] 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;

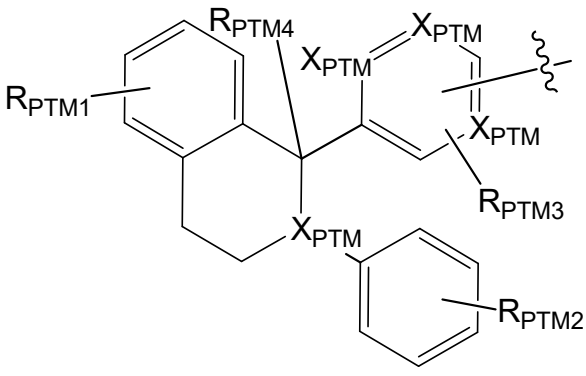
R_{PTM3} y R_{PTM5} se seleccionan independientemente de H, halógeno; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un enlazador, CLM, CLM', PTM, PTM', o una combinación de estos.

[0349] En el aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, $O(CO)R_{PTM}$ funciona como un profármaco del fenol correspondiente en la Fórmula PTM-I o PTM-II.

[0350] 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.

[0351] En el aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la presente descripción proporciona un compuesto o PTM de la Fórmula (I_{PTM}):



,

Fórmula (I_{PMT})

en donde:

cada X_{PTM} es independientemente CH, N;

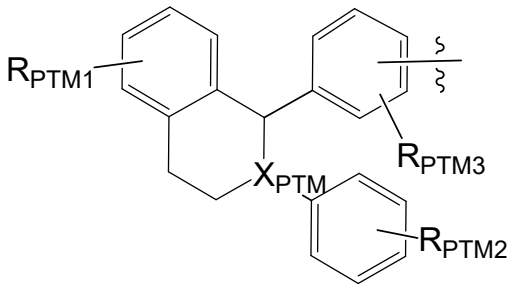
indica el sitio de unión de al menos un enlazador, CLM, CLM', PTM, PTM', o una combinación de estos;

cada R_{PTM1} es independientemente OH, halógeno, $O(CO)R_{PTM}$, donde R_{PTM} es un grupo alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 carbonos o grupos arilo, la sustitución puede ser mono-, di- o tri-sustituida;

cada R_{PTM2} es independientemente H, halógeno, CN, CF_3, alcoxi, la sustitución puede ser mono- o di-sustitución; y

cada R_{PTM3} es independientemente H, halógeno, la sustitución puede ser mono- o di-sustitución.

[0352] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa mediante la Fórmula (II_{PTM}):



,

Fórmula (II_{PMT})

en donde:

X_{PTM} es CH, N;

indica el sitio de unión de al menos un enlazador, CLM, CLM', PTM, PTM', o una combinación de estos;

cada R_{PTM1} es independientemente OH, halógeno (por ejemplo, F);

cada R_{PTM2} es independientemente H, halógeno (por ejemplo, F), CF_3, la sustitución puede ser mono- o di-sustitución; y

cada R_{PTM3} es independientemente halógeno (por ejemplo, F), la sustitución puede ser mono- o di-sustitución.

[0353] En determinadas modalidades, al menos uno de:

X_{PTM} de la Fórmula (II_{PTM}) es CH;

R_{PTM1} de la Fórmula (II_{PTM}) es OH;

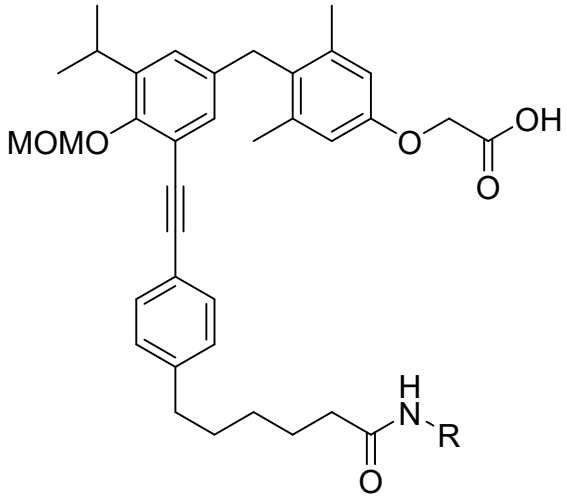
R_{PTM2} de la Fórmula (II_{PTM}) es H;

cada R_{PTM3} de la Fórmula (II_{PTM}) es independientemente H o F; o

una de sus combinaciones.

[0354] **XIV. Compuestos Dirigidos al Receptor de Hormona Tiroidea (TR)**

[0355] **1.** Ligando del Receptor de la Hormona Tiroidea (derivatizado)

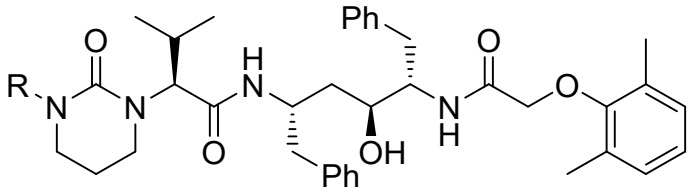


[0356]

[0357] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo - (L-CLM) y MOMO indica un grupo metoximetoxi).

[0358] **XV. Compuestos dirigidos a la proteasa del HIV**

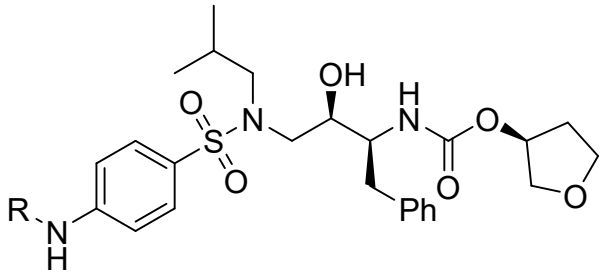
[0359] **1.** Inhibidor de la proteasa del HIV (derivatizado)



[0360]

[0361] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo- (L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem*. **2010**, 53, 521-538.

[0362] **2.** Inhibidor de la Proteasa del HIV

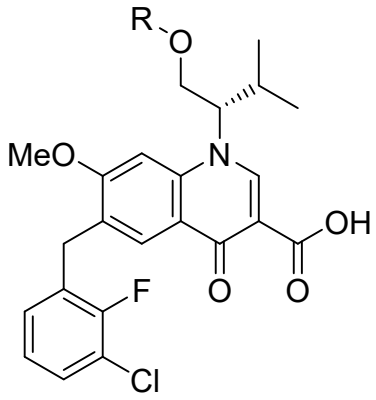


[0363]

[0364] (Derivatizado donde "R" designa un sitio potencial para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem*. **2010**, 53, 521-538.

[0365] **XVI. Compuestos dirigidos a la Integrasa del HIV**

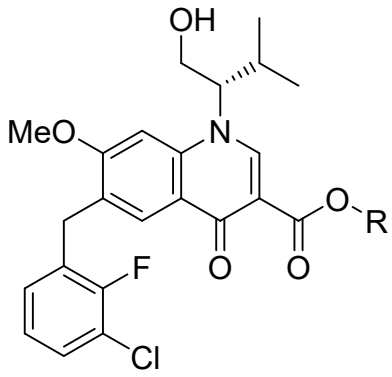
[0366] **1**. Inhibidor de la integrasa del HIV (derivatizado)



[0367]

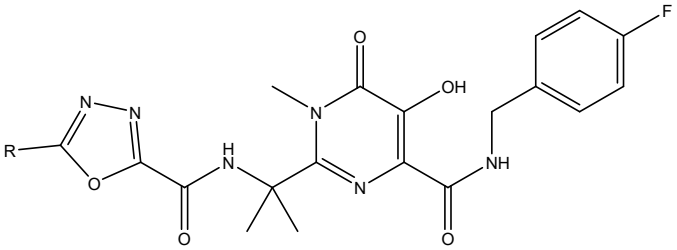
[0368] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6466.

[0369] **2**. Inhibidor de la integrasa del HIV (derivatizado)



[0370]

[0371] **3.** Inhibidor de la integrasa del HIV Isetntress (derivatizado)

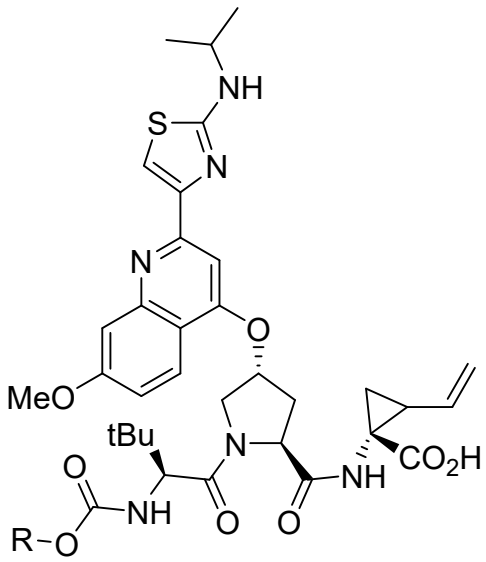


[0372]

[0373] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6466.

[0374] **<u>XVII. Compuestos dirigidos a la proteasa del HCV</u>**

[0375] **1.** Inhibidores de la proteasa del HCV (derivatizada)

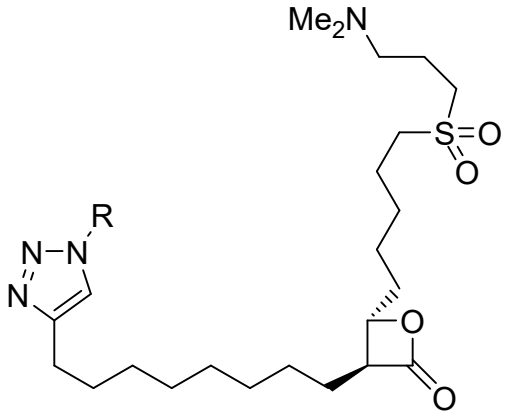


[0376]

[0377] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)).

[0378] **XVIII. Compuestos dirigidos a la Acil-proteína Tioesterasa-1 y -2 (APT1 y APT2)**

[0379] **1.** Inhibidor de APT1 y APT2 (derivatizado)

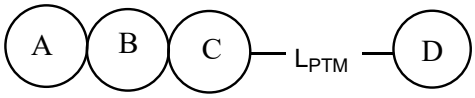


[0380]

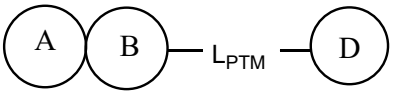
[0381] (Derivatizado donde "R" designa un sitio para la unión del grupo enlazador L o grupo -(L-CLM)). Ver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9838 –9842, donde L es un grupo enlazador como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción y dicho grupo CLM es como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción de manera que -(L-CLM) une el grupo CLM a un grupo PTM como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción.

[0382] **VIV. Compuesto dirigido a la proteína Tau**

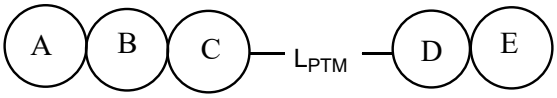
[0383] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM puede incluir unas porciones de unión a la proteína Tau. Por ejemplo, la PTM puede representarse por la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula, VII, Fórmula, VIII, Fórmula IX, Fórmula X o Fórmula XI:



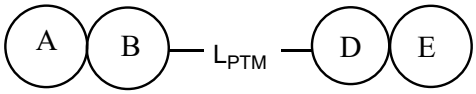
I



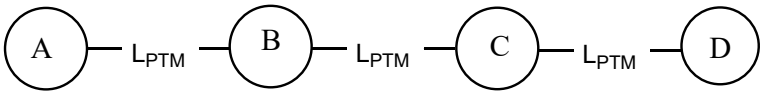
II



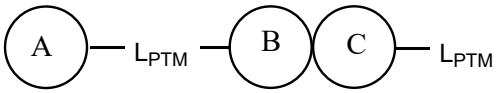
III



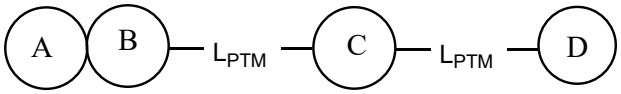
IV



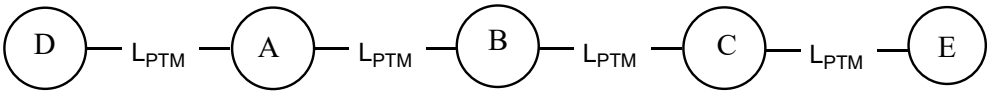
V



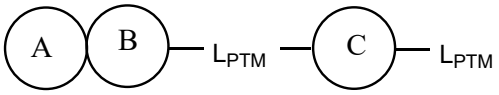
VI



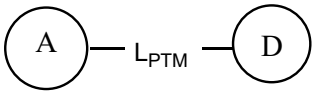
VII



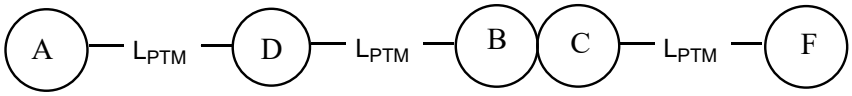
VIII



IX



X



XI

, en donde:

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

L_{PTM} se selecciona a partir de a enlace, un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos (es decir, cicloalquilo,

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

[0384] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, los anillos arilo y heteroarilo de A, B, C, D, E y F de PTM se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo, y ciano, en donde dichos grupos alquilo y alquenilo están adicionalmente opcionalmente sustituidos.

[0385] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, los anillos de al menos uno de A, B, C, F, o una de sus combinaciones se selecciona de anillos arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos;

[0386] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM tiene la estructura química de la Fórmula I, en donde:

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

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

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

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

[0387] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM tiene la estructura química de la Fórmula I, en donde:

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

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

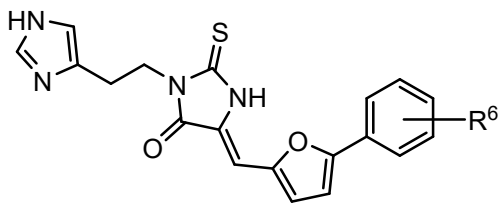
L_{PTM} es un enlace; y

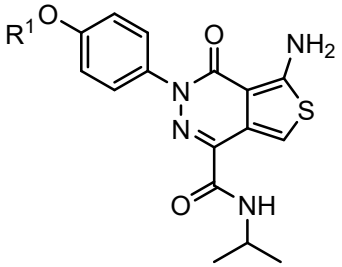
D es un anillo heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros;

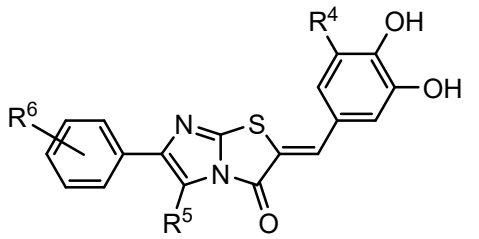
en donde cada uno de A, B, C y D se sustituye opcionalmente independientemente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino o ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono,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

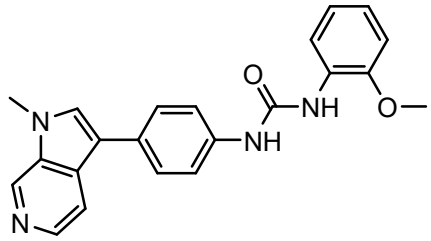
[0388] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM tiene la estructura química de la Fórmula III o IV, en donde A, B y C son anillos arilo o heteroarilo condensados de 5 o 6 miembros, L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo, y D y E son anillos arilo o heteroarilo condensados de 5 o 6 miembros, en donde A, B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano.

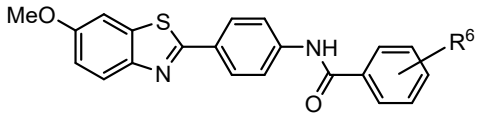
[0389] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa por la siguiente estructura química:

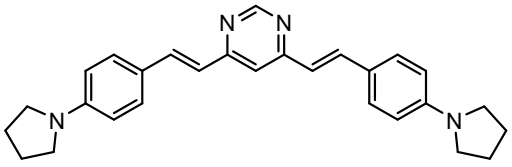


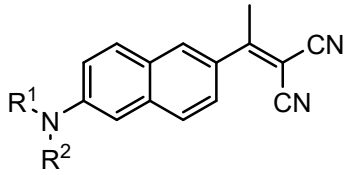


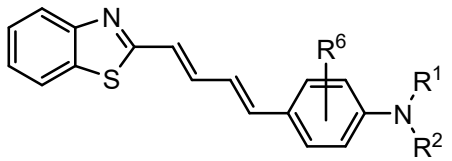


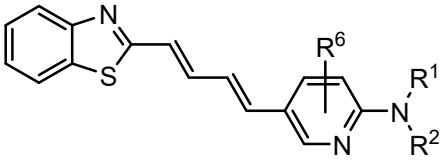


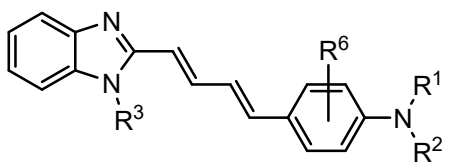


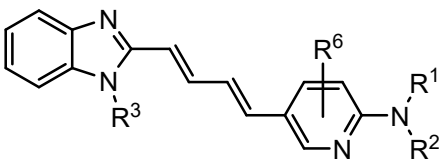


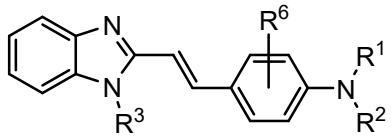
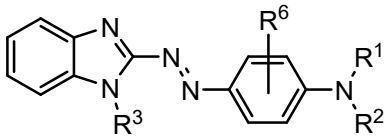
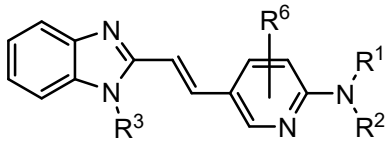
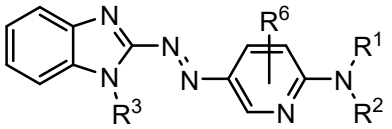
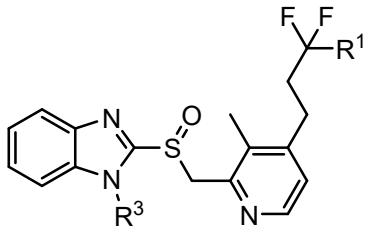
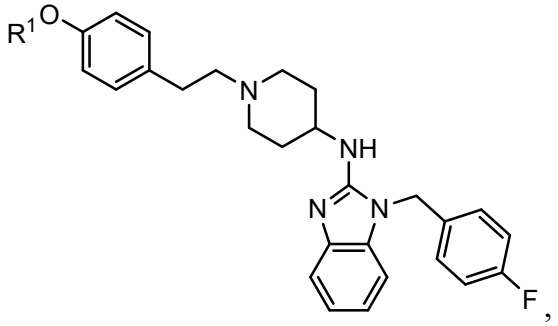










en donde:

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

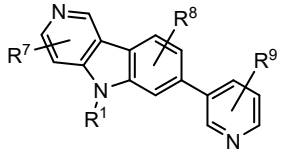
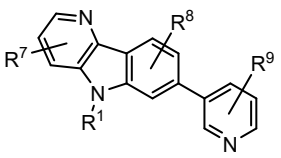
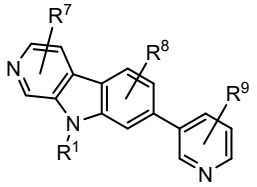
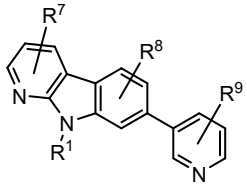
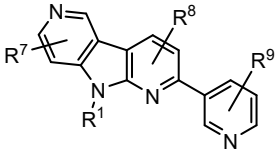
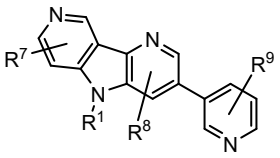
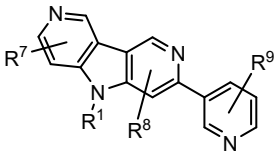
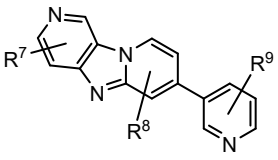
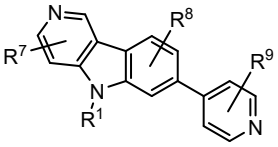
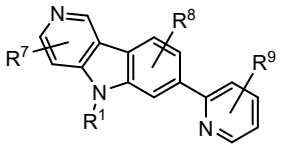
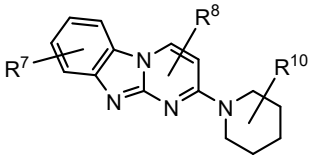
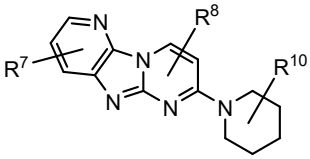
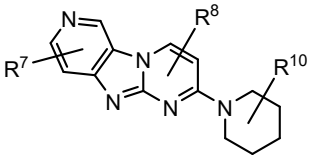
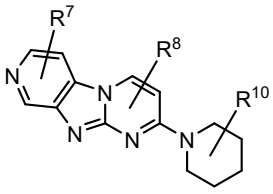
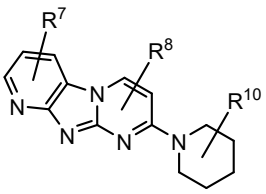
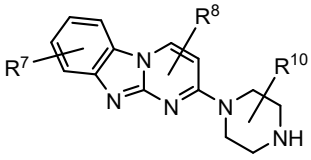
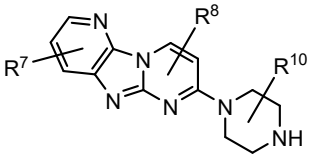
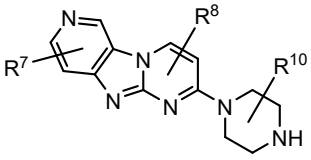
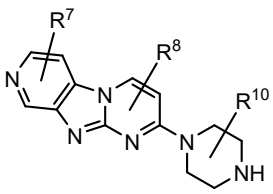
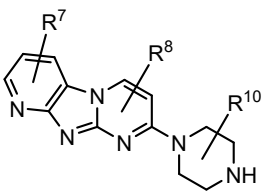
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo y halógeno; y

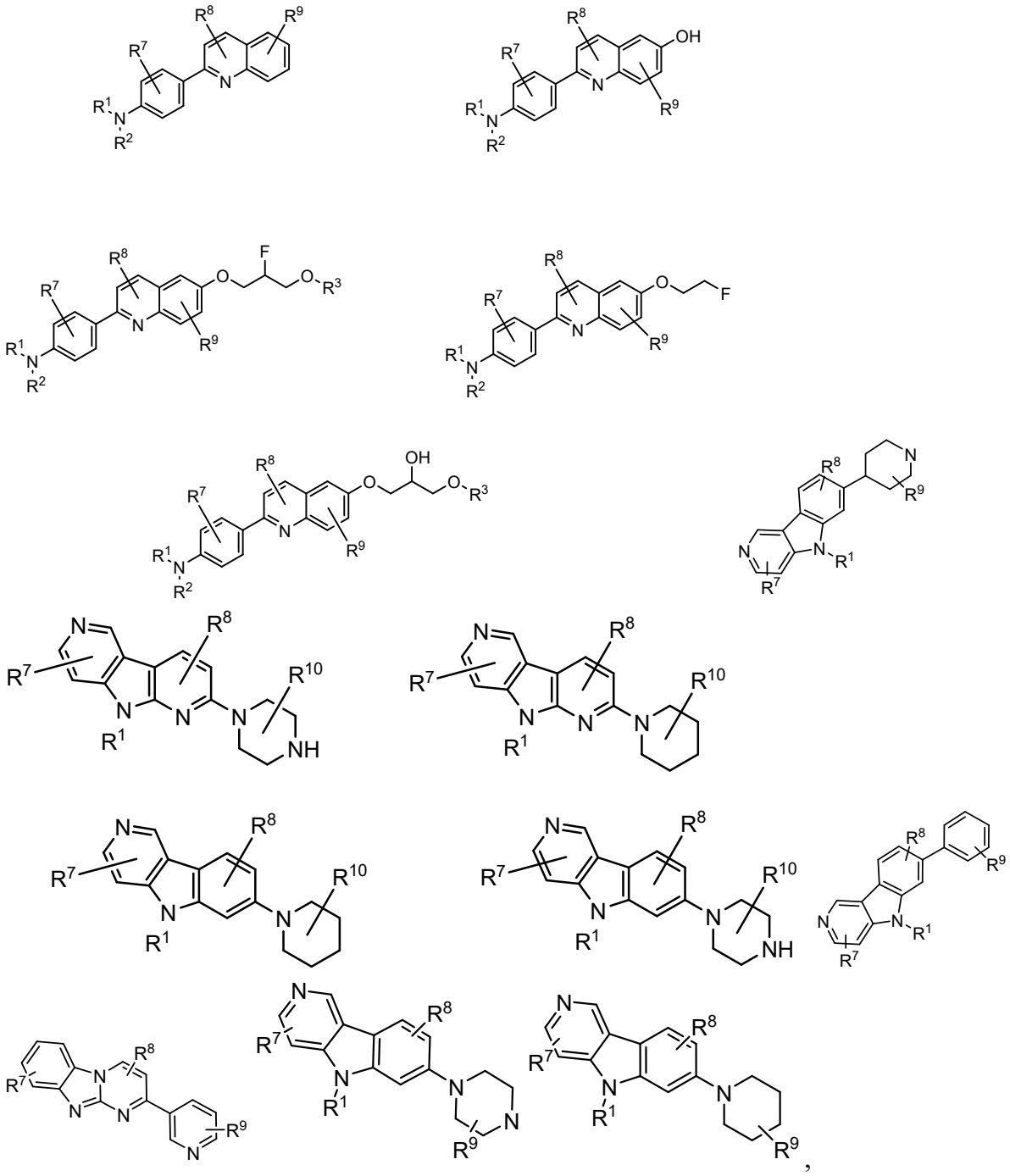
R^6 es 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, metilo, etilo y halógeno,

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

[0390] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la PTM se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM (VLM o CLM), o a un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM (VLM o CLM) como se describe en la presente descripción.

[0391] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa por la estructura química:

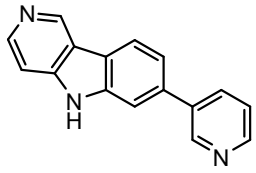
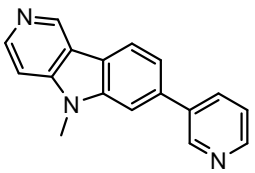
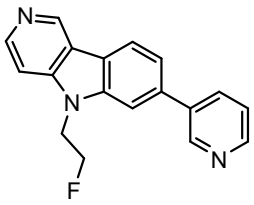
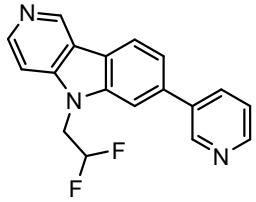
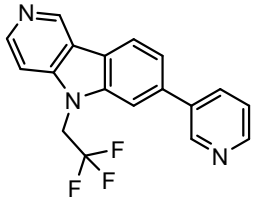
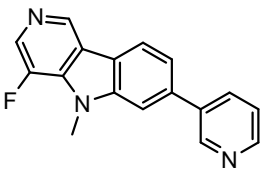
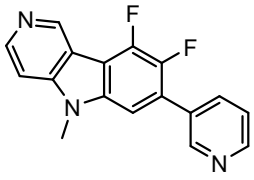
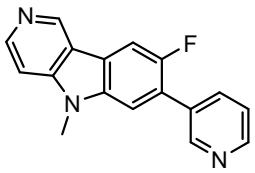
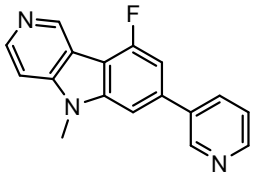
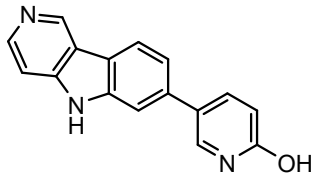
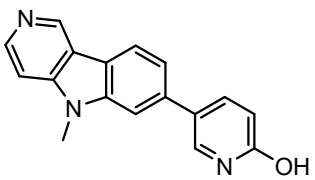
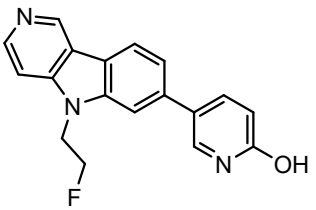
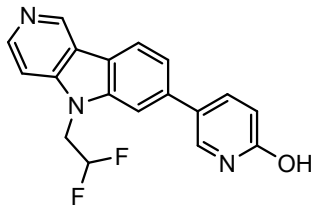
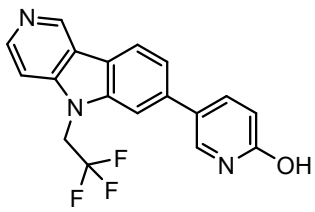
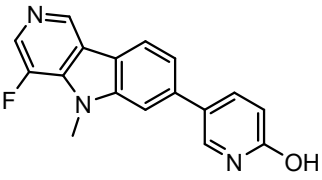
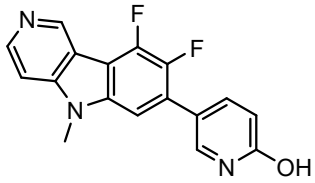
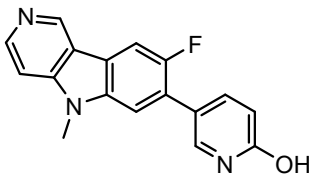
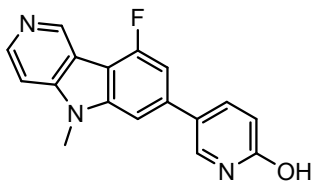


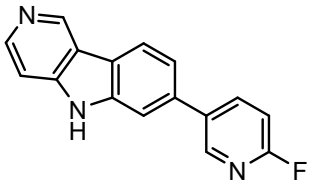
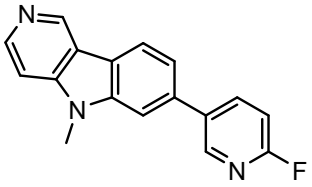
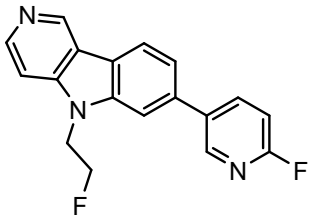
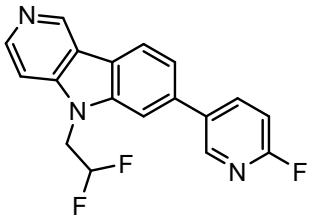
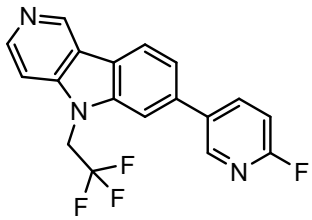
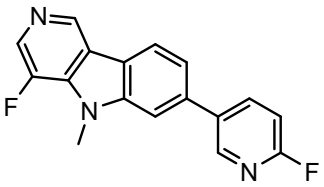
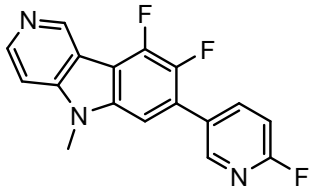
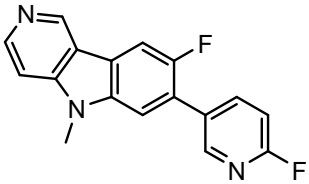
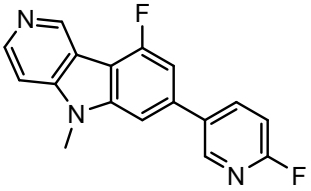
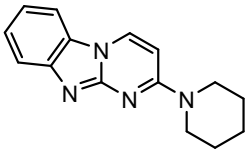
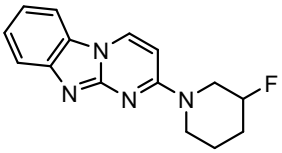
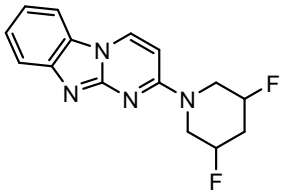
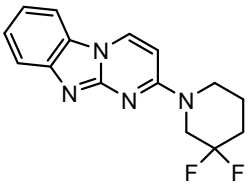
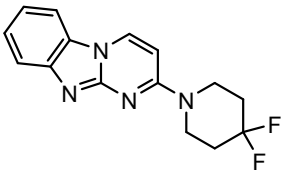
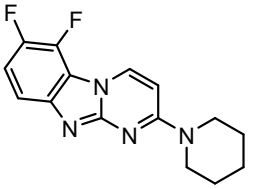
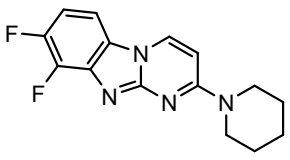
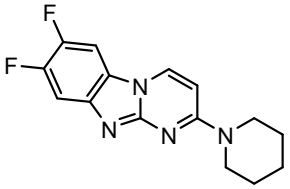
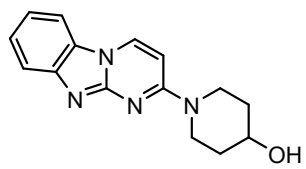
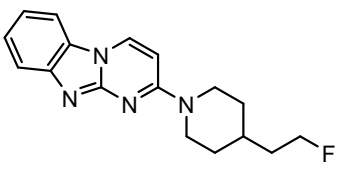
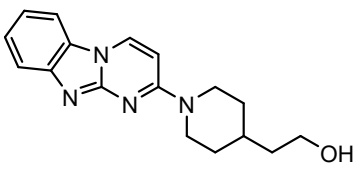
en donde:

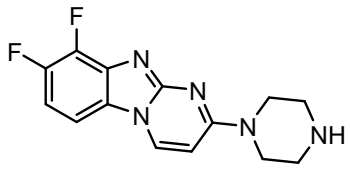
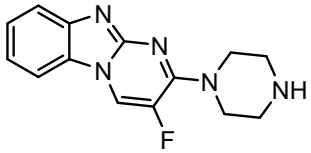
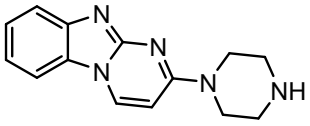
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y

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

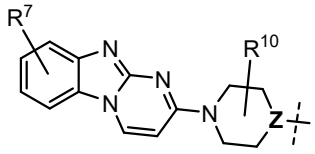
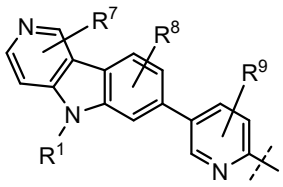
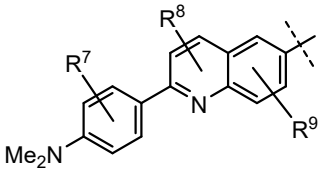
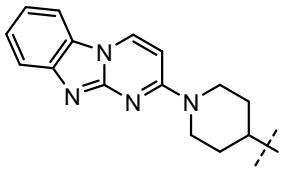
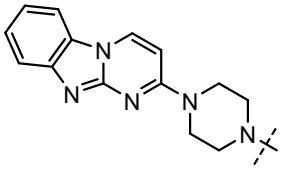
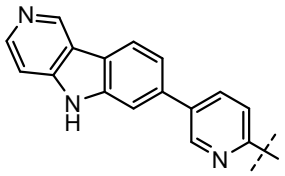
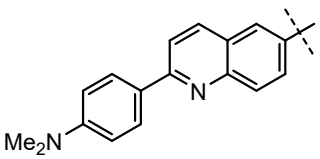
[0392] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa por la estructura química:

[0393] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el punto de unión del enlazador a PTM es como se indica por la línea de puntos:


Z = N, CH







.

[0394] **<u>Composiciones Terapéuticas</u>**

[0395] 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.

[0396] 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.

[0397] 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.

[0398] 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.

[0399] 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.

[0400] 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.

[0401] 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.

[0402] 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.

[0403] 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.

[0404] 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.

[0405] 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 invención 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 invención, 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.

[0406] 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.

[0407] 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.

[0408] 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.

[0409] 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.

[0410] 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.

[0411] 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 que estimulan la eritropoyesis como se identificaron de cualquier otra manera en la presente descripción.

[0412] 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.

[0413] 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.

[0414] 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.

[0415] 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.

[0416] 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.

[0417] 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.

[0418] 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.

[0419] 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.

[0420] El compuesto activo o sales aceptables farmacéuticamente 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 que estimulan la eritropoietina, que incluyen EPO y darbapoietin alfa, entre otros. En determinados aspectos preferidos de la invención, uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción se administra conjuntamente con otro agente bioactivo, tal como un agente que estimula la eritropoietina o un agente cicatrizante, que incluye un antibiótico, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción.

[0421] 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.

[0422] Si se administra por vía intravenosa, los vehículos preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

[0423] 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.

[0424] 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.

[0425] **<u>Métodos Terapéuticos</u>**

[0426] 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.

[0427] 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.

[0428] 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 mieloma múltiple. 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 CLM y una PTM, preferentemente unido a través de una porción de enlazador, como se describe en la presente descripción, en donde la CLM se une a la PTM y en donde la CLM reconoce una proteína de la vía de ubiquitina (por ejemplo, una ubiquitina ligasa, preferentemente una ligasa de ubiquitina E3 tal como, por ejemplo, cereblon) y la PTM reconoce la proteína diana de manera que se producirá la degradación de la proteína diana cuando la proteína diana se coloca en la proximidad de la ubiquitina ligasa, 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 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.

[0429] 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.

[0430] 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.

[0431] 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

[0432] 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.

[0433] 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.

[0434] Otros estados o afecciones de enfermedad que pueden tratarse mediante los compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen la enfermedad de Alzheimer, la Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), la Anorexia nerviosa, el Trastorno de ansiedad, la Aterosclerosis, el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el

Autismo, el Trastorno bipolar, el Síndrome de fatiga crónica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad de Crohn, Enfermedad coronaria, Demencia, Depresión, Diabetes mellitus tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2, Epilepsia, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome del intestino irritable, Lupus, Síndrome metabólico, Esclerosis múltiple, Infarto del miocardio, Obesidad, Trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno de pánico, Enfermedad de Parkinson, Psoriasis, Artritis reumatoide, Sarcoidosis, Esquizofrenia, Accidente cerebrovascular, Tromboangiitis obliterante, Síndrome de Tourette, Vasculitis.

[0435] Otros estados o afecciones de enfermedad adicionales que pueden tratarse mediante los compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen aceruloplasminemia, acondrogénesis tipo II, acondroplasia, Acrocefalia, Enfermedad de Gaucher tipo 2, porfiria aguda intermitente, enfermedad de Canavan, poliposis coli adenomatosa, deficiencia de deshidratasa ALA, deficiencia de adenilosuccinato liasa, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria ALA-D, deficiencia de ALA deshidratasa, alcaptonuria, enfermedad de Alexander, ocronosis alcaptonúrica, deficiencia de alfa 1-antitripsina, inhibidor de alfa-1 proteinasa, enfisema, esclerosis lateral amiotrófica Síndrome de Alström, enfermedad de Alexander, amelogénesis imperfecta, deficiencia de ALA deshidratasa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, anemia Angioqueratoma corpóreo difuso, angiomatosis de la retina (enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, Síndrome de Stickler, Artrochalasis múltiple congénita (síndrome de Ehlers–Danlos #tipo artrochalasia) ataxia telangiectásica, síndrome de Rett, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Sandhoff, neurofibromatosis tipo II, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, fiebre Mediterránea familiar, síndrome de Benjamin, beta-talasemia, Neurofibromatosis Bilateral Acústica (neurofibromatosis tipo II), trombofilia factor V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmenti), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada al X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa), enfermedad de priones, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, enfermedad de los huesos de Brittle (osteogénesis imperfecta), síndrome de Broad Thumb-Hallux (síndrome de Rubinstein-Taybi), Diabetes de Bronce/Cirrosis de Bronce (hemocromatosis), atrofia Bulbospinal muscular (enfermedad de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiencia de lipasa de lipoproteína), trastorno granulomatoso crónico CGD, displasia Campomélica, deficiencia de biotinidasa, Cardiomiopatía (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausencia congénita de los vasos deferentes), síndrome cardiofacial de Caylor (CBAVD), CEP (porfiria eritropoyética congénita), fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, síndrome de Condrodistrofia

(acondroplasia), displasia otospondilomegaepifiseal, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia Tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (poliposis familiar adenomatosa), porfiria eritropoyética congénita, enfermedad cardiaca Congénita, Metahemoglobinemia/Metahemoglobinemia Congénita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada al X, enfermedad del tejido conectivo, síndrome de anomalía conotruncal facial, anemia de Cooley (beta-talasemia), enfermedad de almacenamiento de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedad de transporte de cobre (enfermedad de Menkes), coproporfiria hereditaria, síndrome de Cowden, disartrosis Craniofacial (síndrome de Crouzon), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad de priones), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotónica), síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, hiperoxaluria primaria, displasia espondiloepimetafiseal (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipos Duchenne y Becker (DBMD), síndrome de Usher, enfermedad degenerativa nerviosa que incluye síndrome de Grouchy y síndrome de Dejerine-Sottas, discapacidades del desarrollo, atrofia muscular espinal distal, tipo V, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, Esclerosis difusa de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe), síndrome de Di George, deficiencia del receptor de Dihidrotestosterona, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Down, enanismo, protoporfiria eritropoyética eritroide, deficiencia de 5 aminolevulinato sintetasa, porfiria eritropoyética, protoporfiria eritropoyética, uroporfiria eritropoyética, ataxia de Friedreich, poliserositis paroxismal familiar, porfiria cutánea tarda, neuropatía sensible al a presión familiar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome frágil X, galactosemia, trastornos genéticos del cerebro, hepatitis de células gigantes (hemocromatosis neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elasticum), enfermedad de Gunther (porfiria eritropoyética congénita), hemocromatosis, síndrome de Hallgren, anemia drepanocítica, hemofilia, porfiria hepatoeritropoyética (HEP), enfermedad de Hippel-Lindau (enfermedad de von Hippel-Lindau), enfermedad de Huntington, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria), Hiperandrogenismo, Hipocondroplasia, anemia Hipocrómica, trastornos del sistema inmunitario, que incluye la inmunodeficiencia severa combinada ligada al X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, enfermedades de los riñones, que incluye hiperoxaluria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demencia Lacunar, acondrogenésis de Langer-Saldino, ataxia telangiectásica, síndrome de Lynch, deficiencia de Lisil-hidroxilasa, enfermedad de Machado-Joseph, trastornos Metabólicos, que incluyen la displasia de Kniest, síndrome de Marfan, trastornos

del movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrosis quística, síndrome de Muenke, neurofibromatosis Múltiple, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, enfermedad de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de riñón poliquístico, displasia poliostótica fibrosa (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatosis, síndrome de hiperuricemia primaria (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensión pulmonar primaria, demencia primaria senil degenerativa, enfermedad de priones, progeria (síndrome de Progeria de Hutchinson Gilford), corea progresiva, crónica hereditaria (Huntington) (enfermedad de Huntington), atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal, acidemia propiónica, protoporfiria, distrofia miotónica proximal, hipertensión arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elasticum), Rb (retinoblastoma), enfermedad de Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I), poliserositis recurrente, trastornos de la Retina, Retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia severa con retardo del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, sarcoma, síndrome de mama, leucemia, y glándula adrenal (SBLA), esclerosis tuberosa (esclerosis tuberosa), SDAT, SED congénita (displasia congénita espondiloepifiseal), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), SEDc (displasia congénita espondiloepifiseal) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, trastornos de pigmentación de la piel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética de Sudáfrica (porfiria variegada), parálisis espástica de comienzo infantil ascendente hereditaria, trastornos del lenguaje y la comunicación, esfingolipidosis, enfermedad de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, infarto cerebral, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, deficiencia de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, enfermedad de la Tiroides, neuropatía Tomaculous (neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión), síndrome de Treacher Collins, síndrome de Triplo X (síndrome de triple X), trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía X, síndrome de VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau), discapacidad visual y ceguera (síndrome de Alström), enfermedad de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, enfermedad periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller y Xeroderma pigmentoso, entre otras.

[0436] 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.

[0437] 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.

[0438] 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.

[0439] 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.

[0440] 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.

[0441] 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.

[0442] 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.

[0443] **<u>Enfoque Sintético General</u>**

[0444] 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.

[0445] De una manera muy análoga pueden identificarse y optimizarse ligandos para una Ligasa E3, es decir, ULM/CLM.

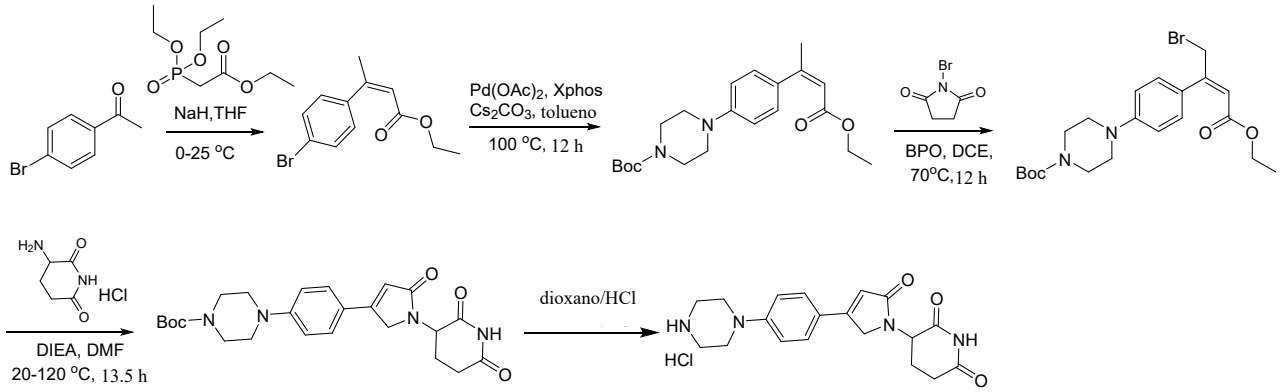
[0446] Con las PTM y las ULM (por ejemplo, CLM) en la mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin una porción de enlazador. Las porciones enlazadoras pueden sintetizarse con un intervalo de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse 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.

[0447] Los compuestos ilustrativos descritos en esta solicitud pueden sintetizarse mediante la conexión del fragmento clave de la derecha preparado de acuerdo con los Esquemas 2-30, 2-31, 2-40, 2-41, 2-45 y 2-46. La preparación detallada de compuestos representativos reivindicados en esta solicitud se describe adicionalmente en los Esquemas 3-10, 3-56, 3-58 y 3-72.

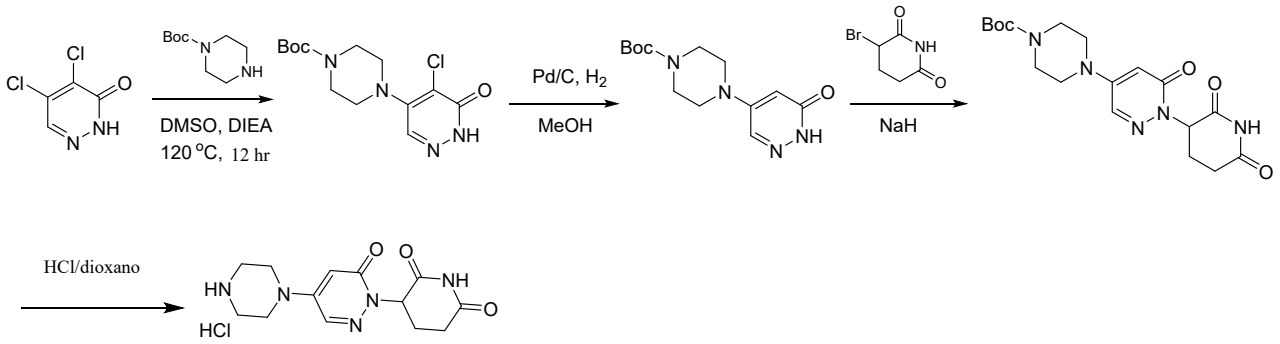
[0448] **A. Esquemas Sintéticos Generales Ilustrativos del Ligando Cereblon**

[0449] Los esquemas sintéticos 2-30, 2-31, 2-40, 2-41, 2-45 y 2-46 describen las rutas usadas en la preparación de ligandos de CRBN, así como también ligandos de CRBN con porciones enlazadoras parciales conectadas.

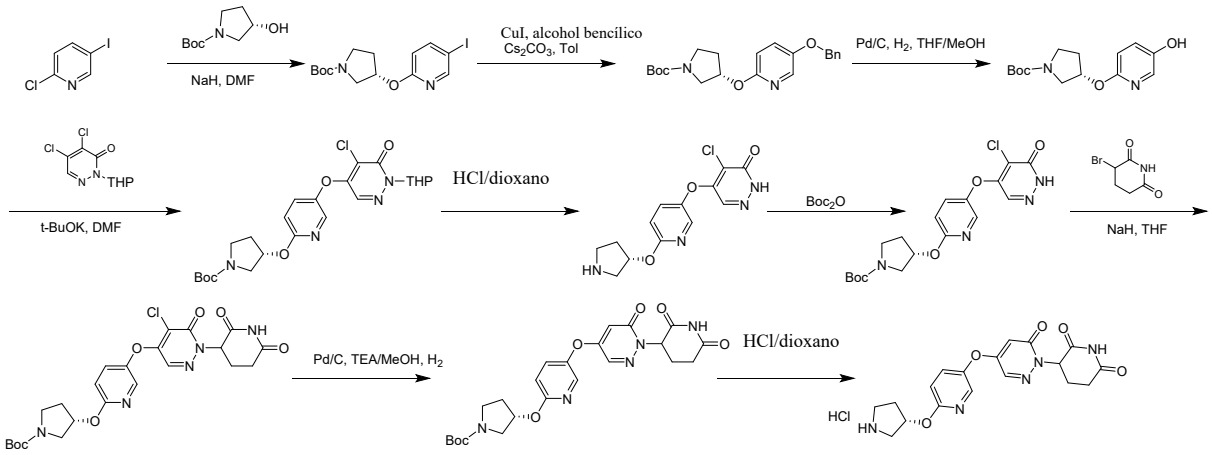
[0450] Esquema sintético general 2-30 para preparar el producto intermedio.



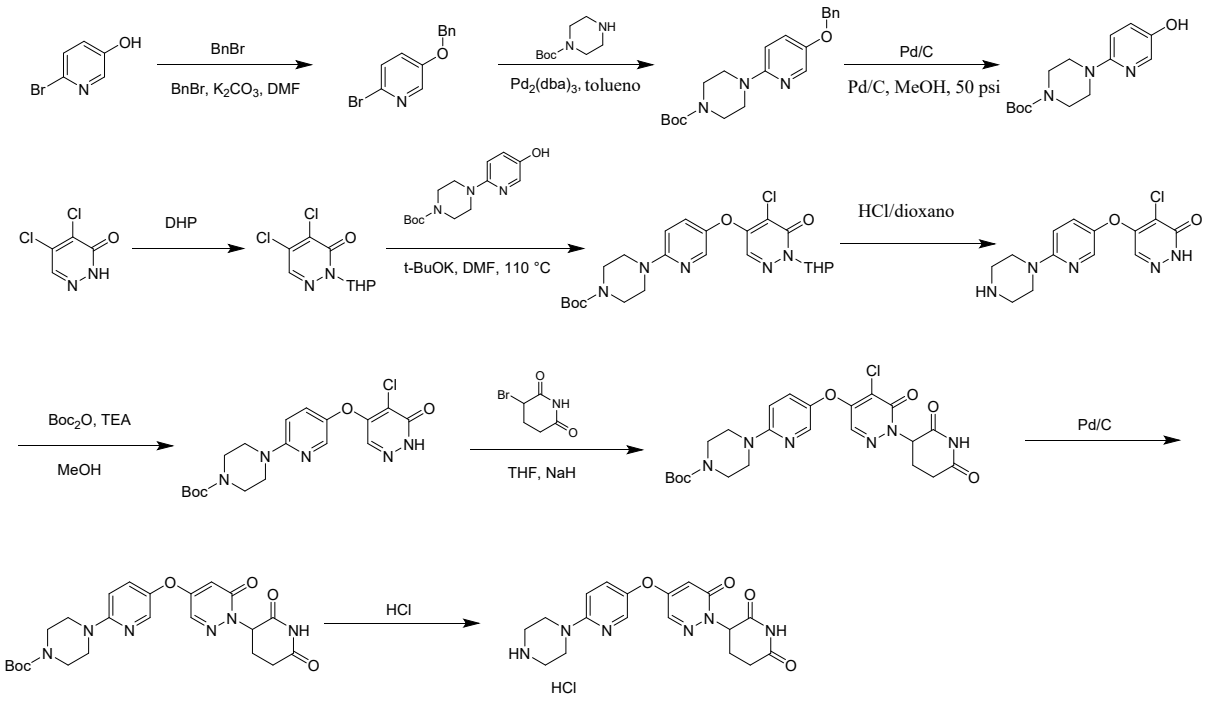
[0451] Esquema sintético general 2-31 para preparar el producto intermedio.



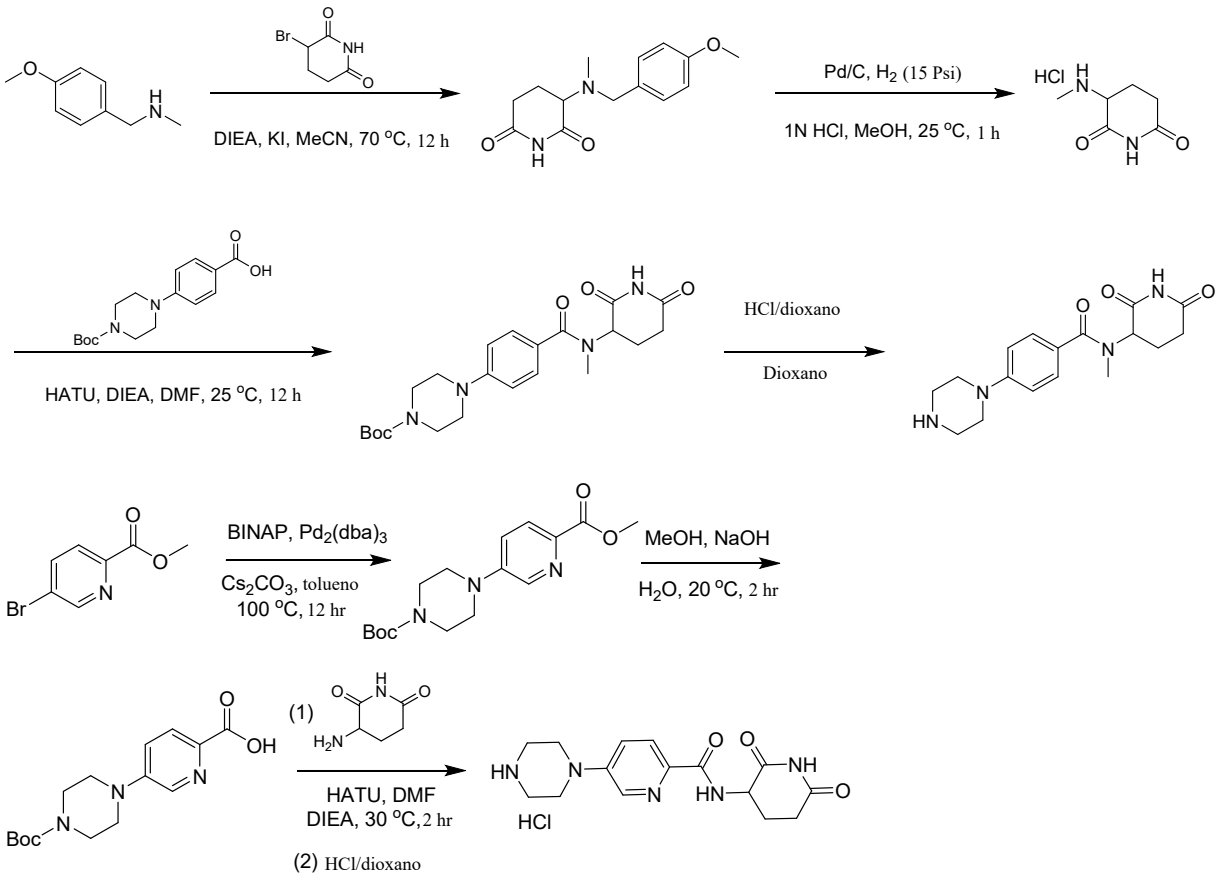
[0452] Esquema sintético general 2-40 para preparar el producto intermedio.

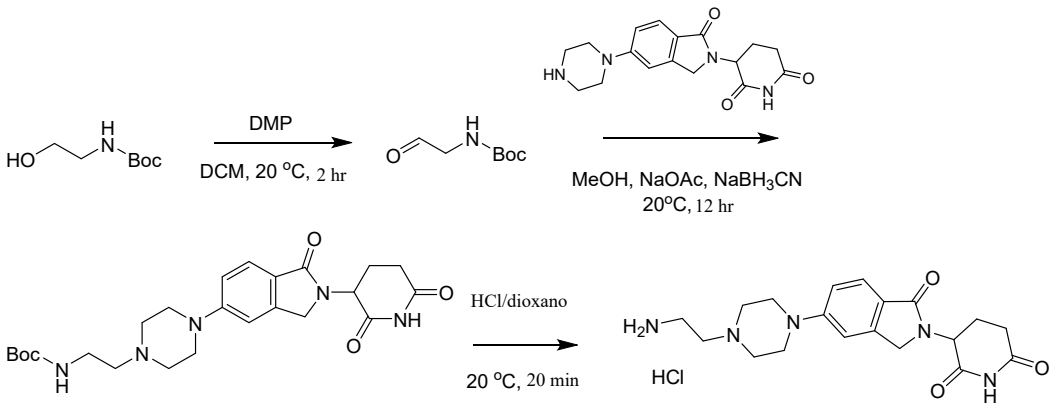


[0453] Esquema sintético general 2-41 para preparar el producto intermedio.

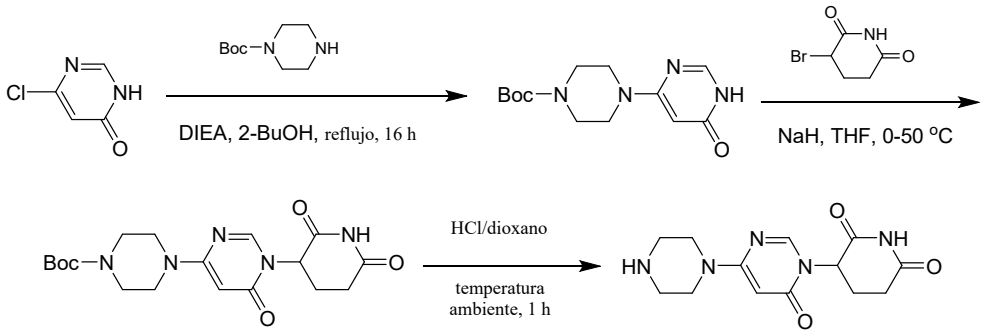


[0454] Esquema sintético general 2-45 para preparar el producto intermedio.





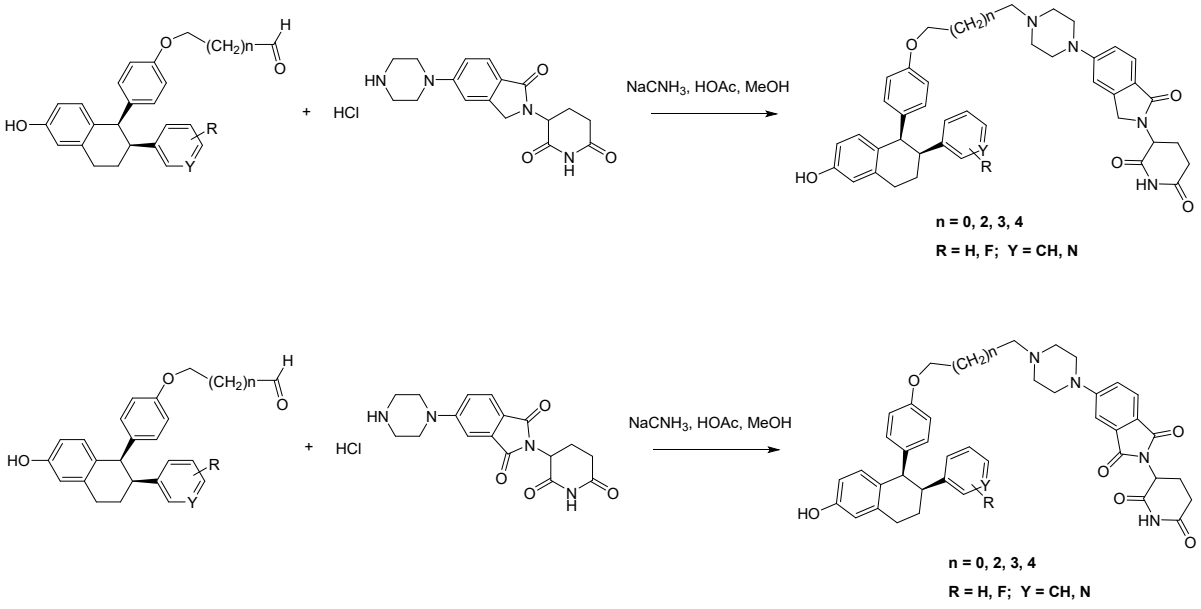
[0455] Esquema sintético general 2-46 para preparar el producto intermedio.



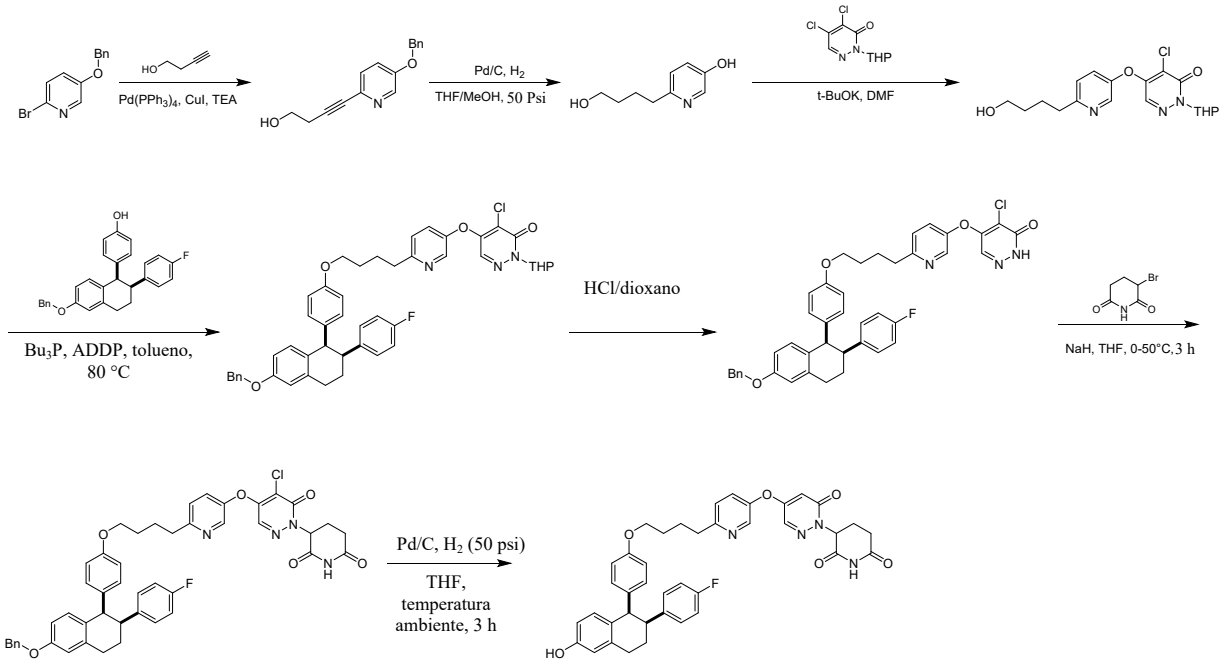
[0456] **B. Esquemas Sintéticos Generales de PROTAC ilustrativos**

[0457] Los esquemas sintéticos 3-10, 3-56, 3-58 y 3-72 describen las rutas usadas en la preparación de compuestos quiméricos representativos reivindicados en esta solicitud.

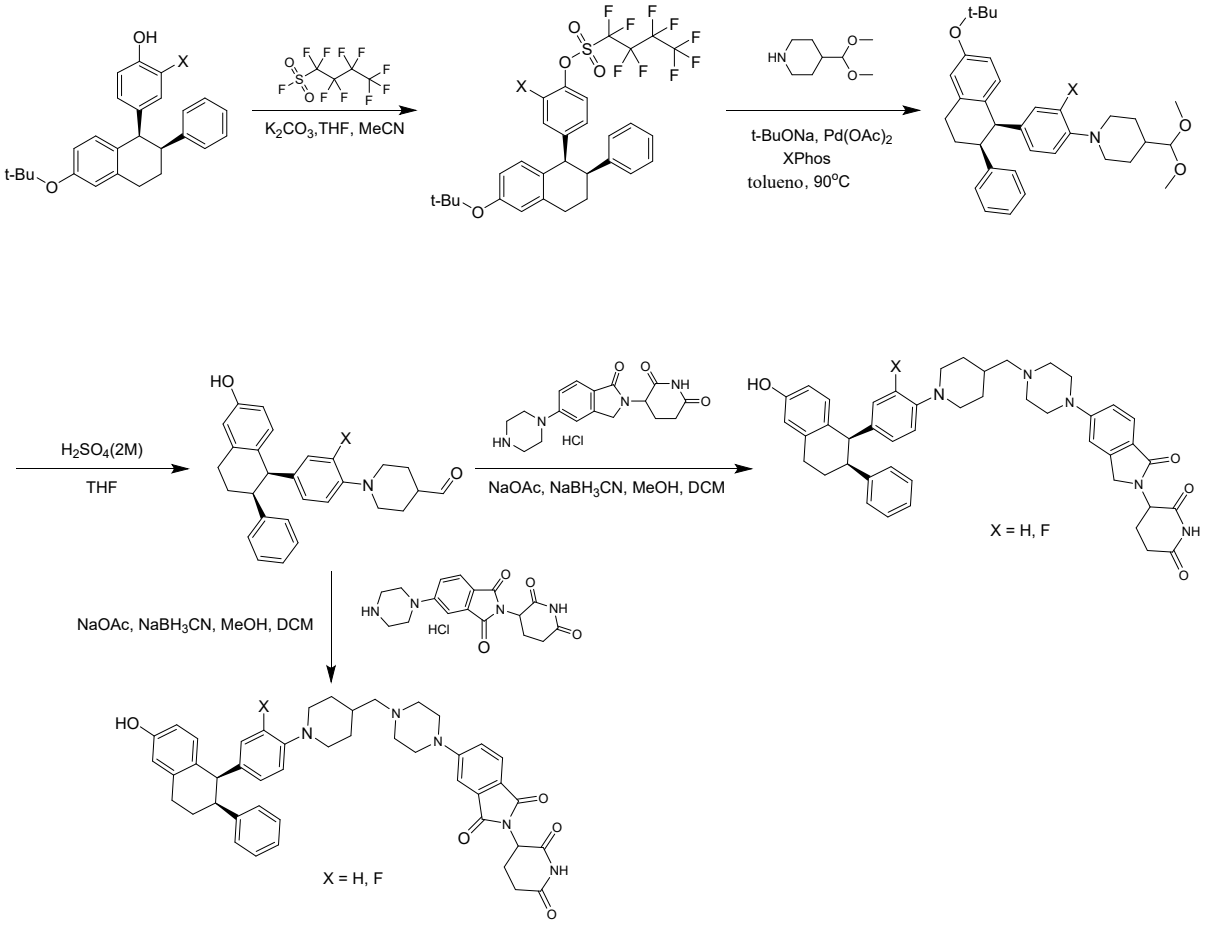
[0458] Esquema sintético general 3-10 para preparar los compuestos reivindicados.



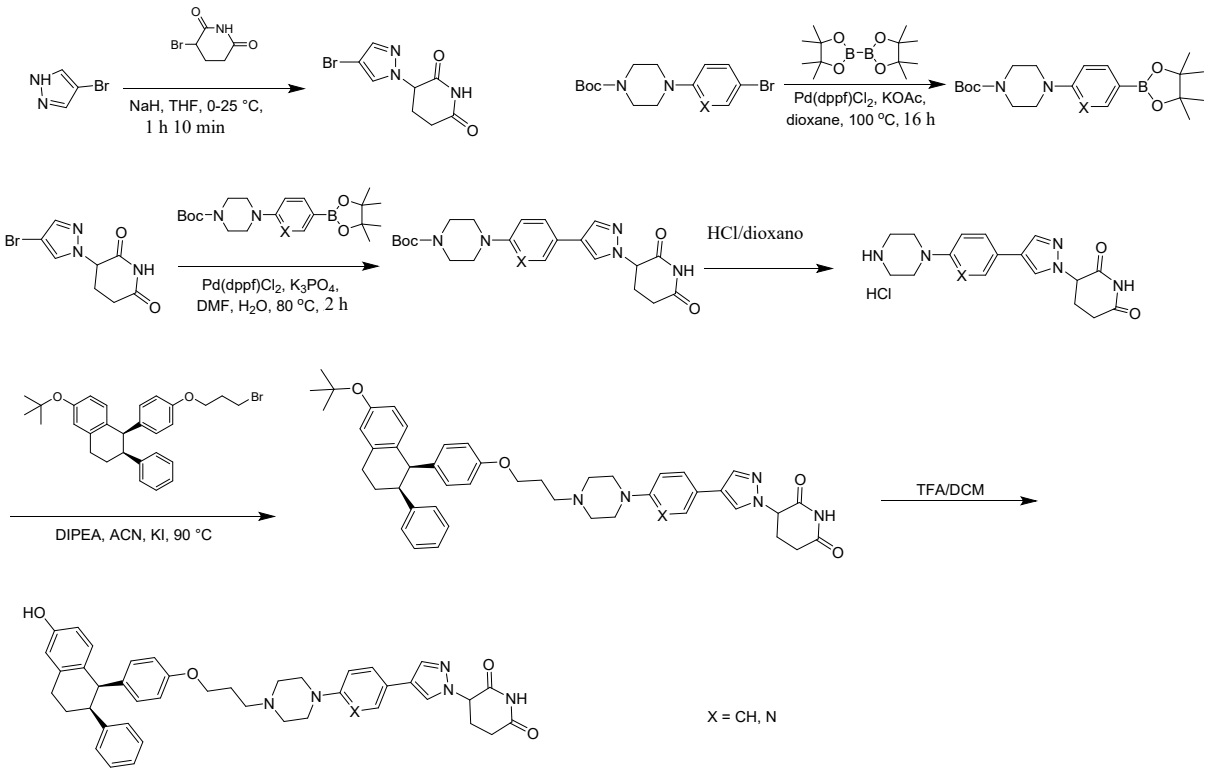
[0459] Esquema sintético general 3-56 para preparar los compuestos reivindicados.



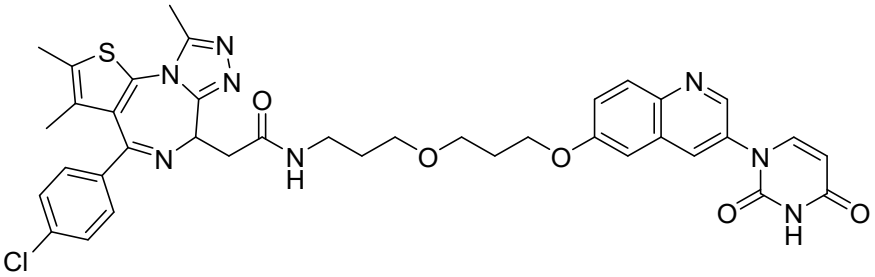
[0460] Esquema sintético general 3-58 para preparar los compuestos reivindicados.



[0461] Esquema sintético general 3-72 para preparar los compuestos reivindicados.

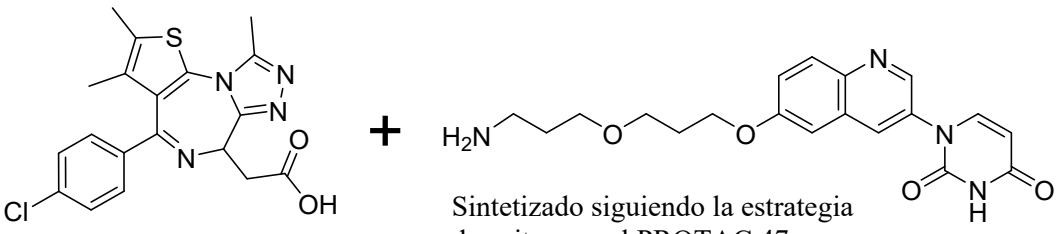


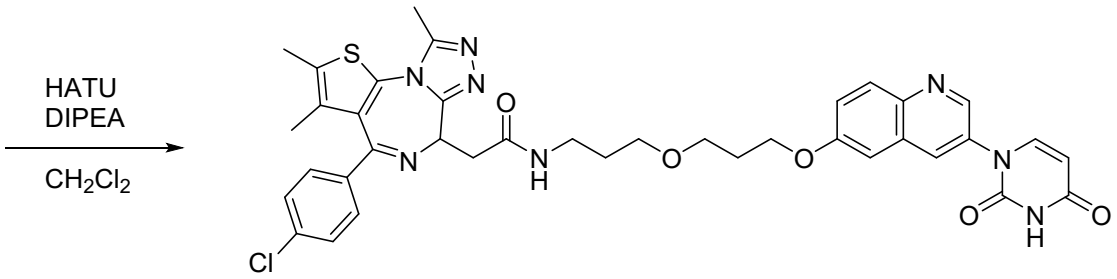
[0462] **<u>Síntesis de PROTAC 1 ilustrativo</u>**



2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(3-(3-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)propoxi)propil)acetamida

[0463] **Esquema sintético:**

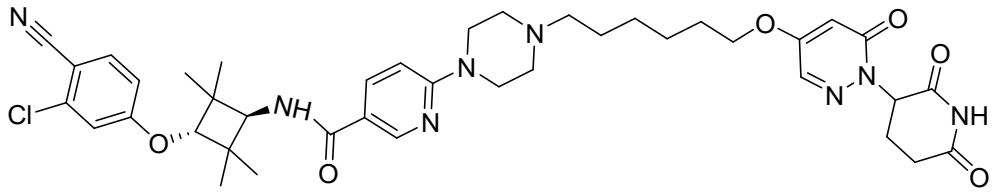




[0464] A una solución de ácido (S)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (20.6 mg, 0.051 mmol) y 1-(5-(3-(3-aminopropoxi)propoxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona hidrocloruro (21.6 mg, 0.053 mmol) en DCM (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (0.022 mL, 0.128 mmol), HATU (20.1 mg, 0.053 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se lavó con solución de NaHCO3 y la capa orgánica se separó y se secó. El producto se purificó por cromatografía de columna en sílice (10% MeOH/DCM) para dar 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(3-(3-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)propoxi)propil)acetamida (25 mg, 65%)

[0465] LCMS (m/e+) = 753.35 $[M+H]^+$ y m/e+ = 377.17 $[M+2H]^{2+}$

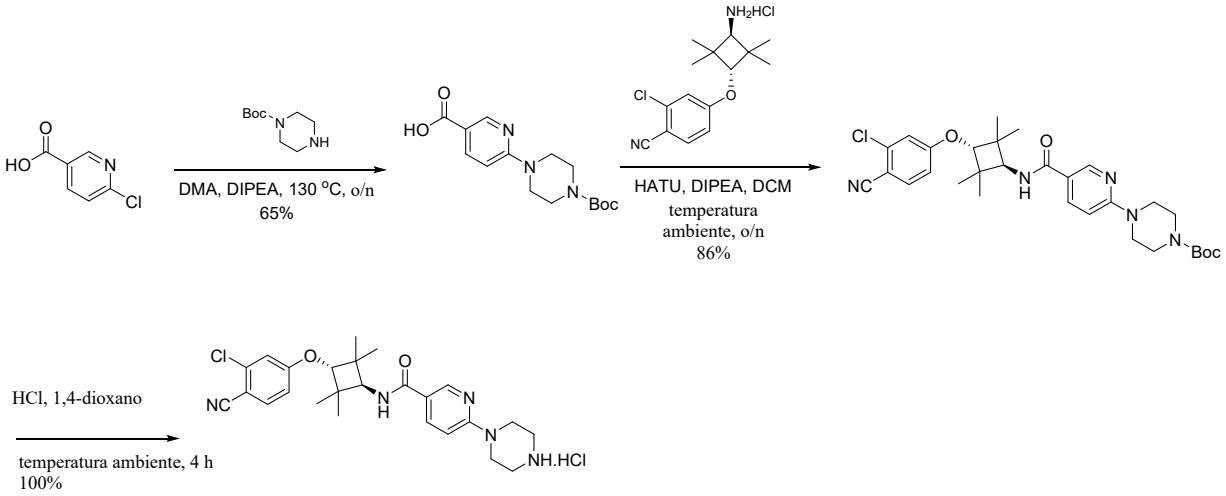
[0466] **<u>Síntesis de PROTAC 29 ilustrativo</u>**



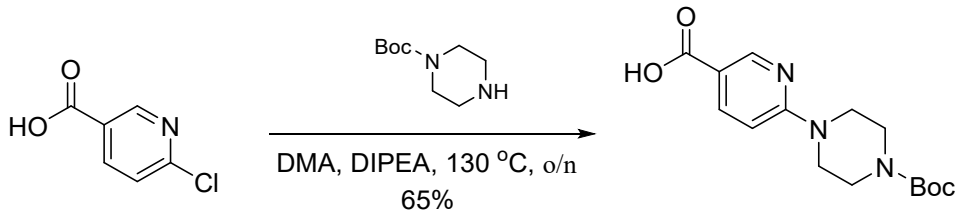
N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0467] **Esquema Sintético parte 1- Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-**

2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida



[0468] **Etapa 1:** Síntesis de **ácido** 6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico



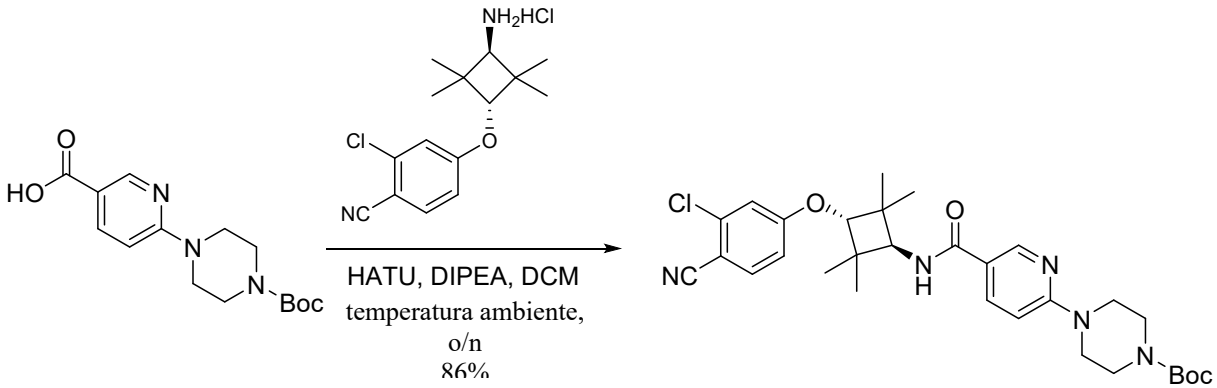
[0469] Se disolvió ácido 6-cloronicotínico (1.6 g, 10.0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 mL), y tert-butilo piperazina-1-carboxilato (1.9 g, 10.0 mmol) y etildiisopropilamina (2.6 g, 20 mmol) se añadieron a este, seguido por agitación a 130° C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo obtenido se añadió a 1 M solución de NaOH acuosa (10 mL), seguido por lavado con $CHCl_3$ (50 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 6 a 7 por la adición de 1 M ácido hidroclórico, seguido por extracción con $CHCl_3$ (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1) para dar ácido 6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (2.0 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0470] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La

pureza es de 83.17%, temperatura ambiente = 1.312 min; MS Calcd.: 307.15; MS Encontrado: 308.2 $[M+H]^+$.

[0471] Fórmula Química: $C_{15}H_{21}N_3O_4$, Peso Molecular: 307.34

[0472] Etapa 2: Síntesis de tert-butilo 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



[0473] Una mezcla de ácido 6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (614 mg, 2.0 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo hidrocloruro (630 mg, 2.0 mmol), 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (1.1 g, 3.0 mmol) y etildiisopropilamina (516 mg, 4.0 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar tert-butilo 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (977 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0474] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 88.26%, temperatura ambiente = 2.161 min; MS Calcd.: 567.26; MS Encontrado: 568.3 $[M+H]^+$.

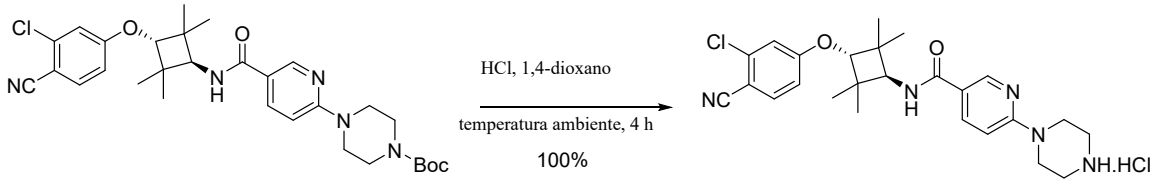
[0475] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.43 (9H, s), 3.42-3.44 (4H, m), 3.60-3.63 (4H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.31 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz),

7.00 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.64 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz).

[0476] Fórmula Química: $C_{30}H_{38}ClN_5O_4$, Peso Molecular: 568.11

[0477] Recuento total de H de los datos de HNMR: 38.

[0478] Etapa 3: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro

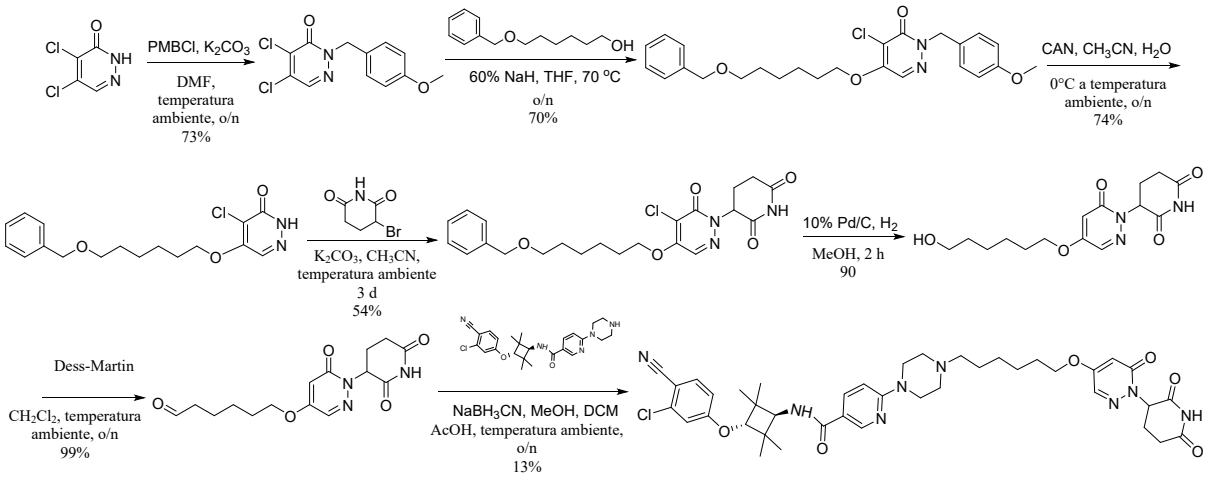


[0479] Una mezcla de tert-butilo 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilo carbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (405 mg, 0.7 mmol) en HCl/1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 h. El solvente se eliminó al vacío para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro (353 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco.

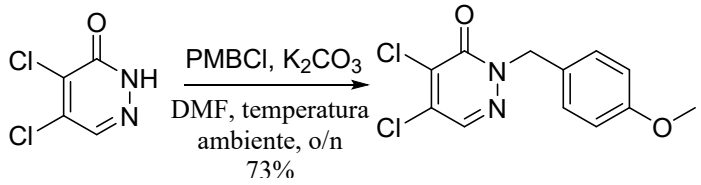
[0480] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.791 min; MS Calcd.:467.21; MS Encontrado: 468.3 $[M+H]^+$.

[0481] Fórmula Química: $C_{25}H_{31}Cl_2N_5O_2$, Peso Molecular: 504.45

[0482] **Esquema Sintético parte 2**



[0483] Etapa 4: Síntesis de 4,5-dicloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

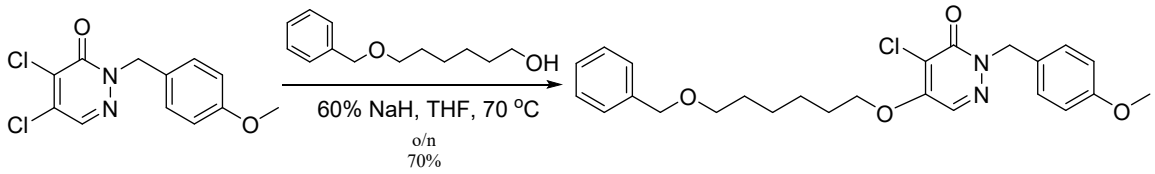


[0484] La mezcla de 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (5.0 g, 30.5 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (7.1 g, 45.7 mmol) y carbonato de potasio (12.6 g, 91.5 mmol) en *N',N'*-Dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 4,5-dicloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (6.3 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0485] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.5 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] a 0% [agua + 0.05% TFA] y 100% [CH_3CN + 0.05 % TFA] en 1.5 min, luego bajo esta condición por 0.5min, finalmente cambió a 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.1 min). Rt = 1.220 min; MS Calcd.: 284.0; MS Encontrado: 285.1 $[M+H]^+$.

[0486] Fórmula Química: $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$, Peso Molecular: 285.13

[0487] Etapa 5: Síntesis de 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona



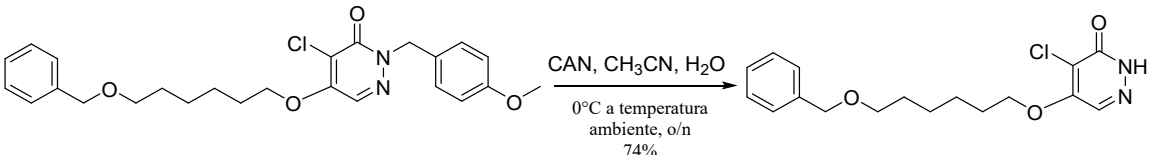
[0488] A una solución de 6-(benciloxi)hexan-1-ol (1.04 g, 50 mmol) en THF seco (100 mL) se añadió 60% NaH (240 mg, 60 mmol) a 0 °C, luego se agitó por 30 minutos, 4,5-dicloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (1.42 g, 50 mmol) se añadió, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (1.59 g, 70% de

rendimiento) como un gel incoloro.

[0489] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.47 (4H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 3.46 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.56 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.85 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (6H, m), 7.69 (1H, s).

[0490] Recuento total de H de los datos de HNMR: 29.

[0491] Etapa 6: Síntesis de 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona

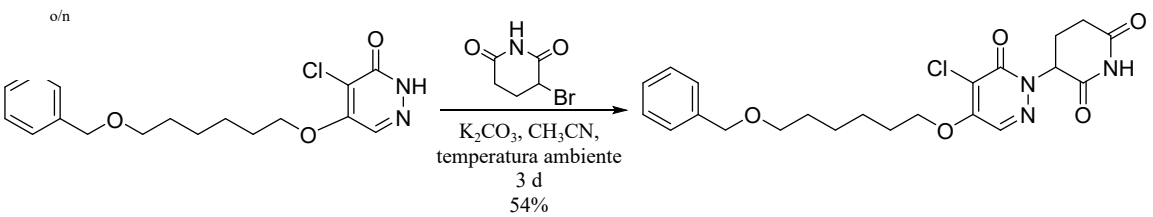


[0492] A una solución de 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (450 mg, 1 mmol) en CH_3CN (30 mL) a 0 °C, se añadió una solución de CAN (1.37 g, 2.5 mmol) en H_2O (10 mL), y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. En este punto la mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y salmuera medio saturada (20 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL), luego con CH_2Cl_2 (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para producir 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (250 mg, 74% de rendimiento) como un gel amarillo.

[0493] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.5 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] a 0% [agua + 0.05% TFA] y 100% [CH_3CN + 0.05 % TFA] en 1.5 min, luego bajo esta condición por 0.5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.1 min). Rt = 1.346 min; MS Calcd.: 336.1; MS Encontrado: 337.3 $[M+H]^+$.

[0494] Fórmula Química: $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$, Peso Molecular: 336.81.

[0495] Etapa 7: Síntesis de 3-(4-(6-(benciloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona



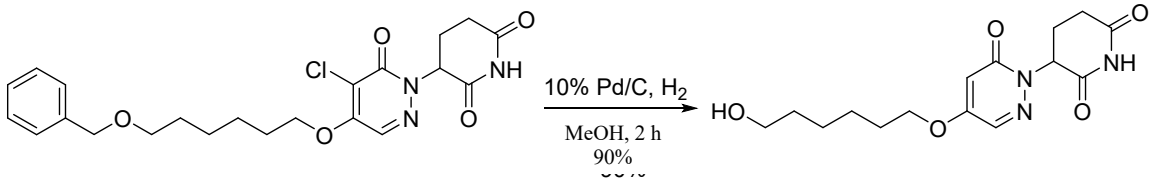
[0496] La mezcla de 5-(6-(benciloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (250 mg, 0.74

mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (143 mg, 0.74 mmol) y carbonato de potasio (205 mg, 1.48 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 días, y luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/2) para dar 3-(4-(6-(benciloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 54% de rendimiento) como un gel amarillo claro.

[0497] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.49 (4H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.65-2.79 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.47 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.50 (2H, s), 4.55-4.61 (2H, m), 5.65 (1H, dd, *J* =10.8, 5.6 Hz), 7.26-7.34 (5H, m), 7.76 (1H, s), 8.46 (1H, s).

[0498] Recuento total de H de los datos de HNMR: 26.

[0499] Etapa 8: Síntesis de 3-(4-(6-hidroxihexiloxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona

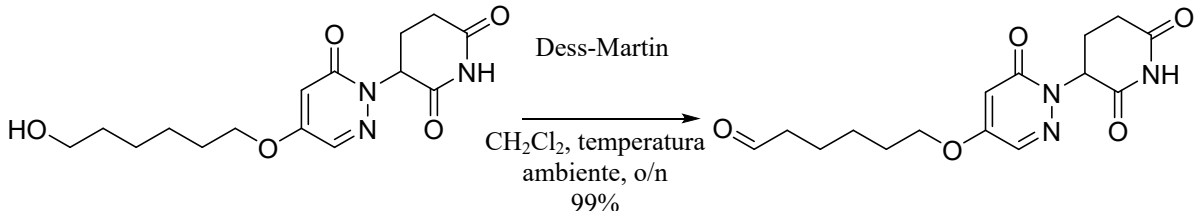


[0500] La mezcla de 3-(4-(6-(benciloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 0.4 mmol) y 10% paladio en carbono activado (100 mg) en MeOH (20 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno de 1 atm. a temperatura ambiente por 2 h. Se filtró para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar 3-(4-(6-hidroxihexiloxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (118 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[0501] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34-1.45 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.39 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.02 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.72 (1H, brs), 5.69 (1H, dd, *J* =12.4, 5.2 Hz), 6.77 (1H, d, *J* =5.2 Hz), 7.82 (1H, d, *J* =4.8 Hz), 11.03 (1H, s).

[0502] Recuento total de H de los datos de HNMR: 21.

[0503] Etapa 9: Síntesis de 6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexanal

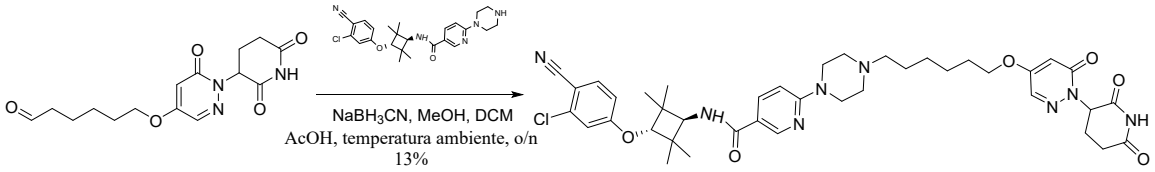


[0504] Una solución de 3-(4-(6-hidroxihexiloxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (64 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió reactivo Dess-Martin (127 mg, 0.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación de sólido no disuelto por succión, el filtrado se concentró a temperatura ambiente para dar 6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexanal crudo (64 mg, 99% de rendimiento) como un semi-sólido blanco, este se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0505] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.5 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] a 0% [agua + 0.05% TFA] y 100% [CH_3CN + 0.05 % TFA] en 1.5 min, luego bajo esta condición por 0.5min, finalmente cambió a 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.1 min). Rt = 0.721 min; MS Calcd.: 321.1; MS Encontrado: 322.3 $[M+H]^+$.

[0506] Fórmula Química: $C_{15}H_{19}N_3O_5$, Peso Molecular: 321.33.

[0507] Etapa 10: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0508] A una solución de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro (100 mg, 0.2 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió una solución de 6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexanal (64 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), luego se añadió $NaBH_3CN$ (40 mg, 0.6 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por TLC preparativa y luego HPLC preparativa para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida (20 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0509] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 94.07%, temperatura ambiente = 2.741 min; MS Calcd.: 772.4; MS Encontrado: 773.3 $[M+H]^+$.

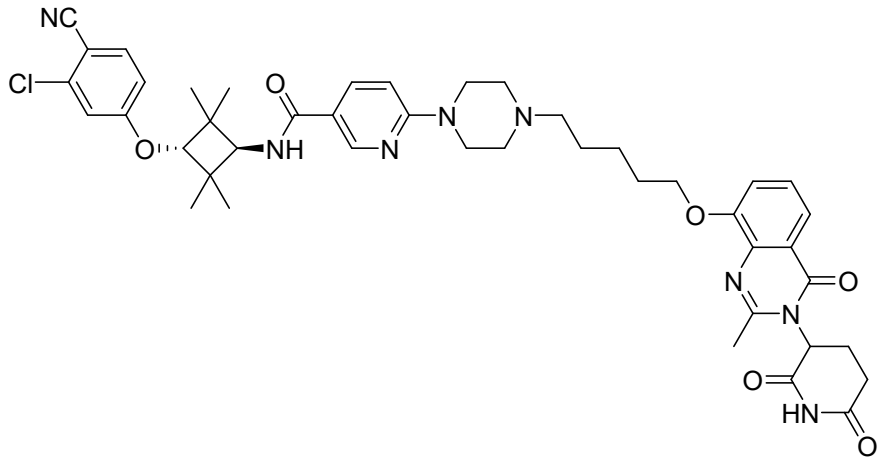
[0510] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 93.35%, temperatura ambiente = 9.681 min.

[0511] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.39-1.44 (2H, m), 1.49-1.62 (4H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.56 (4H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 4.00-4.04 (3H, m), 4.14 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz),.

[0512] Fórmula Química: $C_{40}H_{49}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 773.32

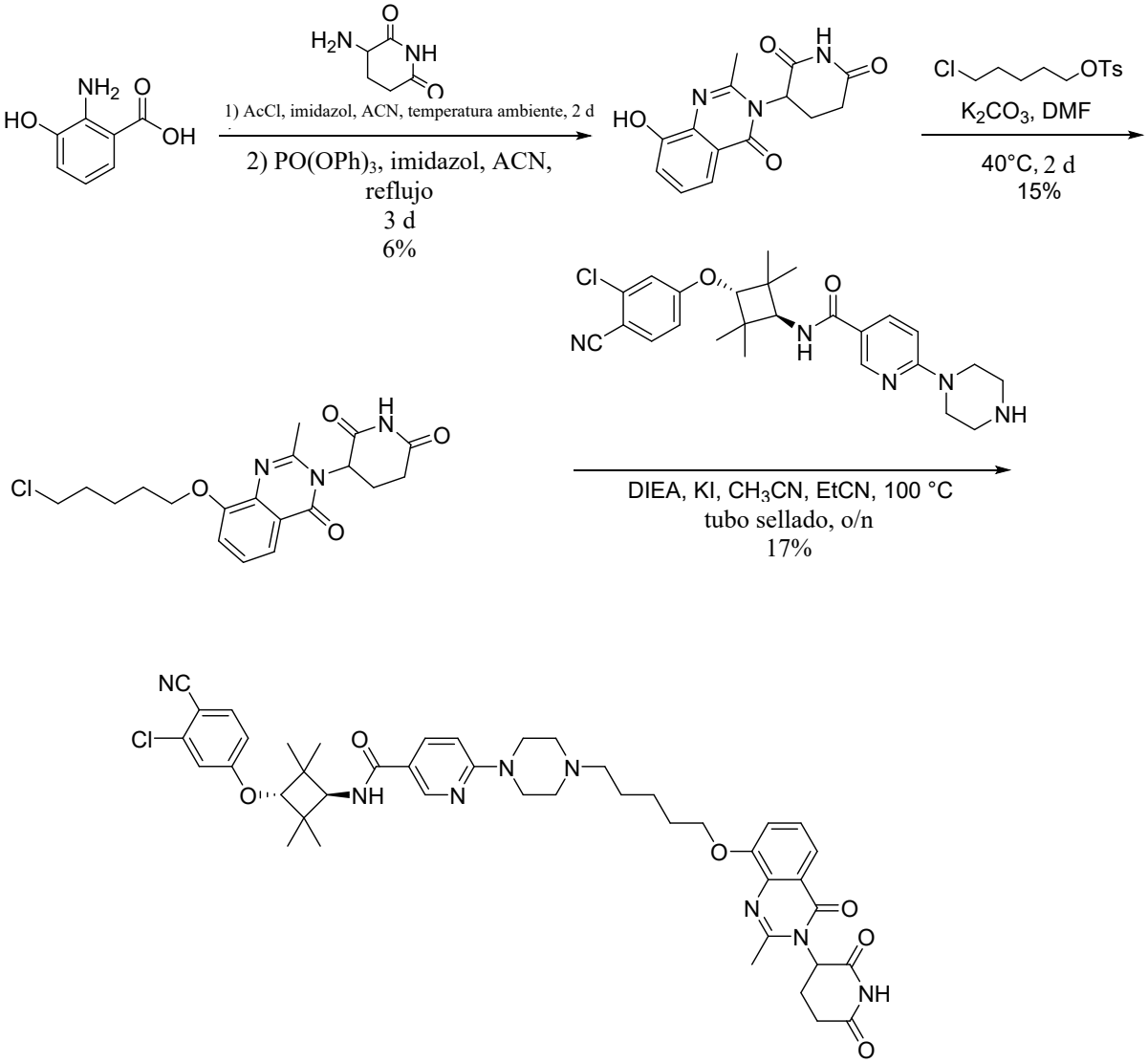
[0513] Recuento total de H de los datos de HNMR: 49.

[0514] **<u>Síntesis de PROTAC 30 ilustrativo</u>**

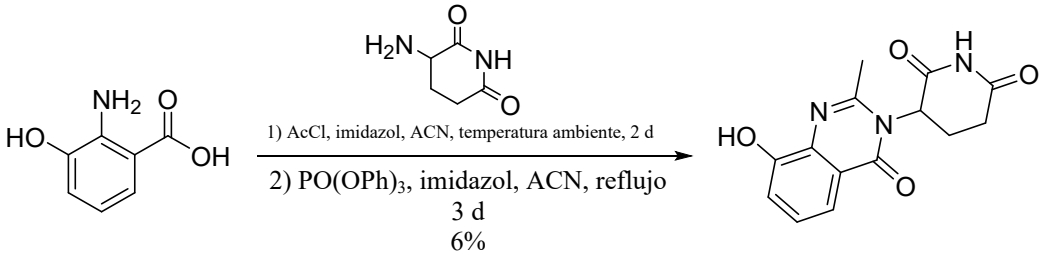


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0515] **Esquema sintético**



Etapa 1: Síntesis de 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



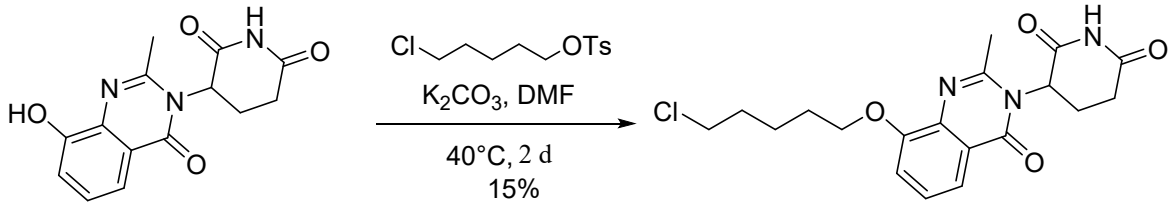
[0516] A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-hidroxibenzóico (2.0 g, 13.1 mmol) e imidazol (2.0 g, 29.4 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadió cloruro de acetilo (2.0 mL, 28.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 días. A la mezcla, se añadió cloruro de 3-amino-piperidina-2, 6-diona hidrógeno (2.2 g, 13.1 mmol), imidazol (2.0 g, 29.4 mmol) y fosfito de trifenilo (4.11 mL, 15.7 mmol) y se calentó hasta

reflujo durante 3 días. A la mezcla, se añadió agua (60 mL) y HCl concentrado hasta pH = 1. El solvente se eliminó *al vacío*. Al residuo, se añadió agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). A la capa acuosa, se añadió carbonato de hidrógeno de sodio (1.8 g) hasta pH = 7-8, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se secó para dar 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (230 mg, 6% de rendimiento) como un sólido gris.

[0517] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.14-2.19 (1H, m), 2.57-2.69 (5H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 5.26 (1H, dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz), 9.66 (1H, s), 11.03 (1H, s).

[0518] Recuento total de H de los datos de HNMR: 13.

[0519] Etapa 2: Síntesis de 3-(8-(5-cloropentiloxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona

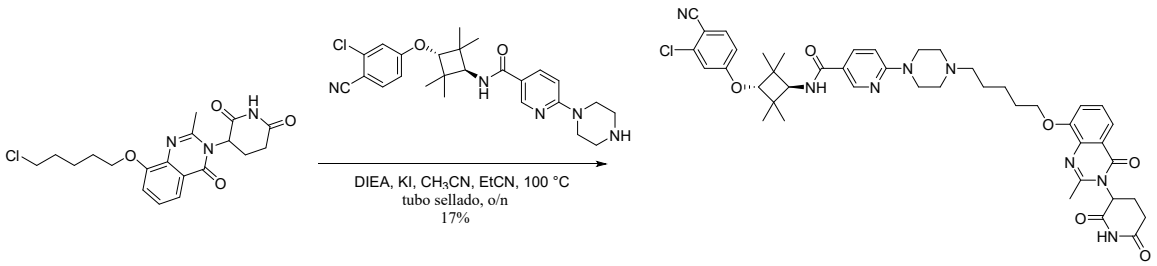


[0520] A una solución de 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (91 mg, 0.32 mmol) y 5-cloropentilo 4-metilbencenosulfonato (88 mg, 0.32 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (88 mg, 0.64 mmol) a temperatura ambiente, luego se calentó hasta 40°C y se agitó por 2 días. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3-(8-(5-cloropentiloxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (19 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0521] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.73 (2H, m), 1.87-2.02 (4H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.66-2.74 (4H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.60 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.19 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

[0522] Recuento total de H de los datos de HNMR: 21.

[0523] Etapa 3: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0524] Una mezcla de 3-(8-(5-cloropentiloxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (15 mg, 0.038 mmol), DIEA (25 mg, 0.19 mmol), KI (6 mg, 0.038 mmol) y N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (20 mg, 0.038 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agitó a 100°C durante toda la noche. Luego esta se evaporó, al residuo se añadió DIEA (25 mg, 0.19 mmol) y EtCN (10 mL), y la solución se agitó a 100°C durante toda la noche. En este punto la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (5.5 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0525] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 93.89%, temperatura ambiente = 1.987 min; MS Calcd.: 822.4; MS Encontrado: 823.4 $[M+H]^+$.

[0526] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 93.92%, temperatura ambiente = 9.851 min.

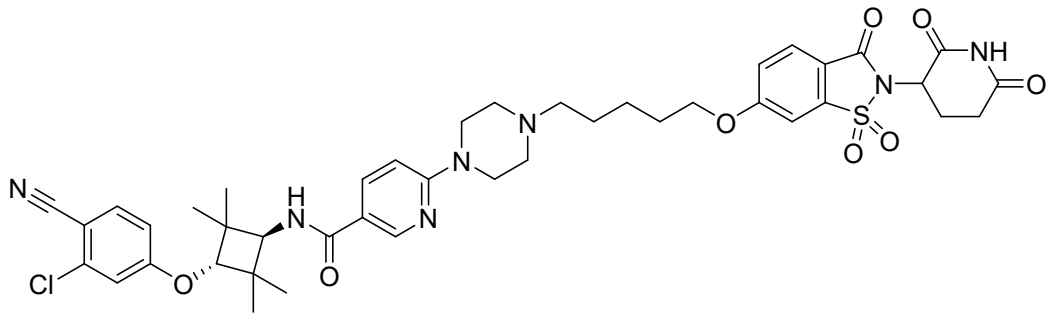
[0527] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.59-1.62 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.70-2.79 (5H, m), 2.86-2.96 (6H, m), 3.15 (1H, dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz), 3.88 (4H, s), 4.05 (1H, s), 4.13-4.20 (3H, m), 4.82 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz), 6.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (1 H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz),

7.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.57 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

[0528] Fórmula Química: $C_{44}H_{51}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 823.38

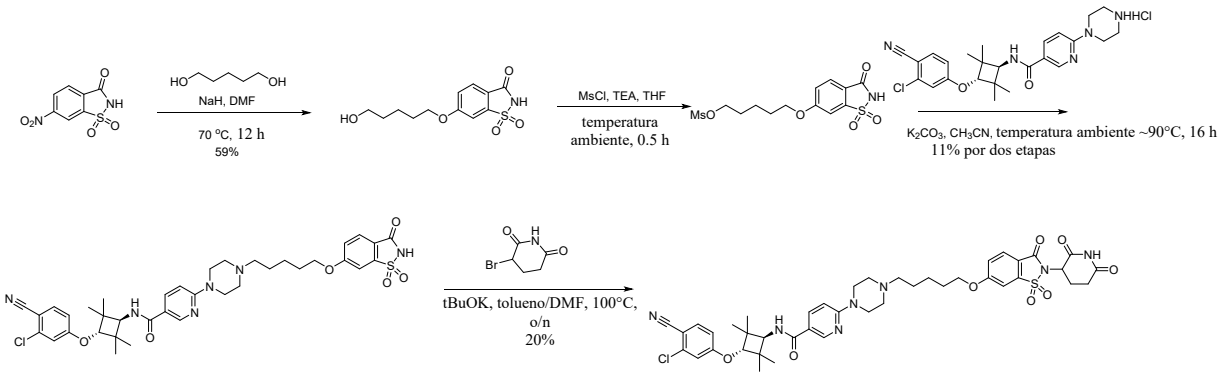
[0529] Recuento total de H de los datos de HNMR: 51.

[0530] **<u>Síntesis de PROTAC 33 ilustrativo</u>**

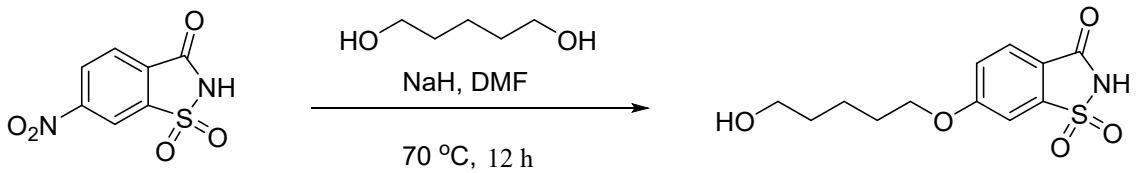


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0531] **Esquema sintético**



[0532] Etapa 1: Síntesis de 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido

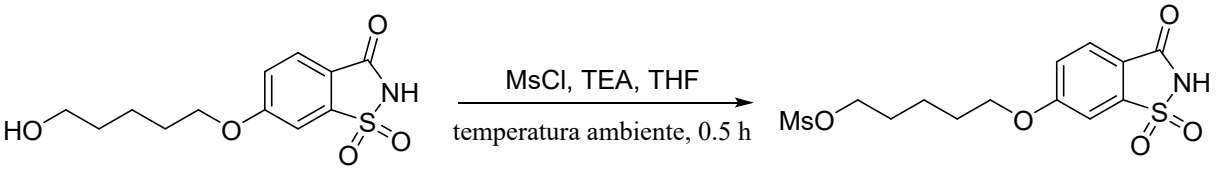


[0533] A una solución de pentano-1,5-diol (1.73 g, 16.7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15.0 mL) se añadió sodio hidruro (266 mg, 6.66 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Luego 6-nitrobenzo[d]isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido (760 mg, 3.33 mmol) se añadió y se agitó a 70 °C por 12 horas. Después del

enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío.* El residuo se lavó con metanol (3 mL) para dar 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido (560 mg, 59%) como un sólido amarillo pálido.

[0534] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 78.69%, temperatura ambiente = 1.159 min; MS Calcd.: 285.1; MS Encontrado: 284.2 $[M-H]^+$.

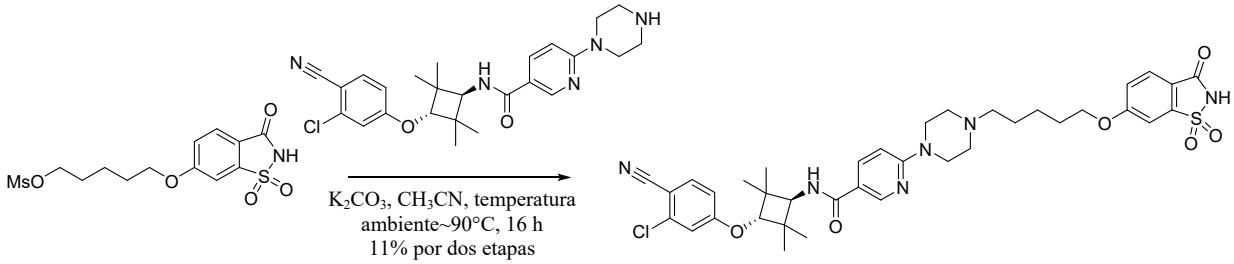
[0535] Etapa 2: Síntesis de 5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentilo metanosulfonato



[0536] A una solución de 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (120 mg, 0.421 mmol) en tetrahidrofuran (10.0 mL) se añadió trietilamina (85.1 mg, 0.841 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (38.5 mg, 0.336 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0.5 hora. El solvente se concentró *al vacío.* El residuo se extrajo con diclorometano (10 mL x 3) y agua (20 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *al vacío* para dar 5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentilo metanosulfonato crudo como aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0537] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min). La pureza es de 77.93%, temperatura ambiente = 0.613 min; MS Calcd.: 363.0; MS Encontrado: 362.0 $[M-H]^+$.

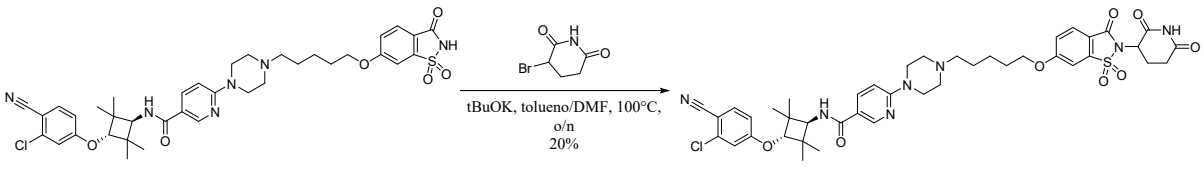
[0538] Etapa 3: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0539] A una solución de 5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentilo metanosulfonato (0.421 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (291 mg, 2.11 mmol) y N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro (212 mg, 0.421 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C por 16 horas. El solvente se concentró *al vacío.* El residuo se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3) y agua (20 mL). La fase orgánica se secó y se concentró *al vacío.* El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (34 mg, 11% por dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

[0540] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min). La pureza es de 97.67%, temperatura ambiente = 1.037 min; MS Calcd.: 734.3; MS Encontrado: 735.0 $[M+H]^+$.

[0541] Etapa 4: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0542] A una solución de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-

il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (30 mg, 0.0408 mmol) en 1,4-dioxano/N,N-dimetilformamida (5 mL/0.5 mL) se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (11.8 mg, 0.0612 mmol) y potasio tert-butóxido (9.16 mg, 0.0816 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, hielo-agua (2.0 mL) se añadió, y se ajustó a PH=2~3 con ácido hidroclórico (1N), luego se extrajo con acetato de etilo (20.0 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5.0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC preparativa y TLC preparativa (diclorometano/metanol=10:1) para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6.8 mg, 20%) como un sólido blanco.

[0543] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.). La pureza es de 99.03%, temperatura ambiente =3.087 min; MS Calcd.: 845.3; MS Encontrado: 846.3 $[M+H]^+$.

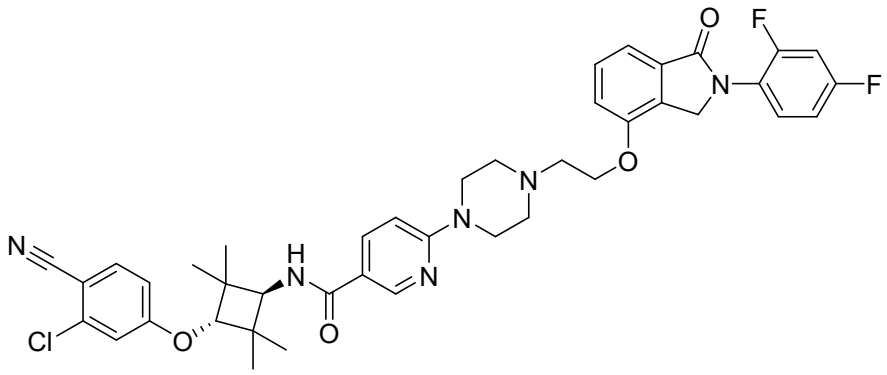
[0544] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 96.34%, temperatura ambiente = 10.536 min.

[0545] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.55 (4H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 2.34-2.40 (3H, m), 2.45 (4H, s), 2.54-2.92 (3H, m), 3.59 (4H, s), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.23-5.28 (0.5H, m), 5.98 (0.5H, t, J = 9.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.19 (1H, t, J = 9.6 Hz).

[0546] Fórmula Química: $C_{42}H_{48}ClN_7O_8S$, Peso Molecular: 846.39

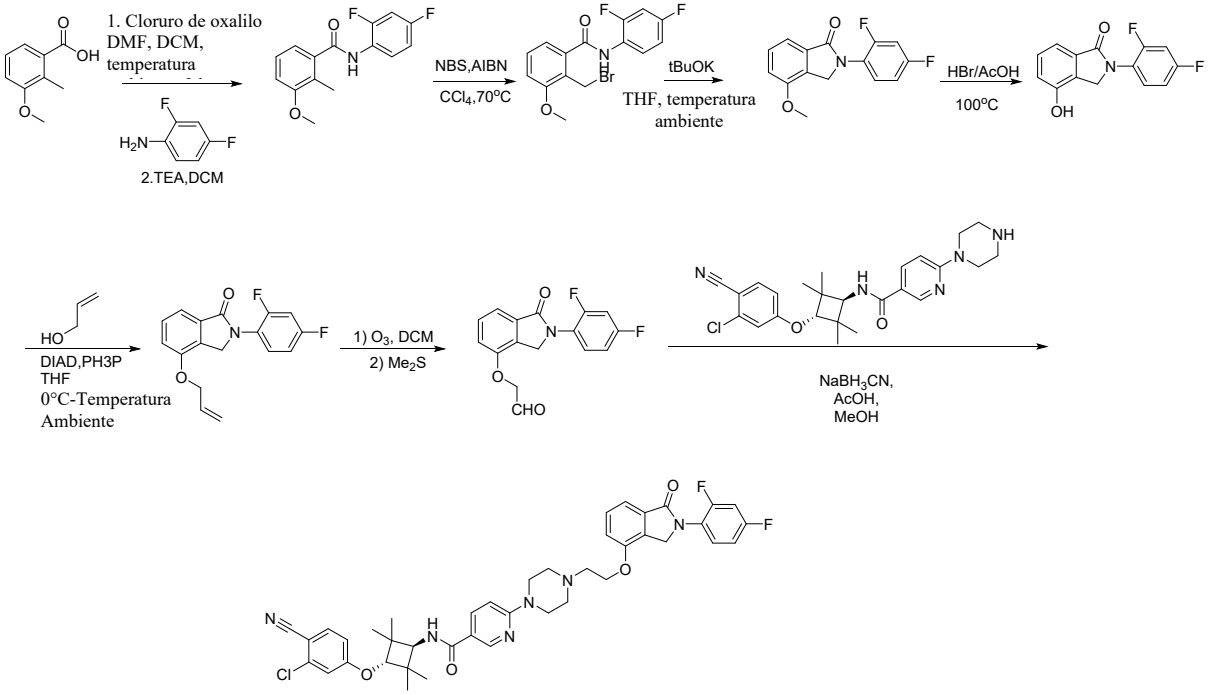
[0547] Recuento total de H de los datos de HNMR: 48.

[0548] **<u>Síntesis de PROTAC 39 ilustrativo</u>**

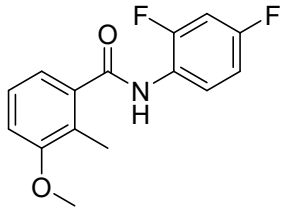


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0549] Esquema sintético:



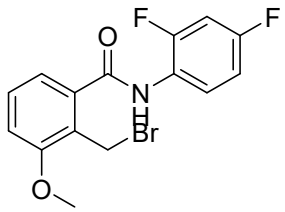
[0550] Etapa 1: Síntesis de N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida



[0551] Una mezcla de ácido 3-metoxi-2-metilbenzóico (5 g, 30 mmol) y cloruro de oxalilo (5.6 g, 150 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.1 ml) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para producir cloruro 3-metoxi-2-metilbenzoilo (crudo) como aceite amarillo que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. Una

mezcla de cloruro 3-metoxi-2-metilbenzoilo (crudo), 2,4-difluoroanilina (3.8 g, 30 mmol) y trietilamina (12 g, 120 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida (5.8 g, rendimiento 69 %) como aceite amarillo.

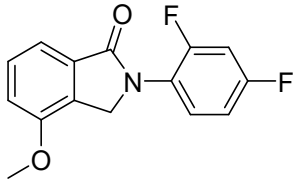
[0552] Etapa 2: Síntesis de 2-(bromometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxibenzamida



[0553] Una mezcla de N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida (5.8 g, 20.9 mmol), N-Bromosuccinimida (3.9 g, 31.4 mmol) y AIBN (2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)) (342 mg, 2.09 mmol) en carbón tetracloruro (30 ml) se agitó a 70°C durante toda la noche. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluido con 10-20 % acetato de etilo en hexano) para producir 2-(bromometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxibenzamida (5.9 g, rendimiento 80%) como un sólido blanco.

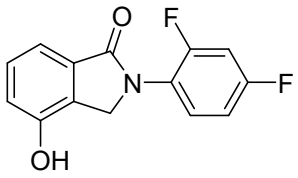
[0554] LC_MS: (ES^+): m/z 356.0, 357.9 $[M+H]^+$. t_R = 2.907 min.

[0555] Etapa 3: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-4-metoxiisoindolin-1-ona



[0556] A una solución de 2-(bromometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxibenzamida (2.0 g, 5.6 mmol) en anhidro tetrahidrofuran (20 ml) se añadió potasio tert-butanolato (1M en tetrahidrofuran, 8.4 ml, 8.4 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluido con 20% acetato de etilo en hexano) para producir 2-(2,4-difluorofenil)-4-metoxiisoindolin-1-ona (500 mg, rendimiento 33%) como un sólido amarillo.

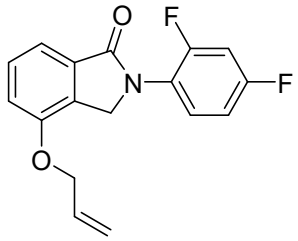
[0557] Etapa 4: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxiisoindolin-1-ona



[0558] Una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)-4-metoxiisoindolin-1-ona (200 mg, 0.727 mmol) en bromuro hidrógeno en solución de ácido acético (33%, 3 ml) se agitó a 100°C por 2 días. La TLC mostró que la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluido con 30%-50 acetato de etilo en hexano) para producir 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxiisoindolin-1-ona (180 mg, rendimiento 95%) como aceite amarillo.

[0559] LC_MS: (ES+): m/z 262.1 $[M+H]^+$. t_R = 2.64min.

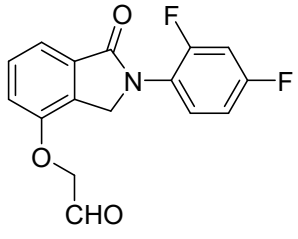
[0560] Etapa 5: Síntesis de 4-(alliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona



[0561] A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxiisoindolin-1-ona (180 mg, 0.68 mmol), trifenilfosfina (539 mg, 2.06 mmol) y prop-2-en-1-ol (119 mg, 2.06 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml) se añadió diisopropilo azodicarboxilato (416 mg, 2.06 mmol) en tetrahidrofuran (2 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. La TLC mostró que la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluido con 10-20% acetato de etilo en hexano) para producir 4-(alliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona (180 mg, rendimiento 87%) como un aceite incoloro.

[0562] LC_MS: (ES+): m/z 302.2 $[M+H]^+$. t_R = 2.86min.

[0563] Etapa 6: Síntesis de 2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)acetaldehído



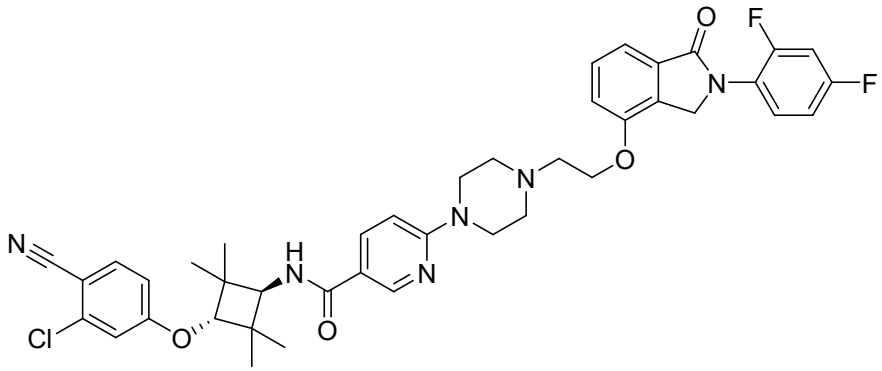
[0564] Un vapor de oxígeno enriquecido con ozono se sometió a burbujeo a través de una solución de 4-(alliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona (180 mg, 0.59 mmol) en diclorometano (20 mL) a -78°C hasta que la mezcla de reacción se tornó en azul oscuro. La solución se purgó con oxígeno a -78°C por 20 min para eliminar el exceso de ozono. Luego a la mezcla de reacción se añadió sulfuro de dimetilo (1.5 ml, 20.4 mmol) a -78°C, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)acetaldehído (180 mg, 100%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0565] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4.68-4.69 (m, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 4H), 7.33-7.55 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).

[0566] Fórmula Química: $C_{16}H_{11}F_2NO_3$; Peso Molecular: 303.26;

[0567] Recuento total de H de los datos de HNMR: 11;

[0568] Etapa 7: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0569] A una solución agitada de 2-((2- (2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)acetaldehído (160 mg, 0.53 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il) nicotinamida (300 mg, 0.6 mmol, producto intermedio en la síntesis del PROTAC 29 ilustrativo) y ácido acético (2 gotas) en metanol (3 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (150 mg, 2.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (40 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (eluido con 10% metanol en diclorometano) para producir N-

((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (50 mg, rendimiento 12%, 3 etapas) como un sólido amarillo claro.

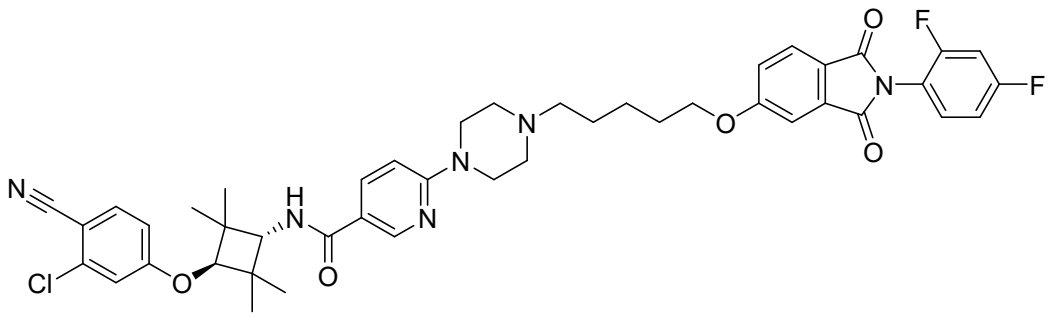
[0570] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.67-2.82 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 4.15 (s, 1H), 4.29-4.39 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.10-7.34 (m, 4H), 7.47-7.75 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0571] Fórmula Química: $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_4$; Peso Molecular: 755.25;

[0572] Recuento total de H de los datos de HNMR: 40;

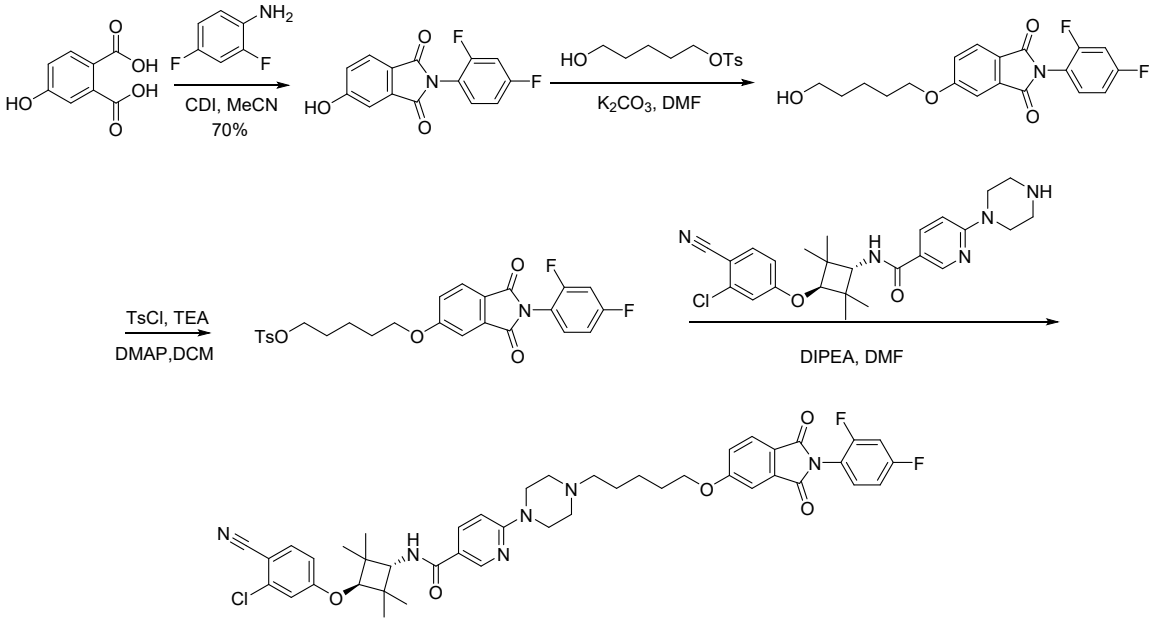
[0573] LC_MS: (ES+): m/z 755.6 $[M+H]^+$. t_R = 2.534min.

[0574] **<u>Síntesis de PROTAC 41 ilustrativo</u>**

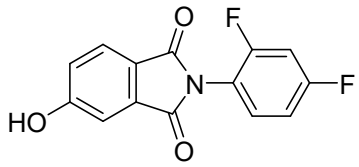


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0575] **Esquema sintético:**



[0576] Etapa 1: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona



[0577] A una solución de ácido 4-hidroxiftálico (2 g, 10.98 mmol) in acetonitrilo (50 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3.9 g, 24.16 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de agitar por 30 mins, se añadió 2,4-difluoroanilina (1.6 g, 12.08 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 70°C por 3 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml × 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluido con 25-35 % acetato de etilo en hexano) para producir 2-(2,4-difluorofenil)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (2.1 g, rendimiento 70%) como un sólido amarillo.

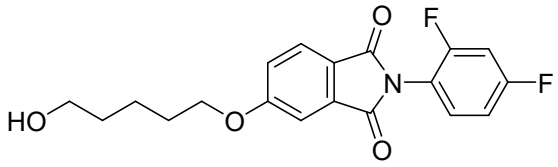
[0578] LC_MS: (ES$^+$): m/z 276.1 $[M+H]^+$. t_R = 2.462 min.

[0579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21-7.31 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11.17 (br, 1H).

[0580] Fórmula Química: $C_{14}H_7F_2NO_3$; Peso Molecular: 275.21;

[0581] Recuento total de H de los datos de HNMR: 7.

[0582] Etapa 2: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-5-((5-hidroxipentil)oxi)isoindolina-1,3-diona



[0583] Una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (300 mg, 1.09 mmol), 5-hidroxipentilo 4-metilbencenosulfonato (282 mg, 1.09 mmol) y carbonato de potasio (301 mg, 2.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 50°C durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml×2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluido con 40-50 % acetato de etilo en hexano) para producir 2-(2,4-difluorofenil)-5-((5-hidroxipentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (217 mg, rendimiento 55%) como un sólido blanco.

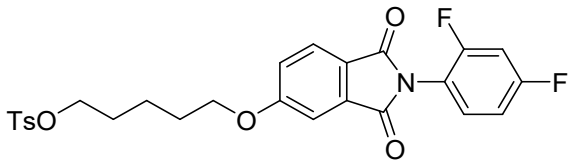
[0584] LC_MS: (ES$^+$): m/z 362.1 $[M+H]^+$. t_R = 2.658 min.

[0585] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57-1.69 (m, 4H), 1.88-1.91 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

[0586] Fórmula Química: $C_{19}H_{17}F_2NO_4$; Peso Molecular: 361.34;

[0587] Recuento total de H de los datos de HNMR: 16.

[0588] Etapa 3: Síntesis de 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentilo 4-metilbencenosulfonato



[0589] A una solución de 2-(2,4-difluorofenil)-5-((5-hidroxipentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (217 mg, 0.60 mmol), trietilamina (122 mg, 1.20 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (7.3 mg, 0.06 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (171 mg, 0.90 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua (50 ml) luego 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 30-50 % acetato de etilo en hexano) para producir 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentilo 4-metilbencenosulfonato (208 mg, rendimiento 67%) como un sólido blanco.

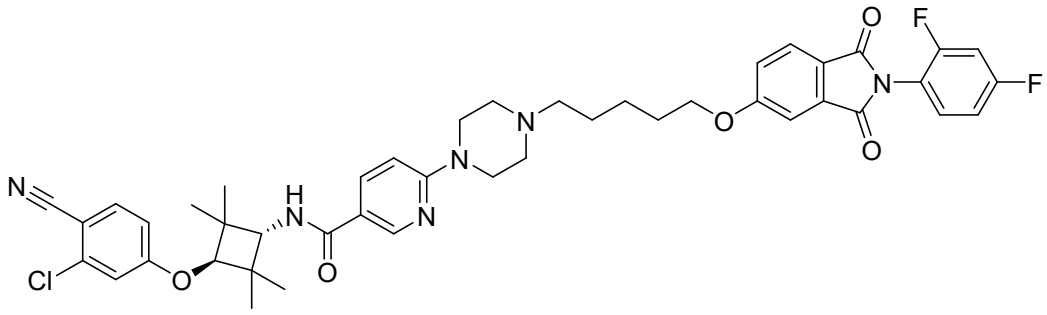
[0590] LC_MS: (ES^+): m/z 516.2 $[M+H]^+$. t_R = 3.183 min.

[0591] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.53-1.58 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 4H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.79-7.86 (m, 3H).

[0592] Fórmula Química: $C_{26}H_{23}F_2NO_6S$; Peso Molecular: 515.53;

[0593] Recuento total de H de los datos de HNMR: 23.

[0594] Etapa 4: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0595] A una solución agitada de 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentilo 4-metilbencenosulfonato (110 mg, 0.21 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (55 mg, 0.43 mmol) y yoduro de potasio (3 mg, 0.02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (100 mg, 0.21 mmol, producto intermedio en la síntesis de PROTAC 29 ilustrativo), y la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche bajo nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml), la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluido con 2-5 % metanol en diclorometano) para producir N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (98.4 mg, rendimiento 57%) como un sólido blanco.

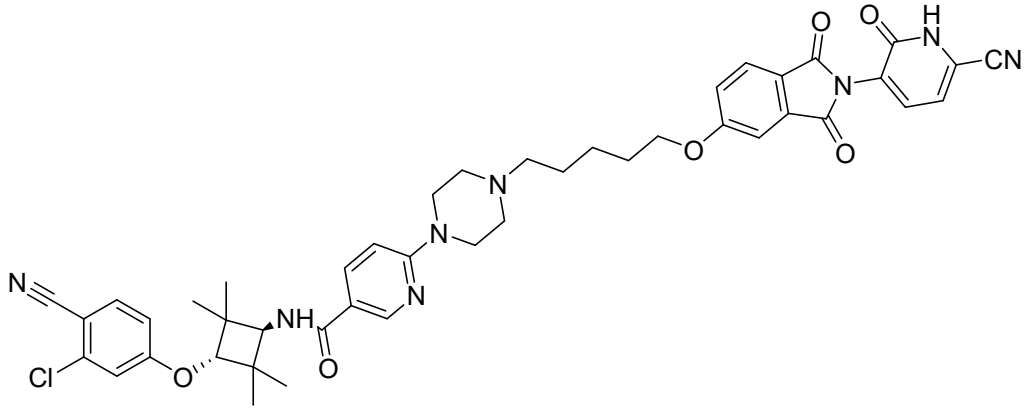
[0596] LC_MS: (ES^+): m/z 811.3 $[M+H]^+$. t_R = 2.630 min.

[0597] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 6H), 3.59 (br, 4H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.64 (br, 1H).

[0598] Fórmula Química: $C_{44}H_{45}ClF_2N_6O_5$; Peso Molecular: 811.32;

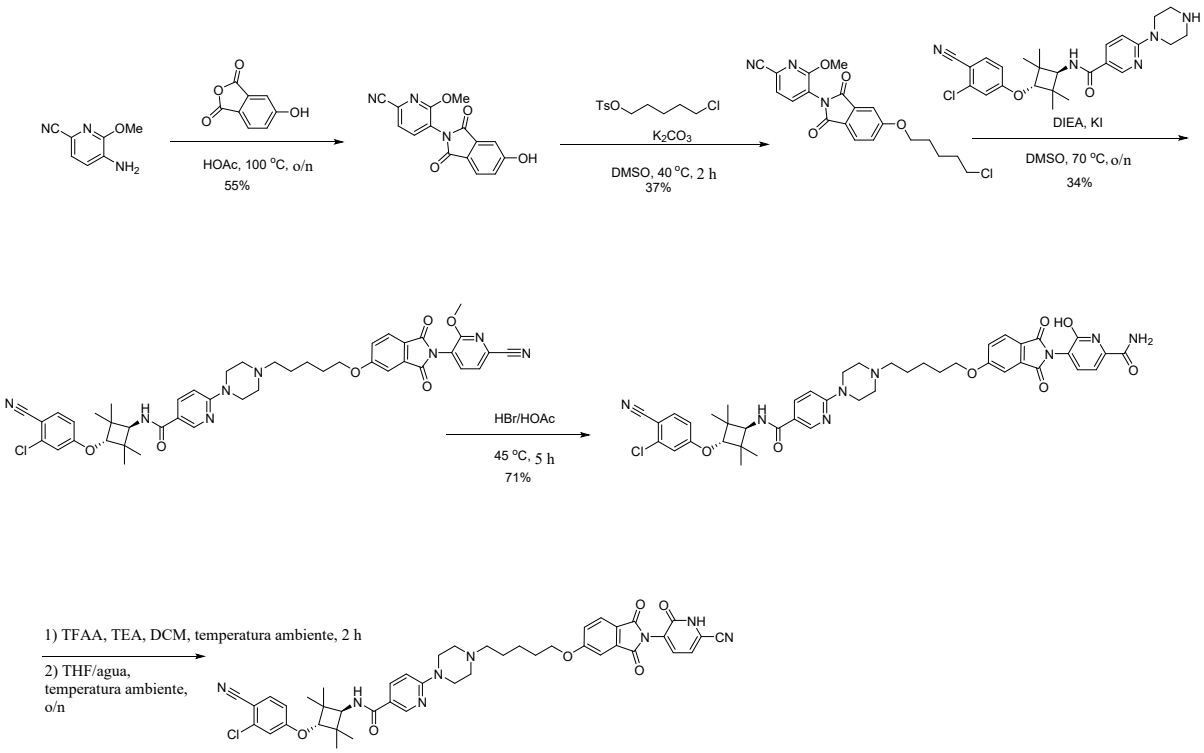
[0599] Recuento total de H de los datos de HNMR: 45.

[0600] **<u>Síntesis de PROTAC 42 ilustrativo</u>**

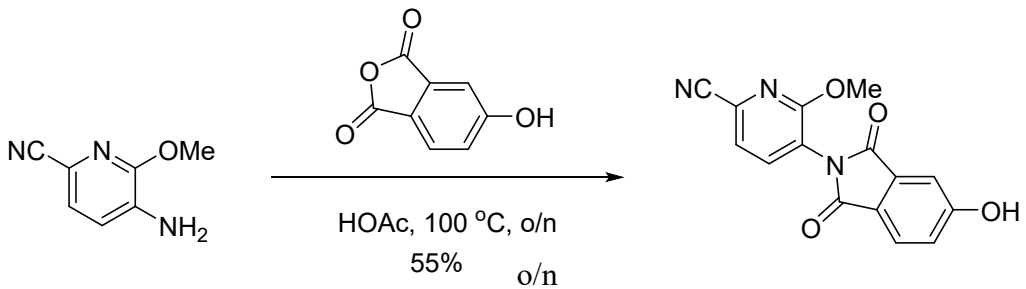


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(6-ciano-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0601] **Esquema sintético**



[0602] Etapa 1: Síntesis de 5-(5-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo

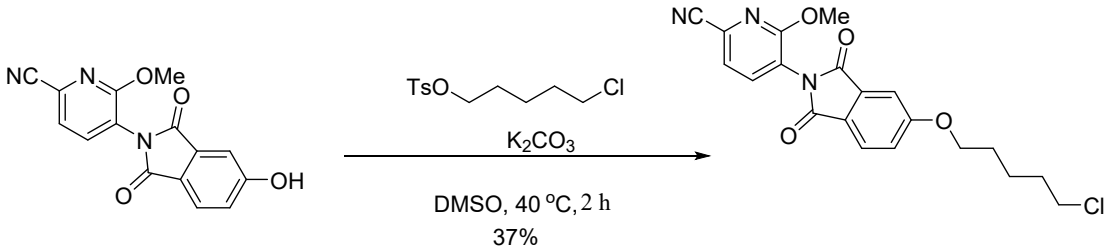


[0603] La mezcla de 5-amino-6-metoxipicolinonitrilo (660 mg, 4.02 mmol) y 5-hidroxiisobenzofuran-1,3-diona (660 mg, 4.02 mmol) en ácido acético glacial (4 mL) se agitó

a 100 ºC durante toda la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (40 mL). La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH>7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se lavó con éter para dar 5-(5-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo (650 mg, 55%) como un sólido amarillo.

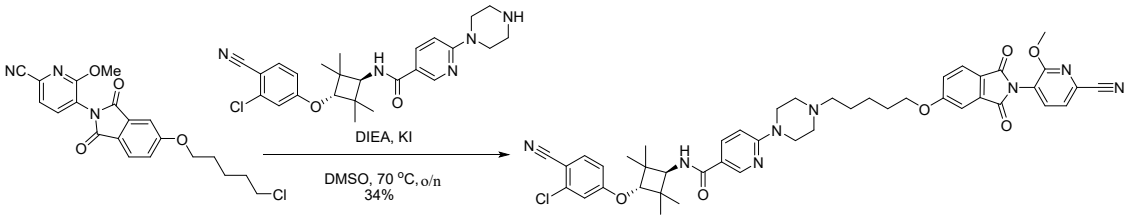
[0604] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min). La pureza es de 69.2%, temperatura ambiente = 0.852 min; MS Calcd.: 295.1; MS Encontrado: 296.0 $[M+H]^+$.

[0605] Etapa 2: Síntesis de 5-(5-(5-cloropentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo



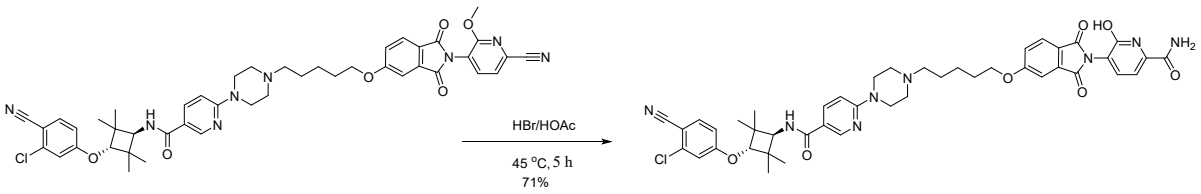
[0606] La mezcla de 5-(5-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo (200 mg, 0.68 mmol), carbonato de potasio (188 mg, 1.36 mmol) y 5-cloropentilo 4-metilbencenosulfonato (187 mg, 0.68 mmol) en dimetilo sulfóxido (5 mL) se agitó a 40 ºC por 2 hora. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, 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 que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo/ éter de petróleo = 1: 1) para dar 5-(5-(5-cloropentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo (100 mg, 37%) como un sólido amarillo

[0607] Etapa 3: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0608] La mezcla de metilo 5-(5-(5-cloropentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrilo (100 mg, 025 mmol), etildiisopropilamina (96.8 mg, 0.75 mmol), yoduro de potasio (41.5 mg, 0.25 mmol) y *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (117 mg, 0.25 mmol) en dimetilo sulfóxido (3 mL) se agitó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo) para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (53 mg, 34%) como un sólido amarillo.

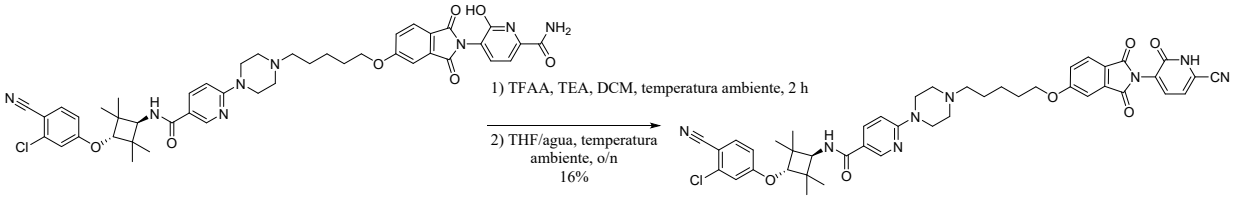
[0609] Etapa 4: Síntesis de 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxipicolinamida



[0610] La mezcla de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (70 mg, 0.084 mmol) en Hidrógeno bromuro/acético ácido glacial (p/p 48%, 0.5 mL) se agitó a 45 °C por 5 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (20 mL). La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH>7 y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para dar 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxipicolinamida (50 mg, 71%) como un sólido blanco.

[0611] Etapa 5: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-hidroxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-

iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0612] A una solución de 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxipicolinamida (45 mg, 0.053 mmol) y trietilamina (21.2 mg, 0.21 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió anhidruro trifluoroacético (44.1 mg, 0.21 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua (40 mL). Se añadió diclorometano (40 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (5 mL) y agua (5 mL) y se agitó durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-hidroxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6.8 mg, 16%) como un sólido blanco

[0613] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] a 0% [agua + 0.05% TFA] y 100% [CH_3CN + 0.05 % TFA] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 0.05% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] en 0.05 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 99.5%, temperatura ambiente = 1.842 min; MS Calcd.: 816.3; EM encontrado: no respuesta de masa.

[0614] HPLC (Agilent HPLC 1200; columna: L-column2 ODS (150 mm*4.6 mm*5.0 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 0.1% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.1% TFA] a 0% [agua + 0.1% TFA] y 100% [CH_3CN + 0.1% TFA] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 0.1% TFA] y 5% [CH_3CN + 0.1% TFA] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 91.3 %, temperatura ambiente = 8.215 min.

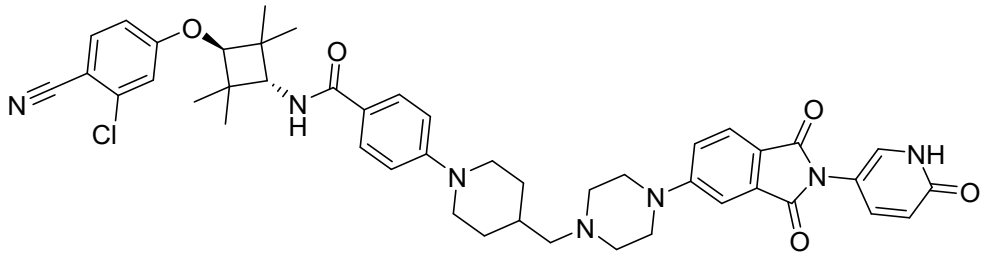
[0615] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.60 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 4.06(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 4.30 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m),

7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89-7.98 (4H, m), 8.63 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

[0616] Fórmula Química: $C_{44}H_{45}ClN_8O_6$; Peso Molecular: 817.33

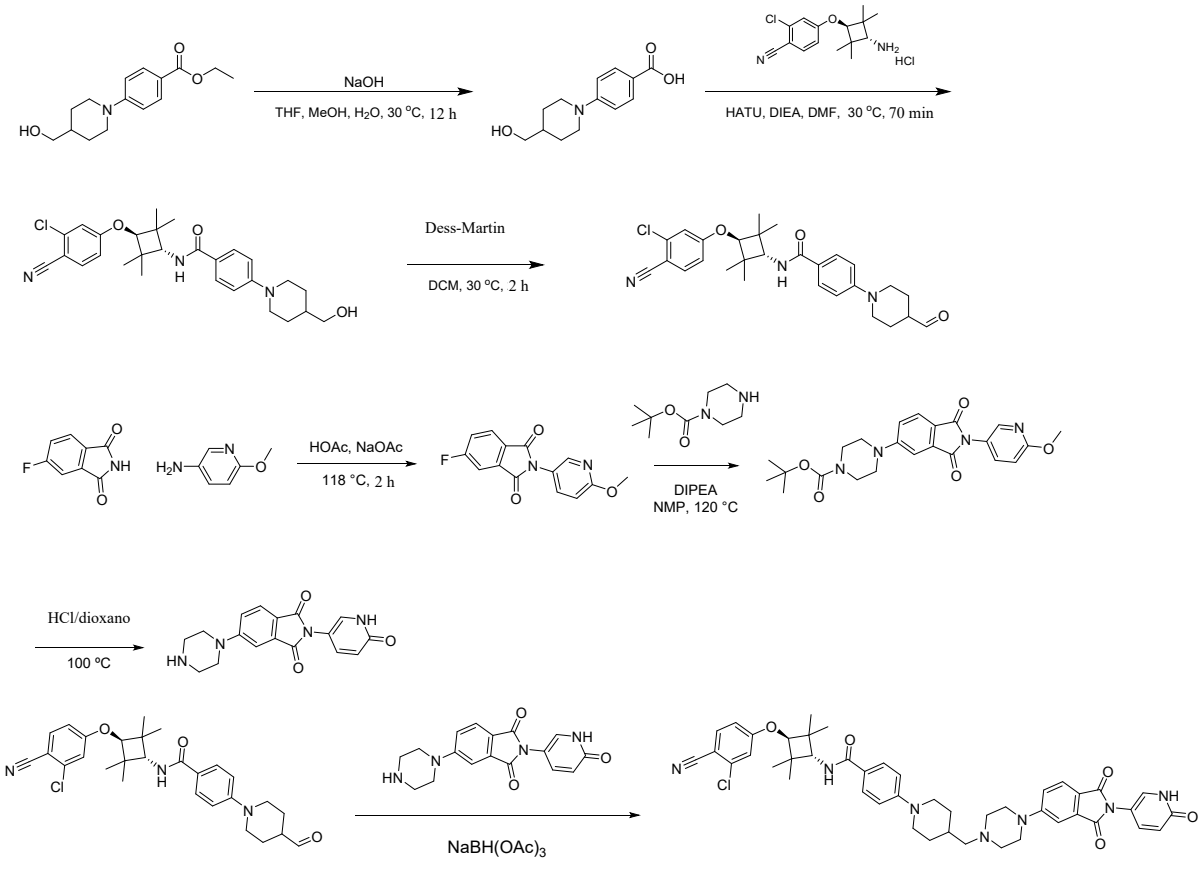
[0617] Recuento total de H de los datos de HNMR: 45

[0618] **<u>Síntesis de PROTAC 43 ilustrativo</u>**

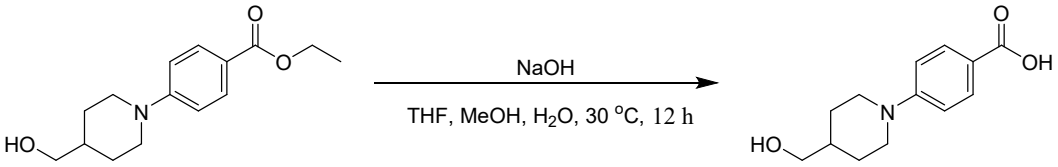


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0619] **Esquema sintético**



[0620] **Etapa 1: Síntesis de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzóico**



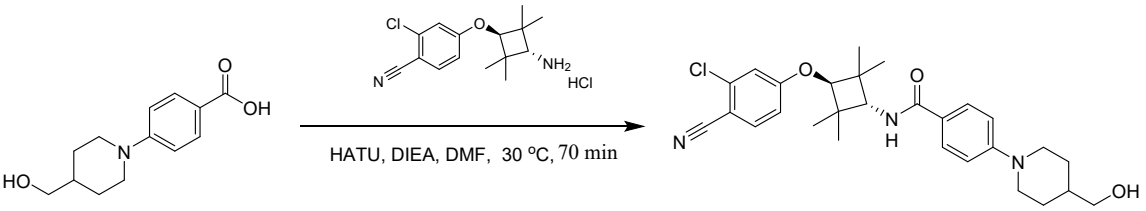
[0621] A una solución de etilo 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoato (52 g, 197.47 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofuran (250 mL), metanol (250 mL) y agua (250 mL) se añadió hidróxido de sodio (31.6 g, 0.79 mmol, 4 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C por 12 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) mostró que se completó la reacción. La mezcla se ajustó hasta pH 3~4 con ácido hidroclórico (2 M) y se filtró. LA torta de filtro se secó al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (500 mL) para dar ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzóico (35 g, 148.76 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0622] **^{1}H NMR:** (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 12.19 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.48 (br t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.27 (br t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 1.72 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.17 (dq, *J*=4.0, 12.0 Hz, 2H)

[0623] Fórmula Química: $C_{13}H_{17}NO_3$, Peso Molecular: 235.28

[0624] Recuento total de H de los datos de HNMR: 17.

[0625] **Etapa 2: Síntesis de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4- tetrametil-ciclobutil]-4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzamida**



[0626] A una solución de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzóico (38 g, 161.51 mmol, 1 *eq*) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2-cloro-benzonitrilo (50.9 g, 161.51 mmol, 1 *eq*, hidrocloruro) en dimetilformamida (800 mL) se añadió diisopropiletilamina (83.5 g, 646.04 mmol, 112 mL, 4 *eq*). La mezcla se agitó a 30°C por 10min, y luego se añadió o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (64.48 g, 169.59 mmol, 1.05 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C por 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla se vertió en agua (4 L) y se filtró. La torta de filtro se concentró y se trituró con metanol (500 mL x 2) para dar N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4- [4-(hidroximetil) -1-piperidil]benzamida (72 g, 137.89 mmol, 85% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco.

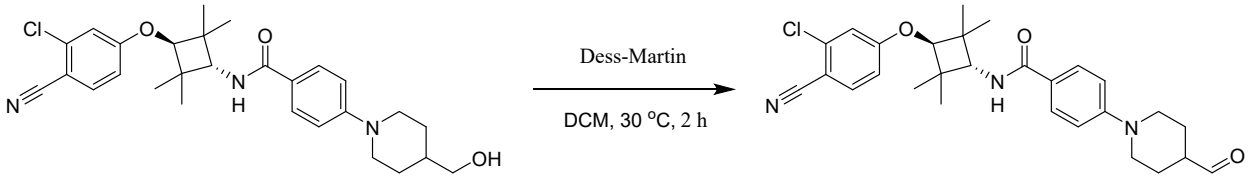
[0627] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 496.1 $[M+1]^+$

[0628] **^{1}H NMR:** (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.48 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.27 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 8H), 1.12 (s, 6H)

[0629] Fórmula Química: $C_{28}H_{34}ClN_3O_3$, Peso molecular: 496.04

[0630] Recuento total de H de los datos de HNMR: 34.

[0631] **Etapa 3: Síntesis de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4- tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida**



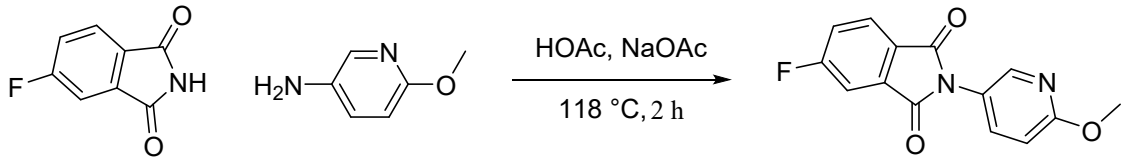
[0632] A una solución de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]- 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzamida (65 g, 131.04 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (700 mL) se añadió reactivo Dess-Martin (76.70 g, 180.83 mmol, 1.38 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C por 2 horas. La cromatografía de capa fina (diclorometano: metanol=1:1) mostró que la reacción se completó. La reacción se ajustó hasta pH 8~9 con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se diluyó con agua (3 L) y se extrajo con diclorometano (1.5 L x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (1.5 L x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:0 a 50:1) para dar N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil- 1-piperidil)benzamida (34.6 g, 67.94 mmol, 51% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco.

[0633] **^{1}H NMR:** (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 9.63 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.76 (td, *J*=3.6, 12.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.92 (dd, *J*=3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)

[0634] Fórmula Química: $C_{28}H_{32}ClN_3O_3$, Peso Molecular: 494.02

[0635] Recuento total de H de los datos de HNMR: 32.

[0636] **Etapa 4: Síntesis de 5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)isoindolina-1,3-diona**

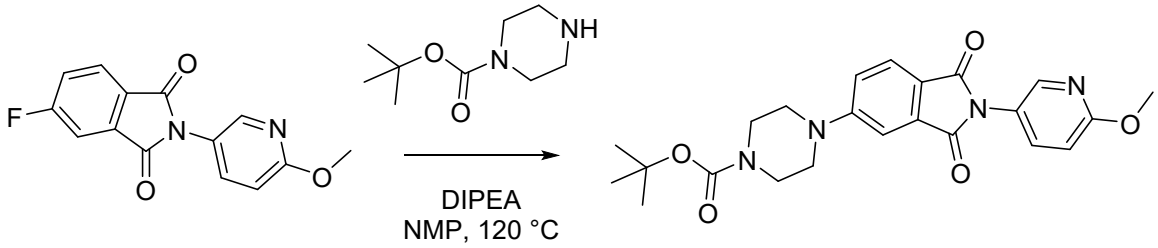


[0637] Una mezcla de 5-fluoro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1,3-diona (100.0 mg, 602 µmol), 6-metoxipiridin-3-amina (82.1 mg, 662 µmol), acetato de sodio (59.2 mg, 722 µmol), y ácido acético (499 µL, 8.74 mmol) se calentó a 118ºC con agitación por 2 horas. La reacción se monitoreó por LCMS (CF-820-1), que mostró un pico principal con una consistencia de masa con el producto deseado. La reacción se enfrió hasta 90ºC y se inactivó con agua (2 mL). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El material se secó para dar el producto deseado como un sólido púrpura claro, 5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (149.1 mg, 547 µmol, 91.4 % de rendimiento).

[0638] ^{1}H NMR (400 MHz, cloROFORM-d) δ 8.26 (dd, *J* = 0.49, 2.64 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 4.50, 8.22 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H), 7.62 - 7.64 (m, 1H), 7.48 (dt, *J* = 2.35, 8.51 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 0.78, 8.80 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)

[0639] LCMS m/e+ = 273.16 $[M+H]^+$

[0640] Etapa 5: Síntesis de tert-butilo 4-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carboxilato



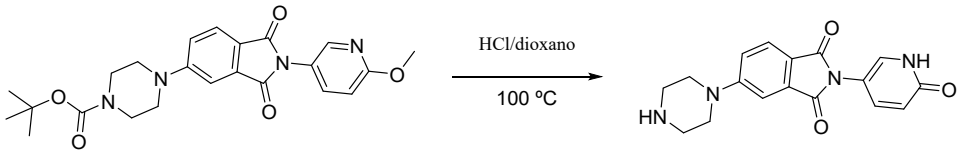
[0641] Una solución de tert-butilo piperazina-1-carboxilato (34.0 mg, 183 µmol) y 5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (50.0 mg, 183 µmol) en metilpirrolidona (1.0 mL) se cargó con N,N-diisopropiletilamina (95.5 µL, 549 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 120ºC por 2 horas. La reacción se monitoreó por LCMS, que mostró un pico principal con una consistencia de masa con el producto deseado y pico pequeño con una consistencia de masa con el material de partida. La reacción se dejó agitar a 120ºC por 16 horas adicionales. LCMS mostró un pico principal con una consistencia de masa con el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 mL), se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por

cromatografía de gel de sílice en un Teledyne Combiflash ISCO eluyendo con DCM/MeOH (gradiente 100:0 a 95:5). La fracción que contiene el producto se concentró bajo presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco, tert-butilo 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato (39.6 mg, 90.3 μmol, 49.3 % de rendimiento).

[0642] LCMS m/e+ = 439.33 $[M+H]^+$

[0643] ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 8.25 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.74, 8.80 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.45, 8.51 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 0.59, 8.80 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 - 3.66 (m, 4H), 3.42 - 3.48 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

[0644] Etapa 6: Síntesis de 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona

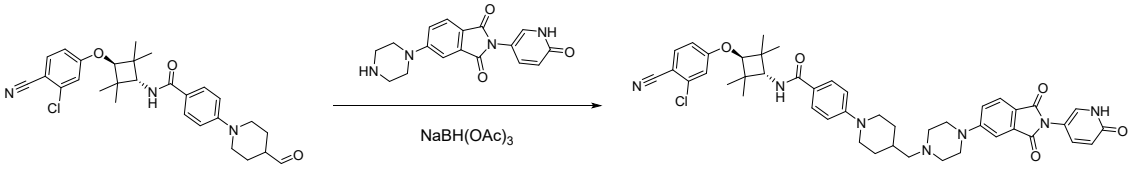


[0645] Una solución de tert-butilo 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato (39.6 mg, 90.3 μmol) en 4.0 M ácido hidroclórico en 1,4-dioxano (1.0 mL, 4.00 mmol) se agitó a 100ºC por 16 horas. La mezcla de reacción

[0646] se concentró bajo presión reducida para producir un sólido blanco, 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona hidrocloruro (32.5 mg, 90.0 μmol, 100 % de rendimiento). El material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

[0647] LCMS m/e+ = 425.22 $[M+H]^+$

[0648] Etapa 7: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida



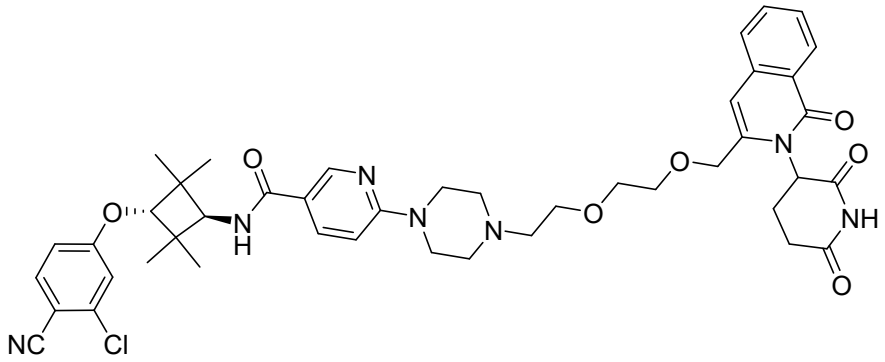
[0649] Una solución de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (44.4 mg, 90.0 μmol) y 2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona hidrocloruro (32.5 mg, 90.0 μmol) en etileno dicloruro (1.0 mL) se cargó con trietilamina (37.4 μL, 269 μmol) y sodio

triacetoxiborohidruro (57.0 mg, 269 μmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se monitoreó por LCMS, que mostró un pico con una consistencia de masa con el producto deseado y picos con masas consistentes con los materiales de partida. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 horas adicionales. LMCS mostró un pico principal con una consistencia de masa con el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO3 (1 mL) ac. y se extrajo con DCM (1 mL). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice en un Teledyne Combiflash ISCO eluyendo con DCM/MeOH (gradiente 100:0 a 90:10). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para producir el producto deseado N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida como un sólido amarillo.-mg, (30 mg, 37.3 μmol, 41.5 % de rendimiento).

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.41 Hz, 3H), 7.56 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (d, *J* =1.96 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.05, 8.71 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.35, 8.80 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* =9.78 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.52 Hz, 2H), 3.45 (br. s., 4H), 2.79 (t, *J* = 11.74 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 6.46 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.15 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)

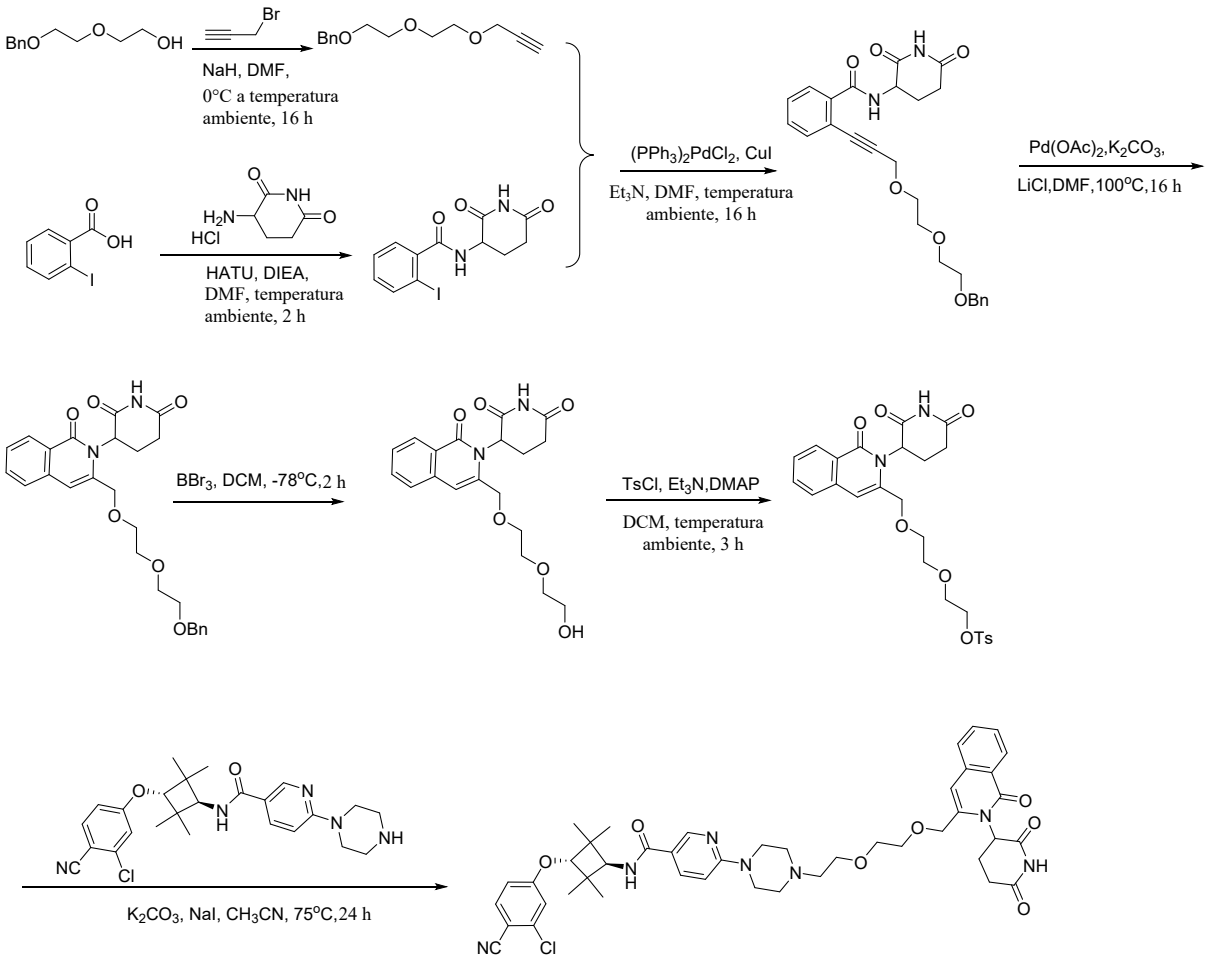
[0651] LCMS m/e+ = 802.57 [M+

[0652] **<u>Síntesis de PROTAC 46 ilustrativo</u>**



N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0653] **Esquema sintético:**



[0654] **Etapa 1: Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-yodobenzamida**

[0655] En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó ácido 2-yodobenzóico (5.0 g, 20.16 mmol, 1.00 equiv), N,N-dimetilformamida (40 mL), HATU (7.66 g, 20.15 mmol, 1.00 equiv), DIEA (7.80 g, 60.35 mmol, 3.00 equiv), después de agitar 10 minutos, se añadió 3-aminopiperidina-2,6-diona (3.30 g, 25.76 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de 500 mL de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 6.48 g (90%) de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-yodobenzamida como un sólido blancuzco.

[0656] LC-MS (ES^+): m/z 358.85 [MH^+], t_R = 0.56min, (corrida de 1.90minuto).

[0657] **Etapa 2: Síntesis de ([2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]metil)benceno**

[0658] En un frasco de fondo redondo de 250-mL de 3 cuellos purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-[2-(benciloxi)etoxi]etan-1-ol (10.0 g, 50.96 mmol, 1.00 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL). Esto se siguió por la adición de hidruro de sodio (2.4 g, 100.00 mmol, 1.20 equiv) en varios lotes a 0°C, después de agitar 30

minutos. A esto se añadió una solución de 3-bromoprop-1-ina (7.285 g, 61.24 mmol, 1.20 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 mL) en forma de gotas con agitación a 0ºC. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de 300 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (300 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Esto resultó en 9.5 g (80%) de ([2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]metil)benceno como aceite amarillo claro.

[0659] LC-MS (ES^+): m/z 234.95 [MH^+], t_R = 1.15min, (corrida de 2.00minuto).

[0660] Etapa 3: Síntesis de 2-(3-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)prop-1-ynil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida

[0661] En un frasco de fondo redondo de 25-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-yodobenzamida (1.5 g, 4.1 mmol, 1.00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 mL), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (293 mg, 0.41 mmol, 0.1 equiv), CuI (79 mg, 0.41 mmol, 0.1 equiv), trietilamina (1.69g, 16 mmol, 4.00 equiv), (2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoximetil)benceno (1.17 g, 5.0 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (300 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (7/3). Esto resultó en 1.74 g de 2-(3-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)prop-1-inil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida como aceite amarillo claro.

[0662] LC-MS (ES^+): m/z 465.10 [MH^+], t_R = 0.79min, (corrida de 1.90minuto).

[0663] Etapa 4: Síntesis de 3-[3-([2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona

[0664] En un frasco de fondo redondo de 25-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(3-[2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (1.0 g, 2.15 mmol, 1.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), $Pd(OAc)_2$ (24.0 mg, 0.11 mmol, 0.05 equiv), LiCl (90.0 mg, 2.14 mmol, 1.00 equiv), carbonato de potasio (594.0 mg, 4.30 mmol, 2.00 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 100 ℃ en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de

petróleo (7/3). Esto resultó en 465.0 mg (47%) de 3-[3-([2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona como aceite amarillo claro.

[0665] LC-MS (ES^+): m/z 465.10 [MH^+], t_R = 0.74min, (corrida de 1.90minuto).

[0666] Etapa 5: Síntesis de 3-(3-[[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]metil]-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il)piperidina-2,6-diona

[0667] En un frasco de fondo redondo de 100-mL de 3 cuellos purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[3-([2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (420.0 mg, 0.90 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (10 mL). Esto se siguió por la adición de BBr_3 (1M en DCM) (3.61 mL, 4.00 equiv) en forma de gotas con agitación a -78°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora -78 °C en un baño de nitrógeno líquido. La reacción luego se inactivó por la adición de 20 mL de bicarbonato de sodio a -78°C. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10/1). Esto resultó en 212.0 mg (63%) de 3-(3-[[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]metil]-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il)piperidina-2,6-diona como aceite amarillo claro.

[0668] LC-MS (ES^+): m/z 374.95 [MH^+], t_R = 0.41min, (corrida de 1.90minuto).

[0669] Etapa 6: Síntesis de 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etilo 4-metilbenceno-1-sulfonato

[0670] En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(3-[[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]metil]-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-il)piperidina-2,6-diona (212.0 mg, 0.57 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (10.0 mL), TsCl (215.4 mg, 1.13 mmol, 2.00 equiv), trietilamina (171.0 mg, 1.69 mmol, 3.00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (6.98 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv). La solución resultante se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (100 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (4/1). Esto resultó en 238.0 mg (80%) de 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etilo 4-metilbenceno-1-sulfonato como aceite amarillo claro.

[0671] LC-MS (ES^+): m/z 529.10 [MH^+], t_R = 0.76min, (corrida de 1.90minuto).

[0672] Etapa 7: Síntesis de 6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida

[0673] En un tubo de microondas de 20-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 6-(piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (65.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 equiv), acetonitrilo (5.0 mL), carbonato de potasio (71.3 mg, 0.52 mmol, 4.00 equiv), 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etilo 4-metilbenceno-1-sulfonato (68.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 equiv), NaI (19.38 mg, 0.13 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó por 24 horas a 75 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Luego se purificó por HPLC preparativa-columna: XBridge Shield RP18 OBD columna, 5um,19*150mm;fase móvil A:agua(10mmol/L NH_4HCO_3), fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 61% B a 70% B en 8 min; 254 nm; temperatura ambiente: 6.7 min Esto resultó en 50.0 mg (47%) de 6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida como un sólido blanco.

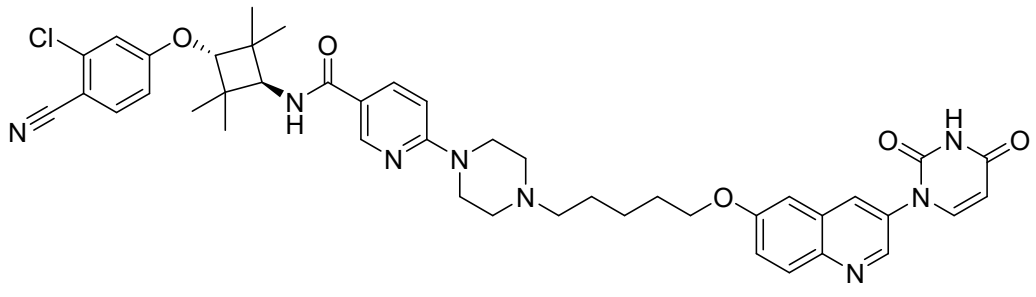
[0674] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.61-6.59 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11-6.09 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.15- 4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 10H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 7H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);

[0675] LC-MS (ES^+): m/z 824.75/826.75 [MH^+], t_R = 2.43 min, (corrida de 4.80minuto).

[0676] Fórmula Química: $C_{44}H_{50}ClN_7O7$ [823.35/825.35]

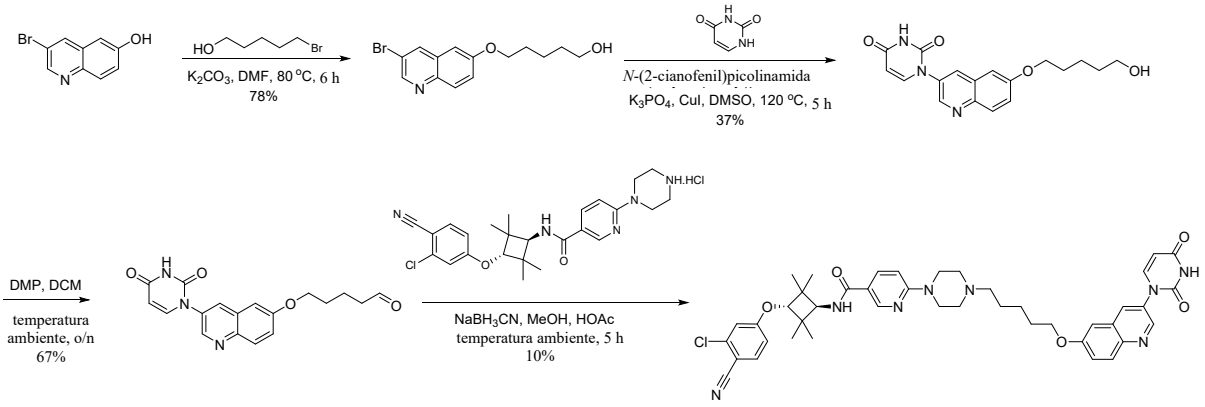
[0677] Recuento total de H de los datos de HNMR: 50

[0678] <u>Síntesis de PROTAC 47 ilustrativo</u>

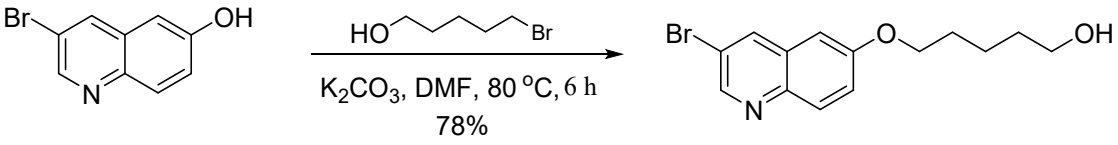


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0679] **Esquema sintético**



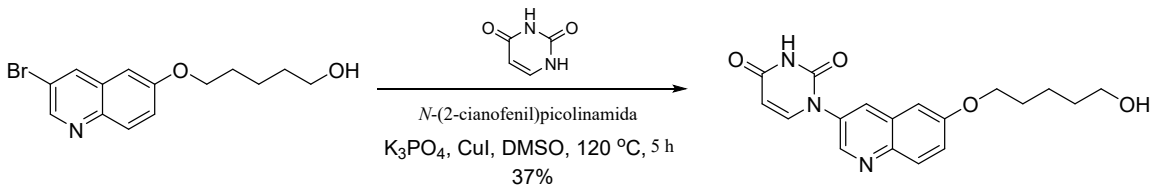
[0680] Etapa 1: Síntesis de metilo 5-(3-bromoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol



[0681] Una mezcla de 3-bromoquinolin-6-ol (700 mg, 3.1 mmol), 5-bromopentan-1-ol (518 mg, 3.1 mmol) y carbonato de potasio (856 mg, 6.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 80ºC por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar 5-(3-bromoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (750 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0682] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 91.43%, temperatura ambiente = 1.767 min; MS Calcd.: 309.04; MS Encontrado: 310.0 $[M+H]^+$.

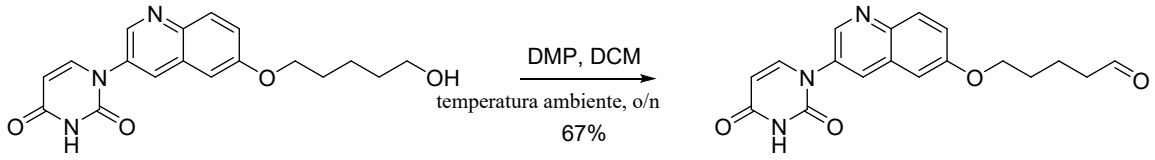
[0683] Etapa 2: Síntesis de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



[0684] Una solución de 5-(3-bromoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (496 mg, 1.6 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (538 mg, 4.8 mmol), potasio fosfato (1.0 g, 4.8 mmol), yoduro cuproso (304 mg, 1.6 mmol), *N*-(2-cianofenil)picolinamida (357 mg, 1.6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se calentó a 120 °C por 5 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (metanol/diclorometano = 1/20) para dar 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0685] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.325 min; MS Calcd.: 341.14; MS Encontrado: 342.2 $[M+H]^+$.

[0686] Etapa 3: Síntesis de 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentanal

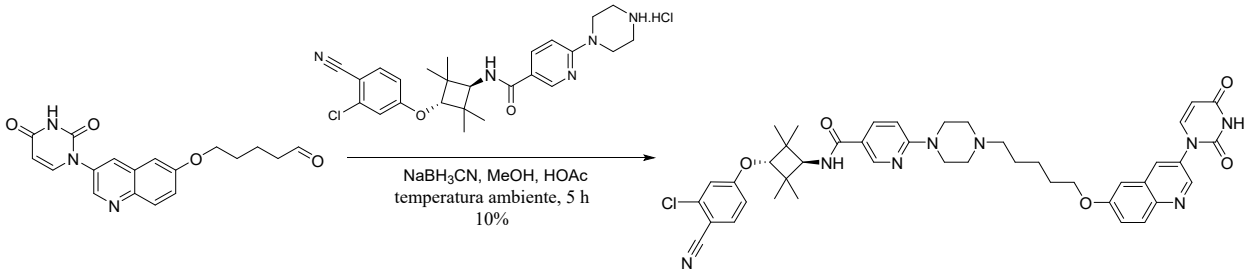


[0687] Una mezcla de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0.4 mmol) y periodinano Dess-Martin (559 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano (10 mL x 2). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 5/1) para dar 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentanal (100 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0688] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6

mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.396 min; MS Calcd.: 339.12; MS Encontrado: 340.2 $[M+H]^+$.

[0689] Etapa 4: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0690] Una mezcla de 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentanal (100 mg, 0.29 mmol), *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil) -6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro (149 mg, 0.29 mmol), sodio cianoborohidruro (36 mg, 0.58 mmol) en metanol (5 mL) y ácido acético glacial (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (23 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0691] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 94.84%, temperatura ambiente = 2.864 min; MS Calcd.: 790.34; MS Encontrado: 791.30 $[M+H]^+$.

[0692] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de

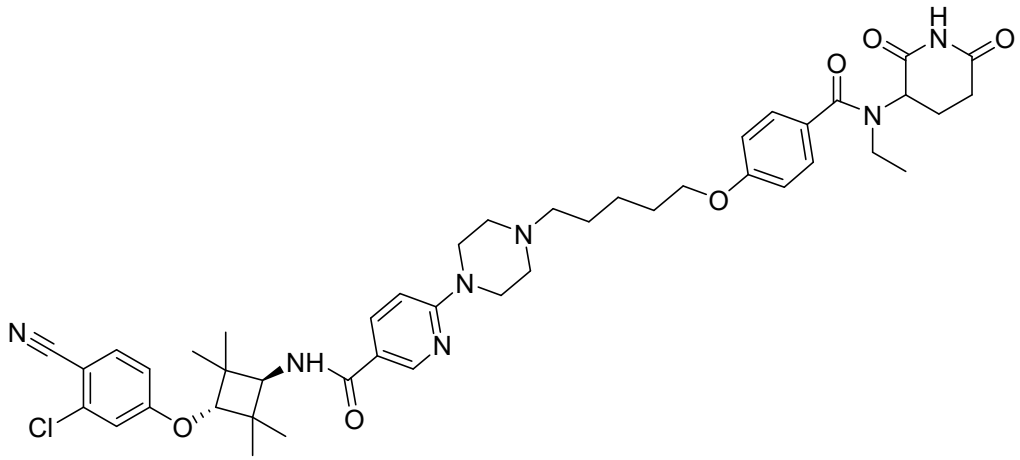
95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 95.31%, temperatura ambiente = 9.913 min.

[0693] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.58-1.66 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.56-2.58 (4H, m), 3.67-3.70 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.09-4.15 (3H, m), 5.93 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 8.05-8.07 (2H, m), 8.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, *J* = 2.4 Hz).

[0694] Fórmula Química: $C_{43}H_{47}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 791.34

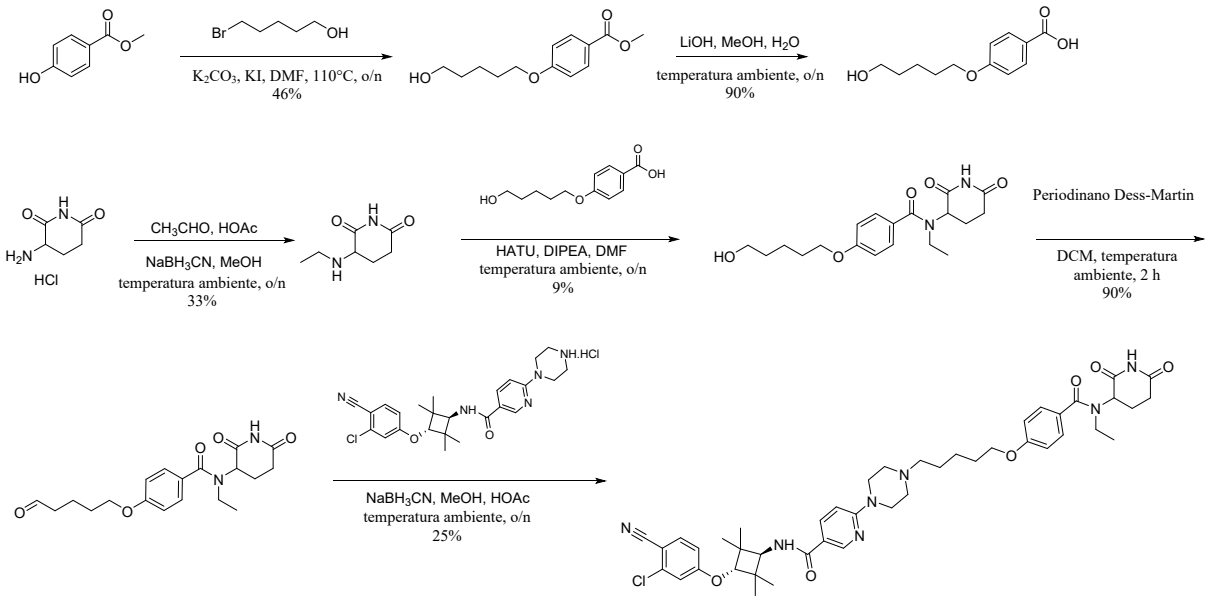
[0695] Recuento total de H de los datos de HNMR: 46.

[0696] **<u>Síntesis de PROTAC 48 ilustrativo</u>**

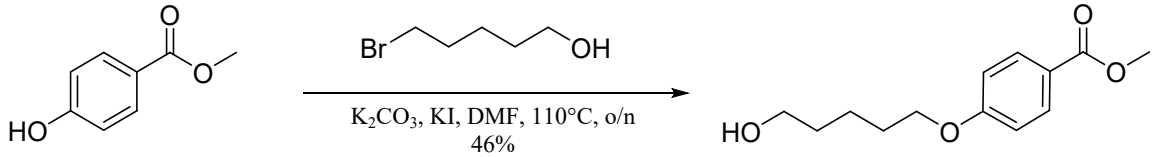


rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0697] **Esquema sintético**



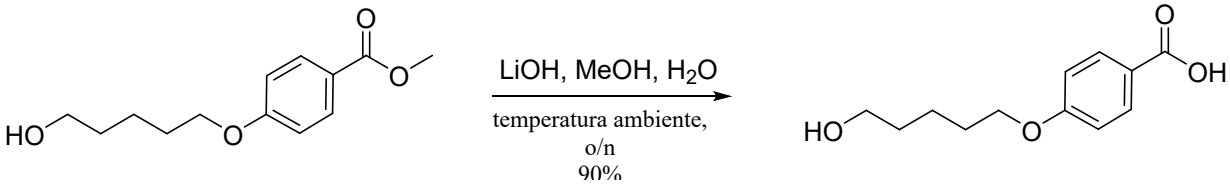
[0698] Etapa 1: Síntesis de metilo 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato



[0699] Una mezcla de metilo 4-hidroxibenzoato (3.0 g, 20 mmol), 5-bromopentan-1-ol (3.3 g, 20 mmol), carbonato de potasio (5.5 g, 40 mmol) y yoduro de potasio (0.3 g, 2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL). Se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar metilo 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato (2.2 g, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0700] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 98.48%, temperatura ambiente = 1.637 min; MS Calcd.:238.1; MS Encontrado: 239.2 $[M+H]^+$.

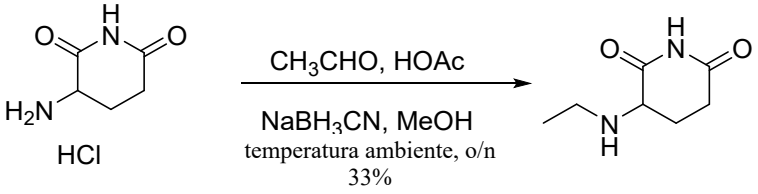
[0701] Etapa 2: Síntesis de ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzóico



[0702] Una mezcla de metilo 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato (2.2 g, 9.2 mmol), hidróxido de litio (1.6 g, 36.9 mmol) en metanol (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y agua (5 mL) se añadió. Esto se extrajo con acetato de etilo y la fase de agua se ajustó el pH = 5-6 con 1N hidrocloruro acuoso. El filtrado y el sólido se recogió, que se secó al vacío para producir ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzóico (1.9 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0703] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.073 min; MS Calcd.: 224.1; MS Encontrado: 225.3 $[M+H]^+$.

[0704] Etapa 3: Síntesis de 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona

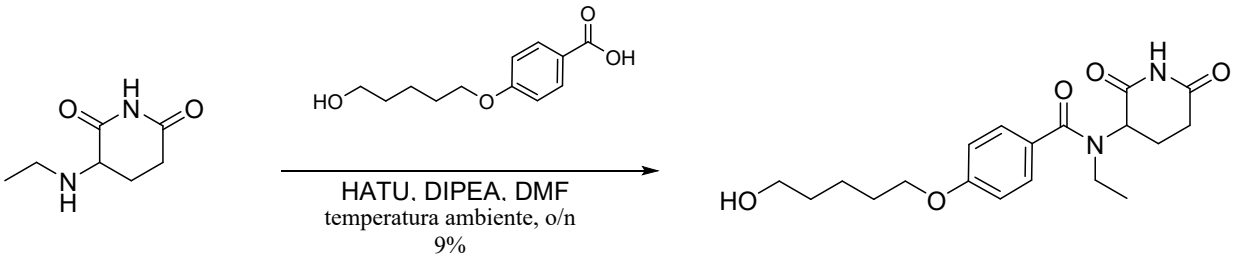


[0705] Una mezcla de 3-aminopiperidina-2,6-diona hidrocloruro (3.8 g, 23 mmol), acetaldehído (1.0 g, 23 mmol), sodio cianoborohidruro (4.3 g, 69 mmol) en metanol (30 mL) y ácido acético glacial (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10/1) para dar 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona (3.0 g, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0706] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7

min). Rt = 0.737 min; MS Calcd.: 156.1; MS Encontrado: 157.2 $[M+H]^+$.

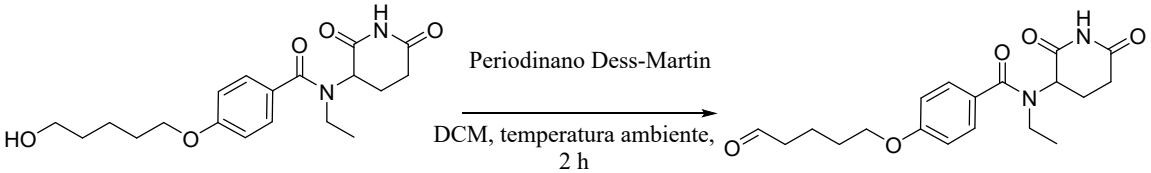
[0707] Etapa 4: Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida



[0708] Una mezcla de 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona (500 mg, 3.2 mmol), ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzóico (3.3 g, 20 mmol), etildiisopropilamina (826 mg, 6.4 mmol) y 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (1.8 g, 4.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 mL). Se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10/1) para dar N-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida (108 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0709] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.377 min; MS Calcd.: 362.2; MS Encontrado: 363.2 $[M+H]^+$.

[0710] Etapa 5: Síntesis de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi) benzamida

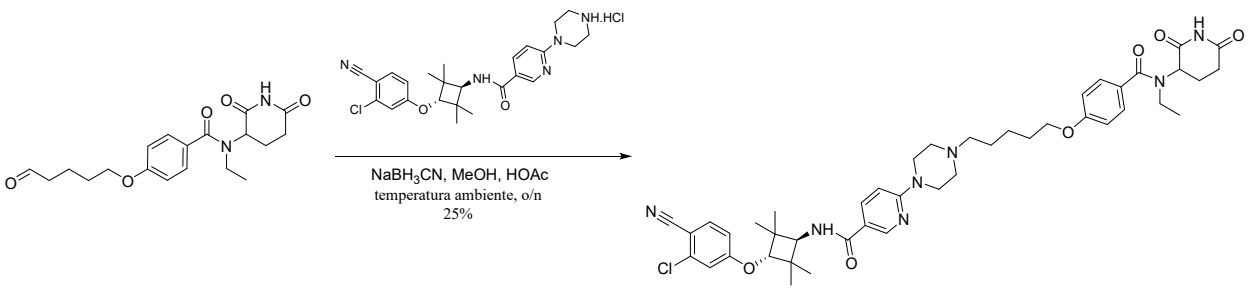


[0711] Una mezcla de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida (108 mg, 0.3 mmol) y periodinano Dess-Martin (254 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con diclorometano (10 mL x 2). El filtrado se concentró y

el residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 5/1) para dar *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi)benzamida (97 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0712] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.465 min; MS Calcd.: 360.2; MS Encontrado: 361.2 $[M+H]^+$.

[0713] Etapa 6: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0714] Una mezcla de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi)benzamida (97 mg, 0.27 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil) -6-(piperazin-1-il)nicotinamida hidrocloruro (136 mg, 0.27 mmol), sodio cianoborohidruro (34 mg, 0.54 mmol) en metanol (5 mL) y ácido acético glacial (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para dar el residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (55 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

[0715] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7

min). La pureza es de 98.20%, temperatura ambiente = 2.918 min; MS Calcd.: 811.38; MS Encontrado: 812.30 $[M+H]^+$.

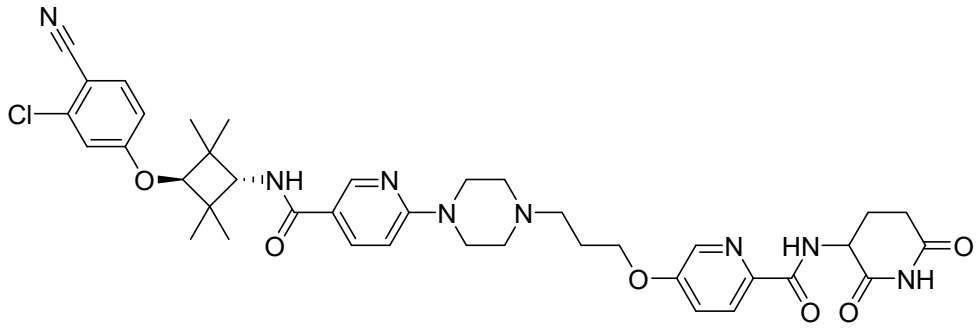
[0716] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 99.92%, temperatura ambiente = 10.259 min.

[0717] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.10-1.13 (9H, m), 1.21 (6H, s), 1.44-1.53 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.42-2.45 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.00-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 10.78 (1H, s).

[0718] Fórmula Química: $C_{44}H_{54}ClN_7O_6$, Peso Molecular: 812.40

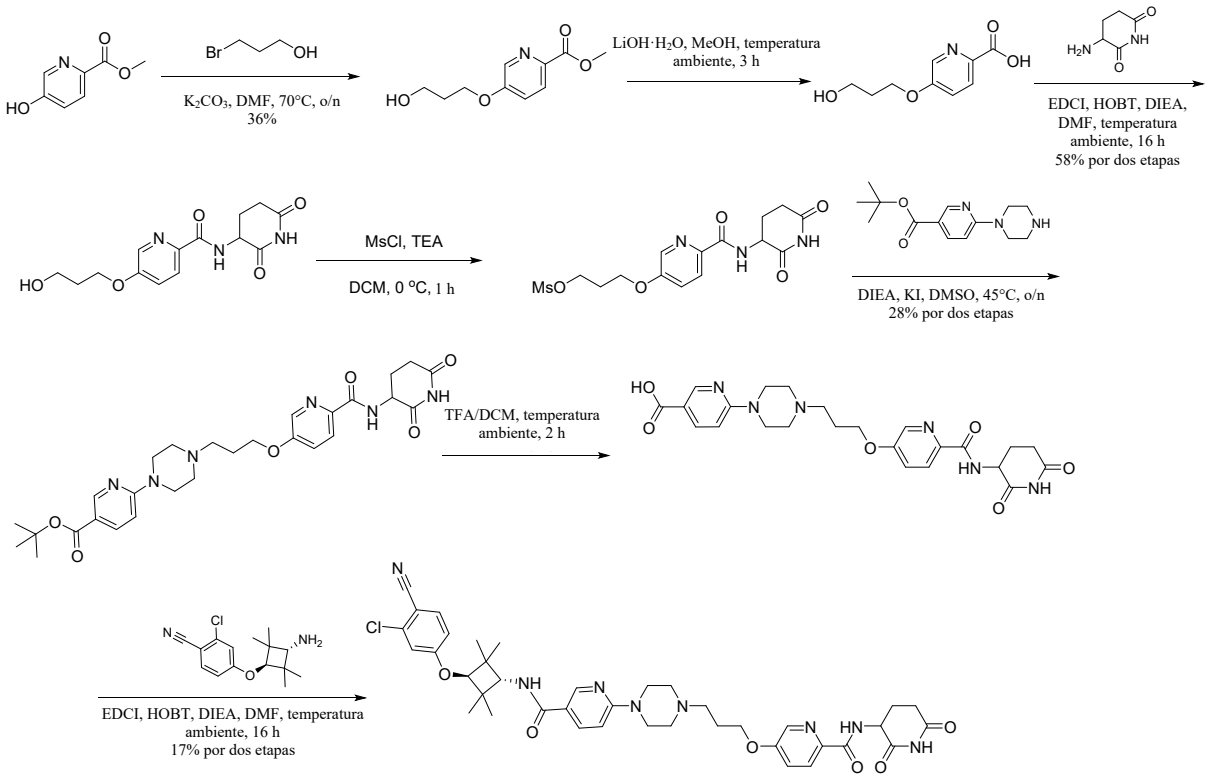
[0719] Recuento total de H de los datos de HNMR: 54.

[0720] **<u>Síntesis de PROTAC 50 ilustrativo</u>**

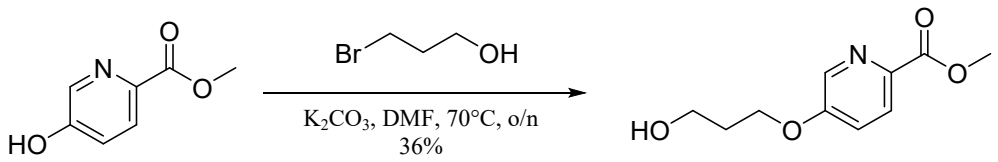


5-(3-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida

[0721] **Esquema sintético**



[0722] Etapa 1: Síntesis de metilo 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato



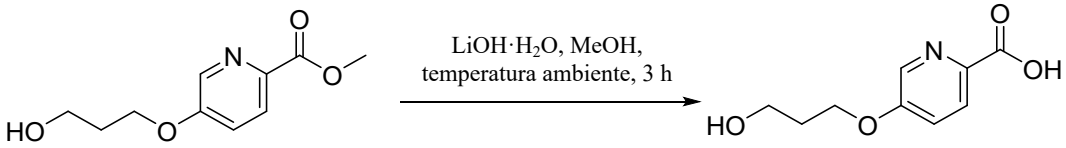
[0723] A una solución de metilo 5-hidroxipicolinato (5.0 g, 32.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60.0 mL) se añadió 3-bromopropan-1-ol (5.45 g, 39.2 mmol), carbonato de potasio (9.03 g, 65.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante toda la noche. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (diclorometano/metanol=20:1) para dar metilo 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato (2.5 g, 36%) como un sólido amarillo pálido.

[0724] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.90 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.57 (2H, q, *J* = 5.9 Hz), 3.84 (3H, s), 4.20 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.62 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

[0725] Fórmula Química: $C_{10}H_{13}NO_4$, Peso Molecular: 211.21

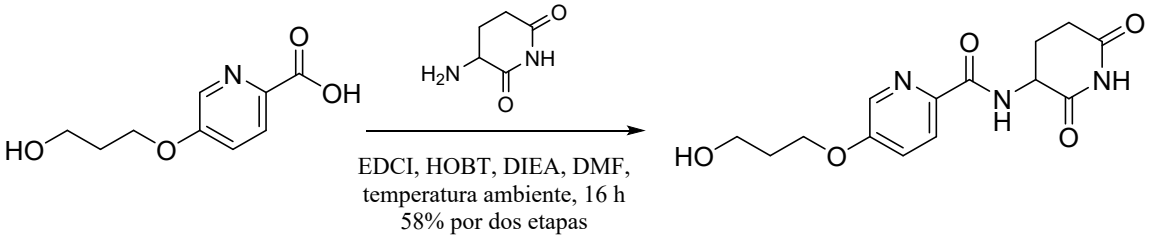
[0726] Recuento total de H de los datos de HNMR: 13.

[0727] Etapa 2: Síntesis de **ácido**5-(3-hidroxipropoxi)picolínico



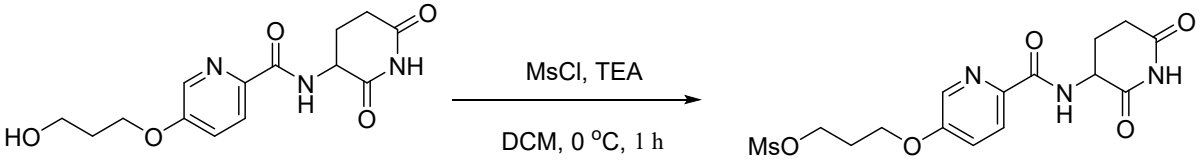
[0728] A una solución de metilo 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato (2.5 g, 11.8 mmol) en metanol (50 mL) se añadió hidróxido de litio (1.49 g, 35.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se eliminó y se añadió ácido hidroclórico ac. (0.5 M) se ajustó a PH=2~3. El agua se eliminó al *vacío* y el residuo se lavó con diclorometano/metanol (10:1), se filtró y se concentró *al vacío* para dar ácido 5-(3-hidroxipropoxi)picolínico crudo como un sólido amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0729] Etapa 3: Síntesis de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida



[0730] Ácido 5-(3-hidroxipropoxi)picolínico (crudo, 11.8 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida hidrocloruro (EDCI) (3.39 g, 17.7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (2.40 g, 17.7 mmol) y etildiisopropilamina (4.58 g, 35.4 mmol) en *N*, *N*-dimetilformamida (DMF) (30 mL) se agitó por 30 minutos, y luego 3-aminopiperidina-2,6-diona (2.14 g, 13.0 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se añadió agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 4), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por gel de sílice (diclorometano/ metanol=20:1) para dar *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida (2.1 g, 58% por dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

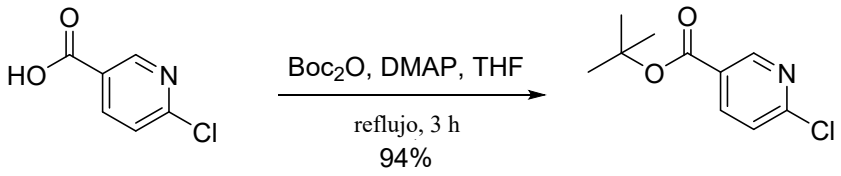
[0731] Etapa 4: Síntesis de 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propilo metanosulfonato



[0732] A una solución de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida (500 mg, 1.63 mmol) en diclorometano (50.0 mL) se añadió trietilamina (329 mg, 3.25

mmol) y cloruro de metanosulfonilo (224 mg, 1.95 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. Luego se añadió agua (20.0 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3), se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío* para dar crudo 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propilo metanosulfonato como un aceite amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0733] Etapa 5: Síntesis de tert-butilo 6-cloronicotinato



[0734] Una solución de ácido 6-cloronicotínico (31.6 g, 200 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.4 g, 20 mmol) en THF (250 mL) se sometió a reflujo por 3 horas. Luego di-tert-butilo dicarbonato (65.0 g, 300 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 0~1/10) para dar tert-butilo 6-cloronicotinato (40 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.

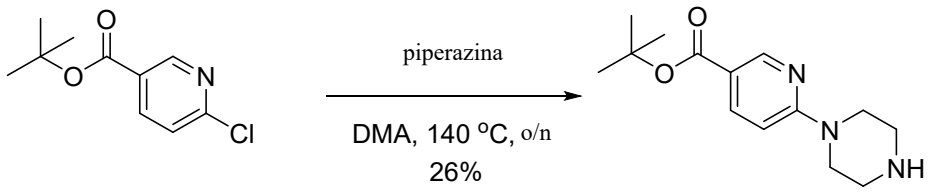
[0735] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 100%, temperatura ambiente = 1.984 min; MS Calcd.: 213.06; MS Encontrado: 214.2 $[M+H]^+$.

[0736] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56 (9H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0737] Fórmula Química: $C_{10}H_{12}ClNO_2$, Peso Molecular: 213.66

[0738] Recuento total de H de los datos de HNMR: 12.

[0739] Etapa 6: Síntesis de tert-butilo 6-(piperazin-1-il)nicotinato



[0740] Una mezcla de tert-butilo 6-cloronicotinato (20.0 g, 94 mmol) y piperazina (8.9 g, 103 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (100 mL) se agitó a 140 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió solución de carbonato de potasio saturado acuoso (200 mL) en forma de porciones. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (600 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 mL x 4) y salmuera (600 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (dicloruro/metanol = 10/1) para dar tert-butilo 6-(piperazin-1-il)nicotinato (6.5 g, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0741] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 100%, temperatura ambiente = 2.068 min; MS Calcd.: 263.16; MS Encontrado: 264.3 $[M+H]^+$.

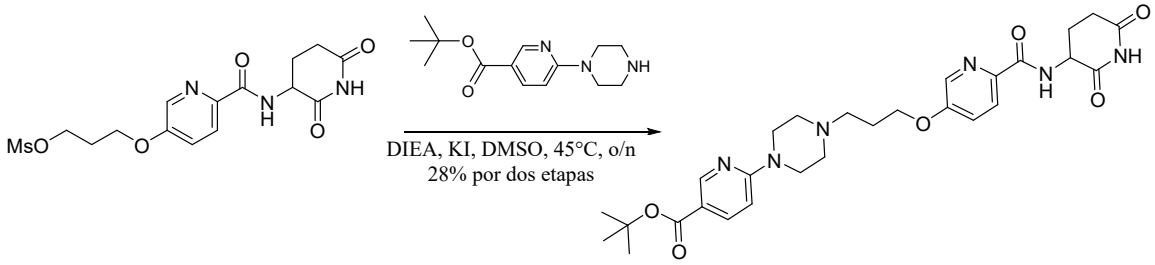
[0742] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 97.11%, temperatura ambiente = 7.311 min.

[0743] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (9H, s), 2.75 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.30 (1H, brs), 3.54 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0744] Fórmula Química: $C_{14}H_{21}N_3O_2$, Peso Molecular: 263.34

[0745] Recuento total de H de los datos de HNMR: 21.

[0746] Etapa 7: Síntesis de tert-butilo 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato



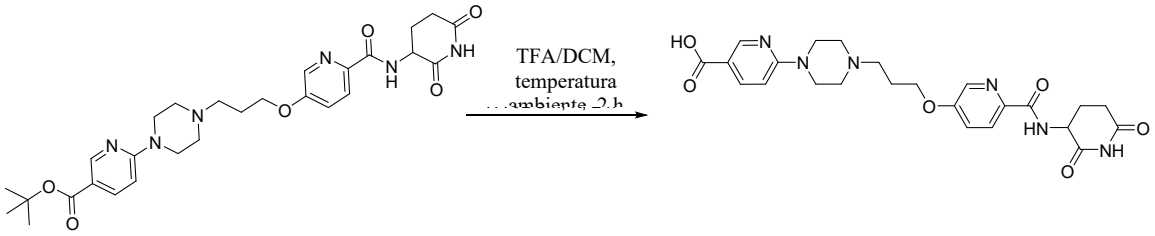
[0747] A una solución de 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propilo metanosulfonato (crudo, 1.63 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5.0 mL) se añadió tert-butilo 6-(piperazin-1-il)nicotinato (472 mg, 1.79 mmol), etildiisopropilamina (632 mg, 4.89 mmol) y yoduro de potasio (27.1 mg, 0.163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante toda la noche. Luego agua (20 mL) se añadió y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3), se lavó con salmuera (5 mL x 4). 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 (diclorometano/metanol=10:1) para dar tert-butilo 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato (250 mg, 28% por dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

[0748] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (9H, s), 1.70-1.72 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.64 (6H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.69 (4H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.76-4.82 (1H, m), 6.58 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 3.2 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.25 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.76 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

[0749] Fórmula Química: $C_{28}H_{36}N_6O_6$, Peso molecular: 552.62

[0750] Recuento total de H de los datos de HNMR: 36.

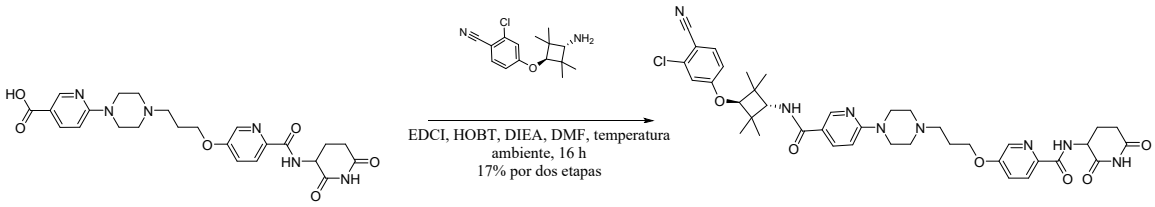
[0751] Etapa 8: Síntesis de ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico



[0752] A una solución de tert-butilo 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato (250 mg, 0.452 mmol) en diclorometano (3.0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego el solvente se eliminó *al vacío* para dar ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico (crudo) como un

aceite amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0753] Etapa 9: Síntesis de 5-(3-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida



[0754] A una solución de ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico (crudo, 0.452 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (EDCI) (130 mg, 0.678 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (91.9 mg, 0.678 mmol) y etildiisopropilamina (175 mg, 1.36 mmol) en *N*, *N*-dimetilformamida (DMF) (15 mL) se agitó por 30 minutos, y luego se añadió 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (139 mg, 0.497 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se añadió agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL x 4), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/ metanol=10:1) y HPLC preparativa para dar 5-(3-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida (57.7 mg, 17% por dos etapas) como un sólido blanco.

[0755] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.). La pureza es de 94.69%, temperatura ambiente =2.803 min; MS Calcd.: 756.3; MS Encontrado: 757.3 $[M+H]^+$.

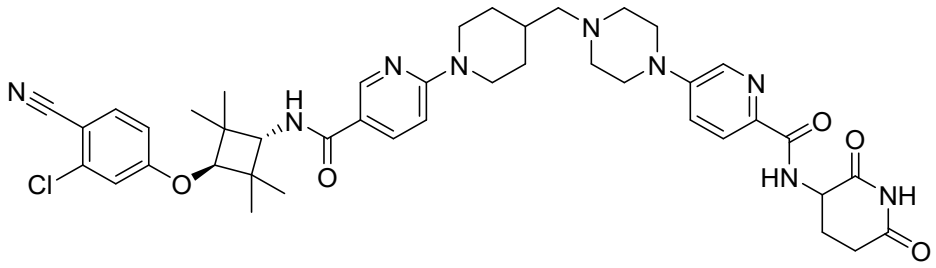
[0756] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 85.08%, temperatura ambiente = 9.741 min.

[0757] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.94-2.01 (3H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.49-2.50 (6H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.99 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.61 (4H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.31 (1H, s), 4.74-4.80 (1H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 10.87 (1H, s).

[0758] Fórmula Química: $C_{39}H_{45}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 757.28

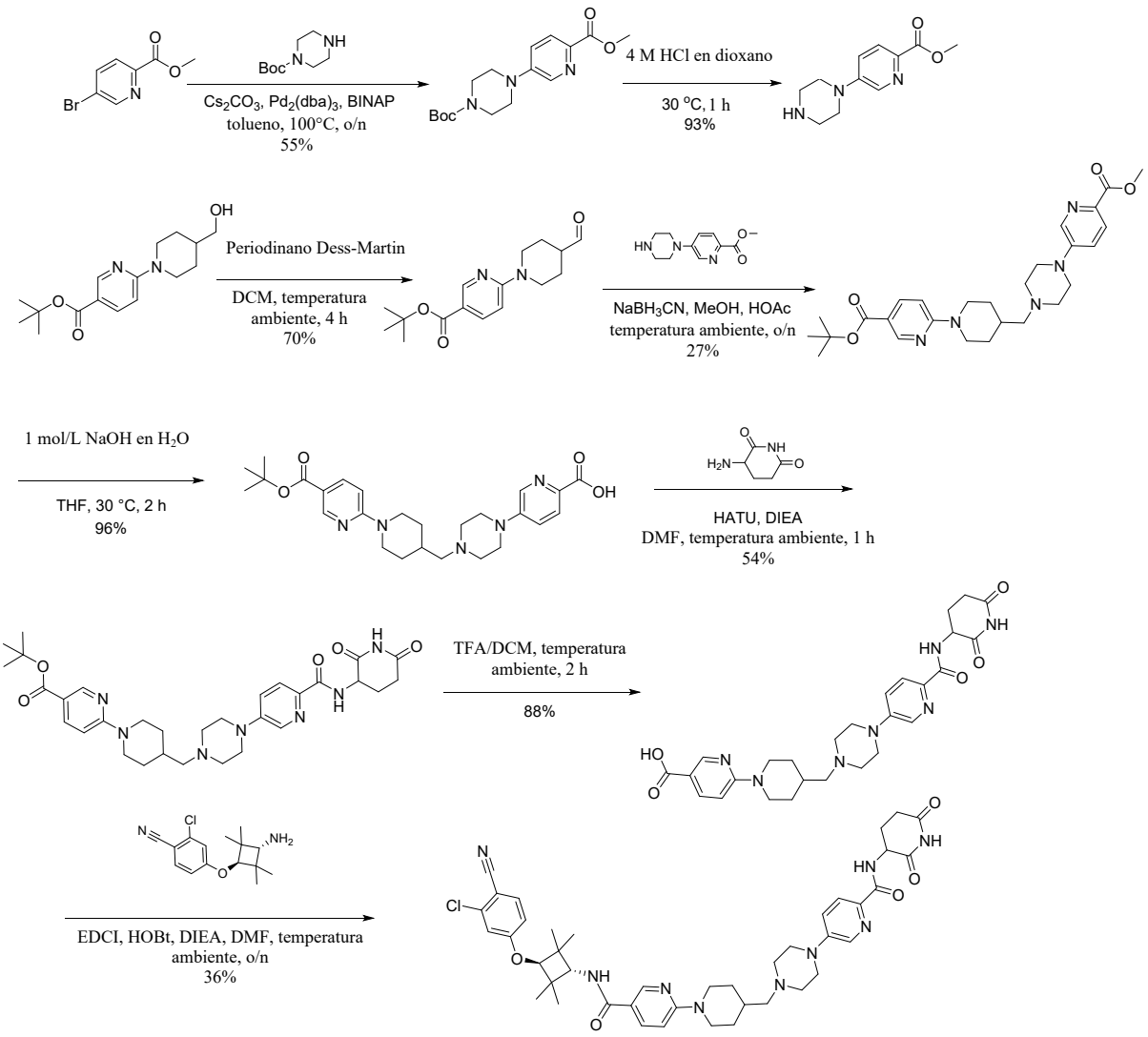
[0759] Recuento total de H de los datos de HNMR: 45.

[0760] **<u>Síntesis de PROTAC 53 ilustrativo</u>**

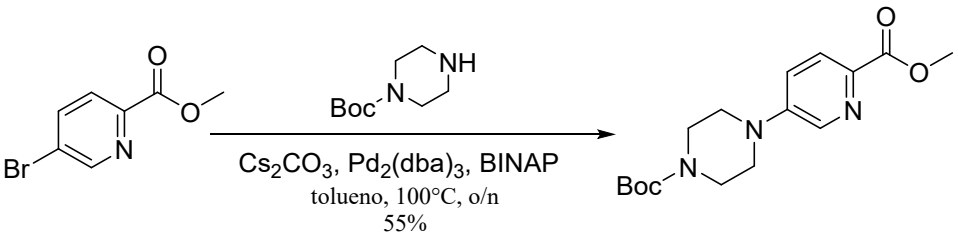


5-(4-((1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida

[0761] **Esquema sintético:**



[0762] **Etapa 1:** Síntesis de tert-butilo 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato



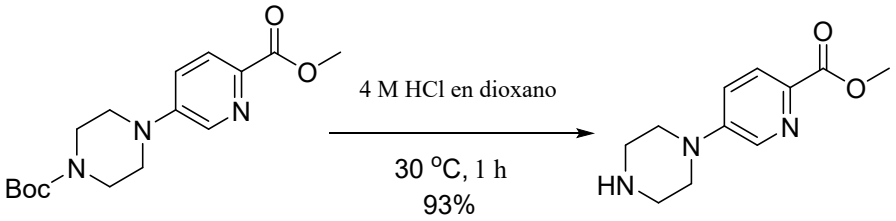
[0763] A una solución de metilo 5-bromopicolinato (14.8 g, 68.5 mmol) y tert-butilo piperazina-1-carboxilato (15.3 g, 82.2 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió carbonato de cesio (55.8 g, 171.3 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (3.15 g, 3.44 mmol) y (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (4.62 g, 7.42 mmol), luego se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después del enfriamiento, se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron

al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar tert-butilo 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (12.0 g, 55% de rendimiento) como un sólido marrón.

[0764] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 1.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min). La pureza es de 82.48%, temperatura ambiente = 0.991 min; MS Calcd.: 321.17; MS Encontrado: 322.2 $[M+H]^+$.

[0765] Fórmula Química: $C_{16}H_{23}N_3O_4$, Peso Molecular: 321.37.

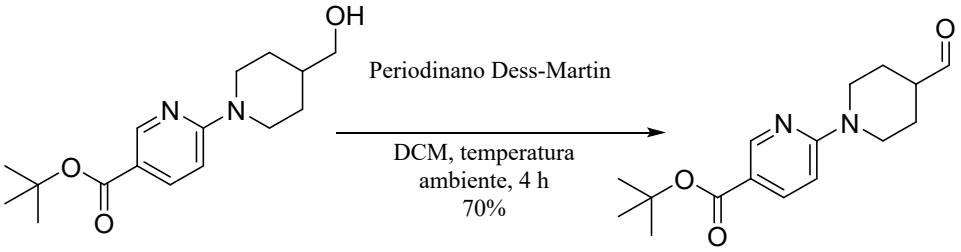
[0766] Etapa 2: Síntesis de metilo 5-(piperazin-1-il)picolinato



[0767] Una mezcla de tert-butilo 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato (12.0 g, 37.4 mmol) en una solución de HCl gas en 1,4-dioxano (100 mL, 4.0 M) se agitó a 30 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar metilo 5-(piperazin-1-il)picolinato (7.6 g, 93% de rendimiento) como un sólido marrón.

[0768] Fórmula Química: $C_{11}H_{15}N_3O_2$, Peso Molecular: 221.26.

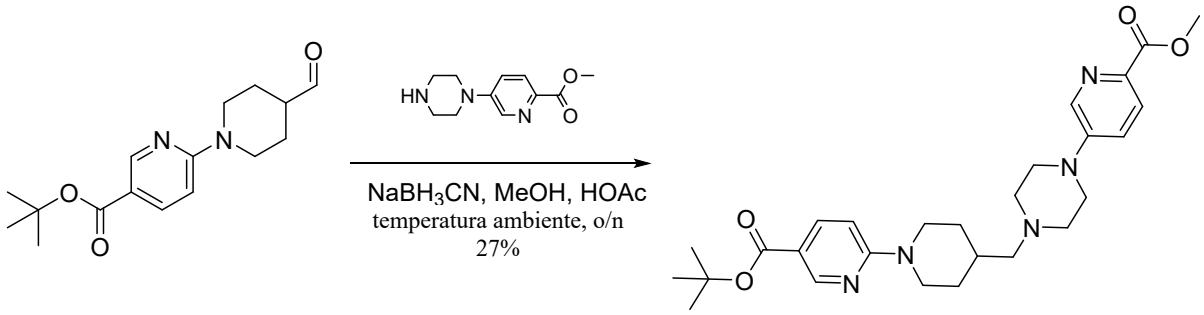
[0769] Etapa 3: Síntesis de tert-butilo 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato



[0770] Una mezcla de tert-butilo 6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)nicotinato (5.0 g, 17.1 mmol) y periodinano Dess-Martin (21.8 g, 51.4 mmol) en DCM (200 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* dio tert-butilo 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato (3.5 g, 70% de rendimiento) como un gel amarillo.

[0771] Fórmula Química: $C_{16}H_{22}N_2O_3$, Peso Molecular: 290.36

[0772] Etapa 4: Síntesis de metilo 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato

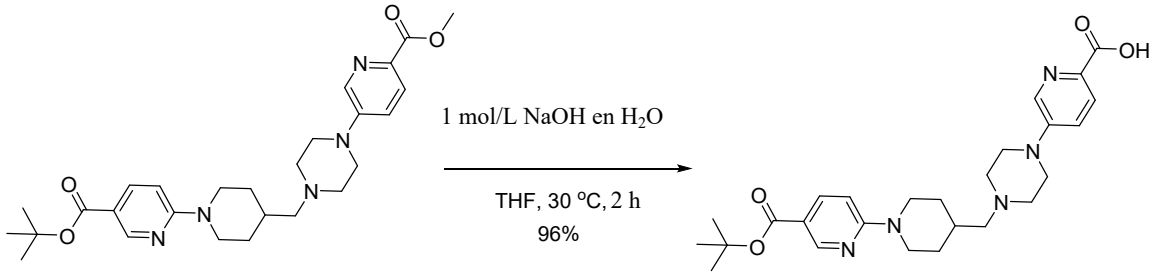


[0773] A una solución de tert-butilo 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato (3.5 g, 12.1 mmol) y metilo 5-(piperazin-1-il)picolinato (2.67 g, 12.1 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió $NaBH_3CN$ (1.52 g, 18.0 mmol) y AcOH (2 mL), luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar metilo 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato (1.6 g, 27% de rendimiento) como un sólido marrón.

[0774] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.987 min; MS Calcd.: 495.28 MS Encontrado: 496.3 $[M+H]^+$.

[0775] Fórmula Química: $C_{27}H_{37}N_5O_4$, Peso molecular: 495.61.

[0776] Etapa 5: Síntesis de ácido 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico



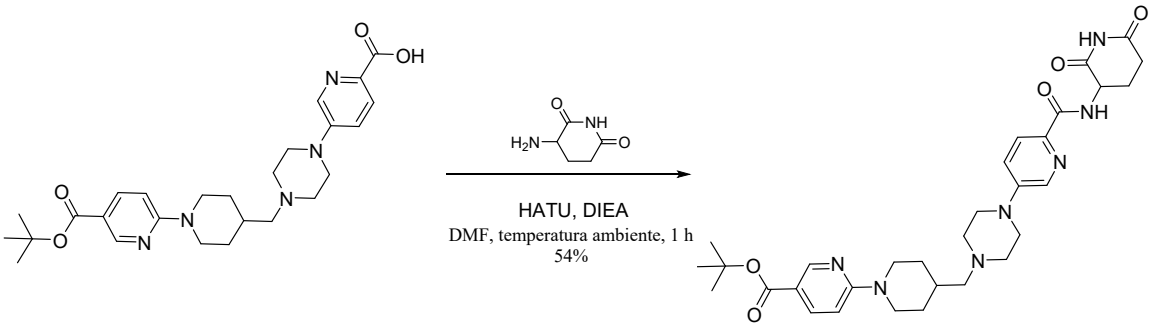
[0777] A una solución de metilo 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato (1.6 g, 2.35 mmol) en THF (60 mL) se añadió 1 mol/L NaOH acuoso (30 mL), luego se agitó a 30 °C por 2 horas. Esta se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar ácido 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico (1.5 g, 96% de rendimiento) como un sólido marrón.

[0778] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.557 min; MS Calcd.: 481.27, MS Encontrado: 482.3 $[M+H]^+$.

[0779] Fórmula Química: $C_{26}H_{35}N_5O_4$, Peso molecular: 481.59.

[0780] Etapa 6: Síntesis de tert-butilo 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato

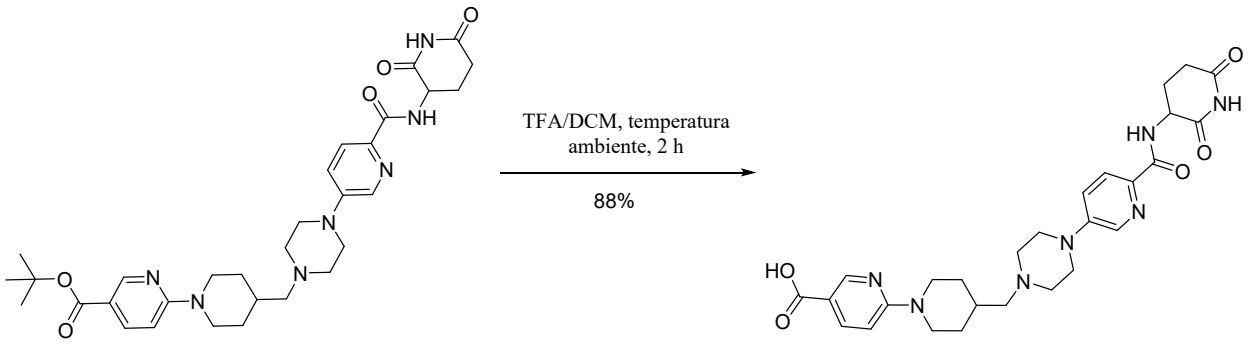


[0781] Una mezcla de ácido 5-(4-((1-(5-(tert-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico (1.5 g, 3.1 mmol), 3-aminopiperidina-2,6-diona (0.56 g, 3.4 mmol), HATU (1.77 g, 4.65 mmol) y DIEA (0.8 g, 6.2 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar tert-butilo 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato (1.0 g, 54% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0782] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.879 min; MS Calcd.: 591.32; MS Encontrado: 592.3 $[M+H]^+$.

[0783] Fórmula Química: $C_{31}H_{41}N_7O_5$, Peso Molecular: 591.70.

[0784] Etapa 7: Síntesis de ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico

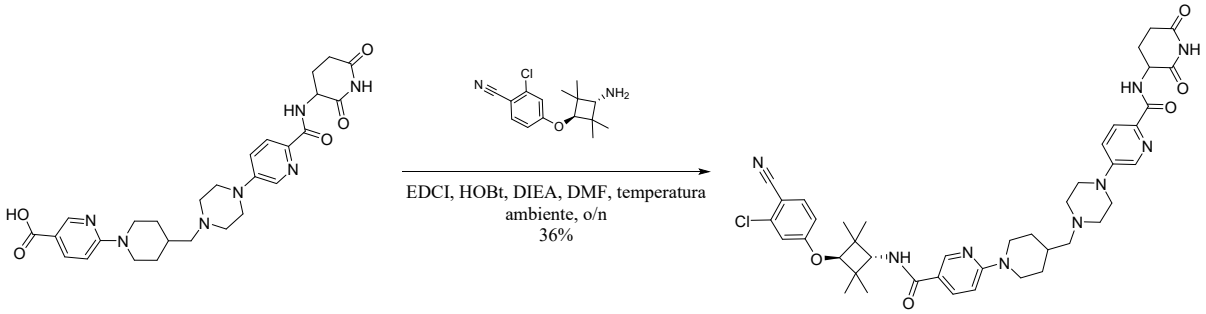


[0785] A una solución de tert-butilo 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato (500 mg, 0.85 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5 mL), luego se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico (400 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0786] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.215 min; MS Calcd.: 535.25; MS Encontrado: 536.3 $[M+H]^+$.

[0787] Fórmula Química: $C_{27}H_{33}N_7O_5$, Peso Molecular: 535.59.

[0788] Etapa 8: Síntesis de 5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida



[0789] Una mezcla de ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico (400 mg, 0.75 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (207.7 mg, 0.75 mmol), EDCI (158.4 mg,

0.825 mmol), HOBt (153 mg, 1.125 mmol) y DIEA (290.25 mg, 2.25 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (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 *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida (215 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0790] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 90.80%, temperatura ambiente = 3.023 min; MS Calcd.: 795.36; MS Encontrado: 796.3 $[M+H]^+$.

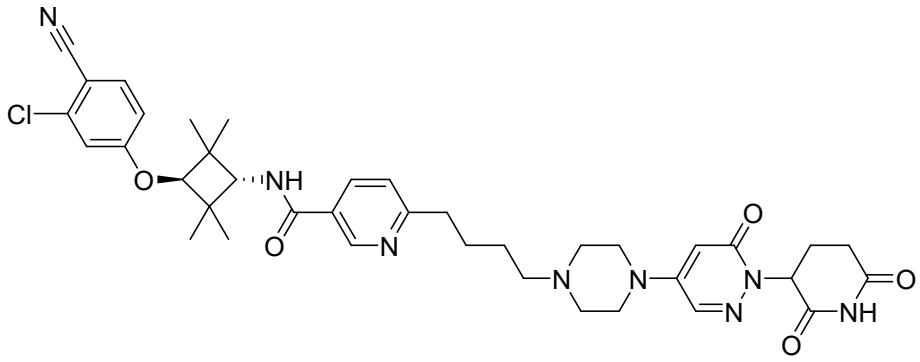
[0791] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 90.34 %, temperatura ambiente = 10.276 min.

[0792] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76-0.81 (1H, m), 1.15-1.21 (16H, m), 1.80-2.23 (5H, m), 2.53-2.59 (4H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.29 (3H, brs), 3.97 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.69-4.75 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0793] Fórmula Química: $C_{42}H_{50}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 796.36.

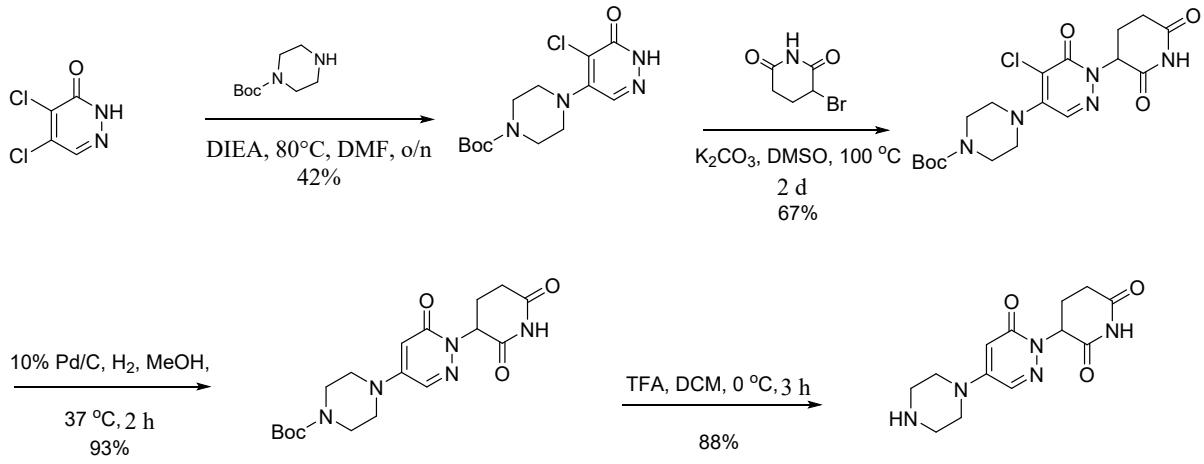
[0794] Recuento total de H de los datos de HNMR: 50.

[0795] **<u>Síntesis de PROTAC 61 ilustrativo</u>**

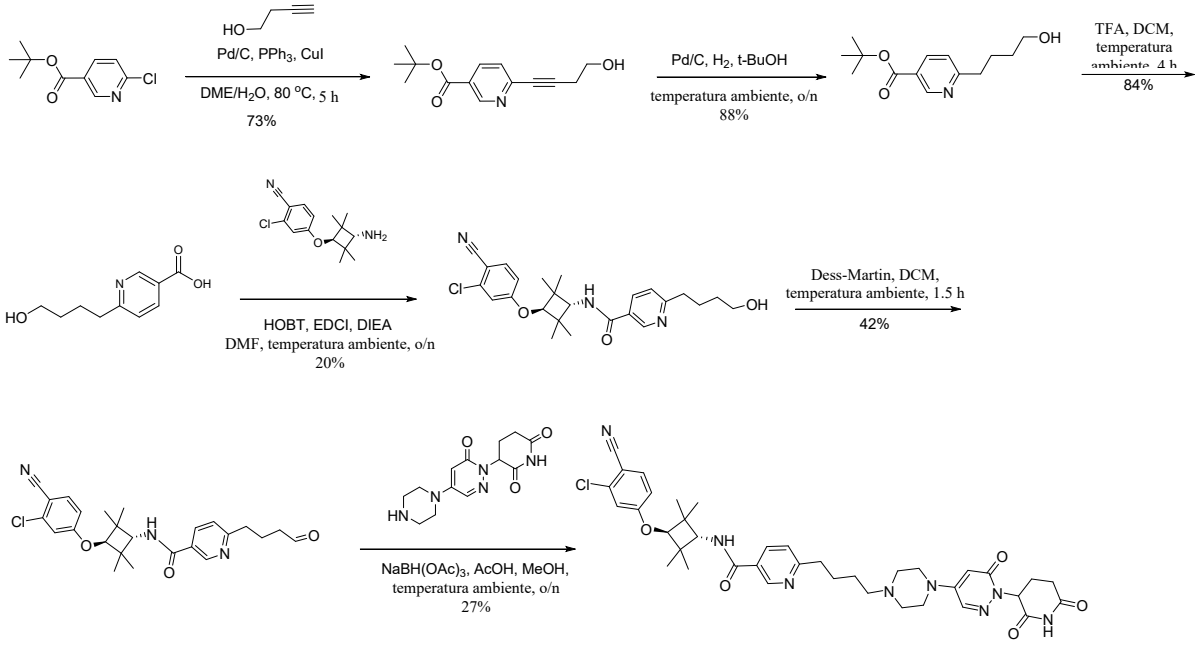


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida

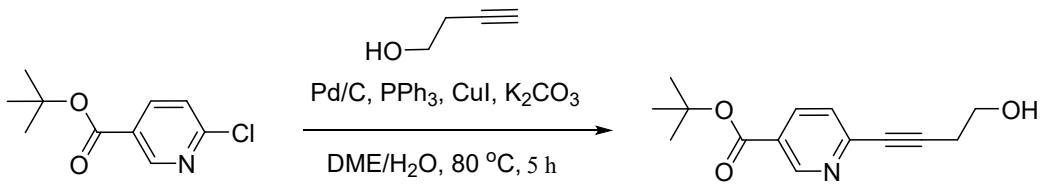
[0796] **Esquema Sintético parte 1**



[0797] **Esquema Sintético parte 2**

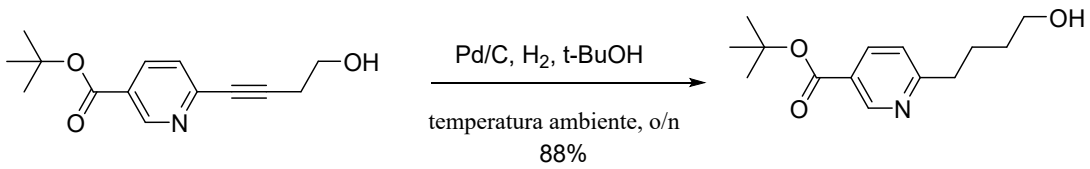


[0798] Etapa 1: Síntesis de tert-butil 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato



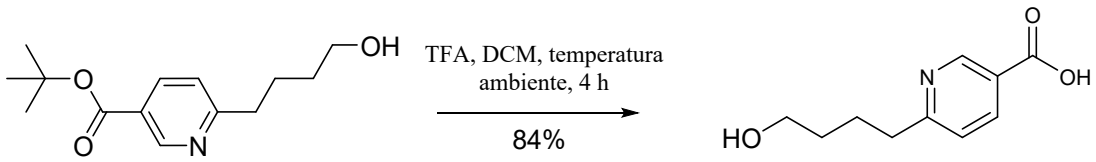
[0799] tert-butil 6-cloronicotinato (2.0 g, 9.39 mmol) se disolvió en dimetoxietano (50 mL) y se añadió en sucesión con agua (30 mL), carbonato de potasio (5.18 g, 37.6 mmol), yoduro de cobre(I) (0.1 g, 0.5 mmol), trifenilfosfina (0.26 g, 1 mmol) y 10 porciento (p/p) paladio en carbono (0.3 g). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió con 2-metil-3-butin-2-ol (5 mL, 50 mmol), se calentó a 80° C por 5 horas, luego se enfrió, se filtró a través de Celite, se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se evaporó al vacío. La reacción resultante cruda se purificó por cromatografía de columna y cromatografía rápida de gel de sílice para dar tert-butilo 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato (1.7 g, 73%) como un aceite incoloro.

[0800] Etapa 2: Síntesis de tert-butilo 6-(4-hidroxibutil)nicotinato



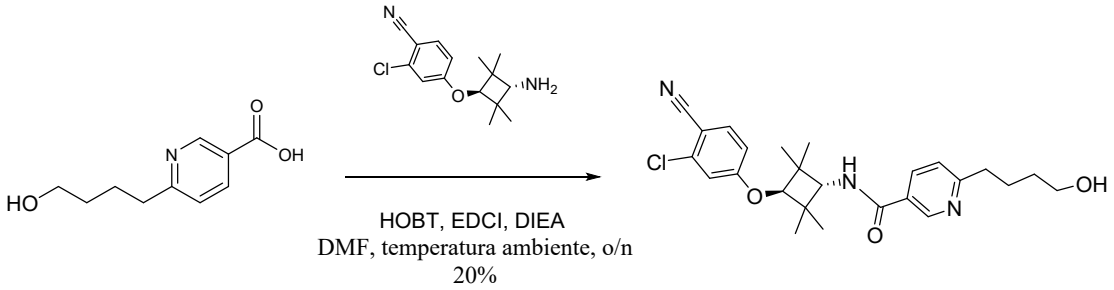
[0801] Una solución de tert-butilo 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato（500 mg，2.0 mmol), Pd/C(50 mg) en tert-butanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno(g). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar el paladio. El solvente se evaporó al vacío para dar tert-butilo 6-(4-hidroxibutil)nicotinato (450 mg, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0802] Etapa 3: Síntesis de ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico



[0803] A una solución de 6-(4-hidroxibutil)nicotinato (200 mg, 0.79 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió TFA (5 mL), luego se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Esta se concentró *al vacío* para dar crudo ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico (130 mg, 84% de rendimiento) como aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0804] Etapa 4: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-hidroxibutil)nicotinamida

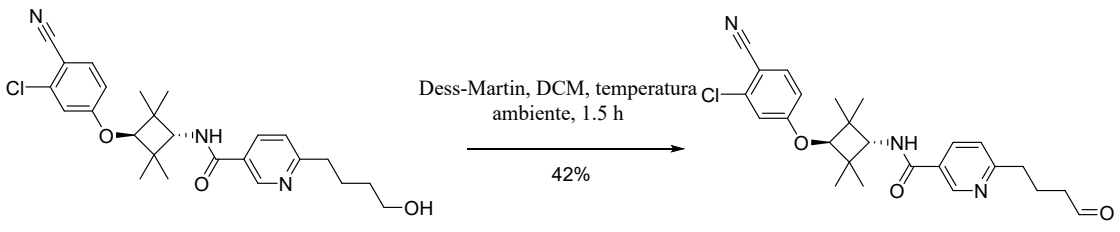


[0805] A una solución de ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico (570 mg, crudo, 2.9mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (400 mg, 1.4 mmol), EDCI (472 mg, 2.4 mmol) y HOBt (332 mg, 2.4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (800 mg, 6.2 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente por dos días. Esta se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con agua (40 mL x 3) y salmuera (40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-hidroxibutil)nicotinamida (262 mg, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0806] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 6 mm x 5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90%[(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua /CH_3CN=900/100 (v/v)] y 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 2.4 min, finalmente cambió a 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). Rt = 1.832 min; MS Calcd.: 455.98 MS Encontrado: 456.2$[M+H]^+$.

[0807] Fórmula Química: $C_{25}H_{30}ClN_3O_3$, Peso Molecular: 455.98

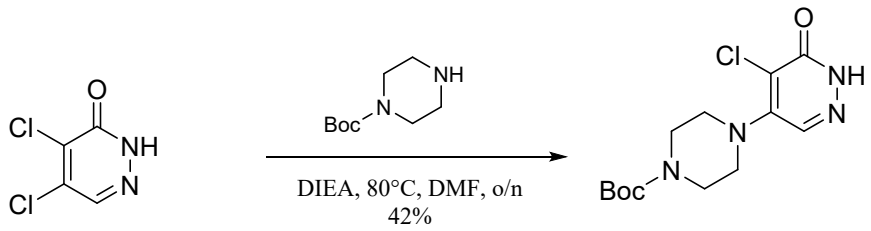
[0808] Etapa 5: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida



[0809] Una mezcla de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(5-hidroxipentiloxi) picolinamida (240 mg, 0.53 mmol) y periodinano Dess-Martin (269 mg, 0.64mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con diclorometano (10 mL x 3). El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=100/5) para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida (100 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0810] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua /CH_3CN=900/100 (v/v)] y 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 2.4 min, finalmente cambió a 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 52.80, temperatura ambiente = 1.977 min; MS Calcd.:453.96; MS Encontrado:454.2 $[M+H]^+$.

[0811] Etapa 6: Síntesis de tert-butilo 4-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato



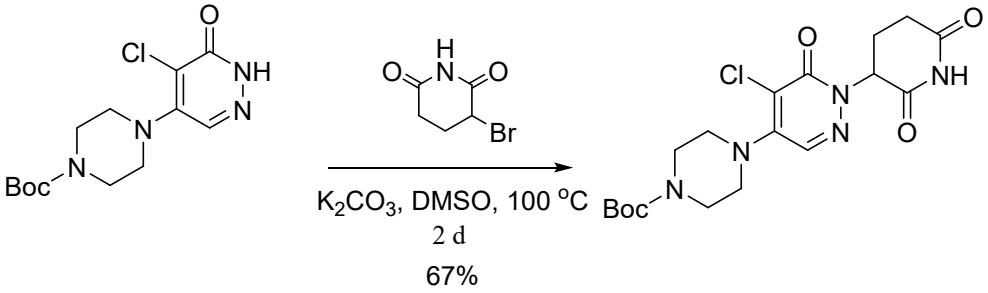
[0812] A una solución de 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (10 g, 60.6 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se añadió tert-butilo piperazina-1-carboxilato (22.5 g, 121.2 mmol) y DIEA (25 g, 182 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el residuo se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3) y DCM(100 mL x 3) para dar el compuesto tert-butilo 4-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (8 g, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0813] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua

+ 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min.) La pureza es de 87.88%. Rt = 0.903min; MS Calcd.:314.77 MS Encontrado:315.2 $[M+H]^+$.

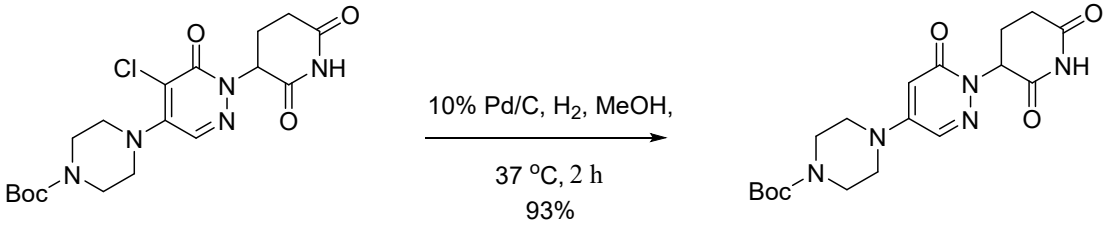
[0814] Fórmula Química: $C_{13}H_{19}ClN_4O_3$, Peso Molecular: 314.77

[0815] Etapa 7: Síntesis de tert-butilo 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato



[0816] A una solución de 1-bromo-4-(5-bromopentiloxi)benceno (4 g, 12.7 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (4.8 mg, 25.4 mmol) y carbonato de potasio (5.3 g, 38.1 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C por dos días. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el residuo se lavó con acetato de etilo (20 mL x 3) y DCM(20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:4) para dar tert-butilo 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (3.7 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0817] Etapa 8: Síntesis de tert-butilo 4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato

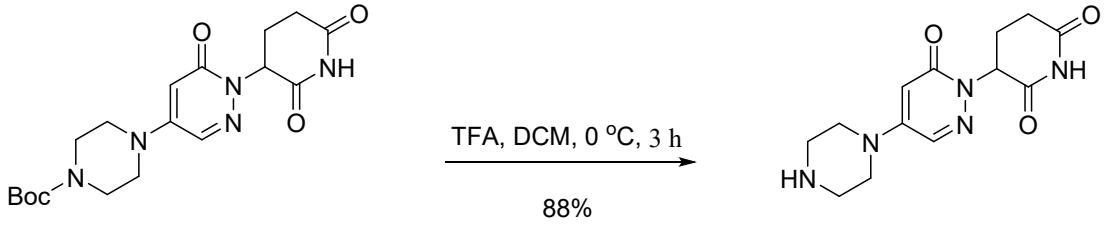


[0818] Una mezcla de tert-butilo 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (300 mg, 0.7 mmol) y 10% paladio en carbono activado (90 mg) en MeOH (30 mL) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a 37 °C durante toda la noche. Esta se filtró para eliminar el sólido, el filtrado se concentró *al vacío* para dar 3-(4-(3-hidroxipropoxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (190 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0819] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 6 mm x 5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min.). La pureza es de 77.70%. Rt = 0.873 min; MS Calcd.: 391.42. MS Encontrado: 392.2 $[M+H]^+$.

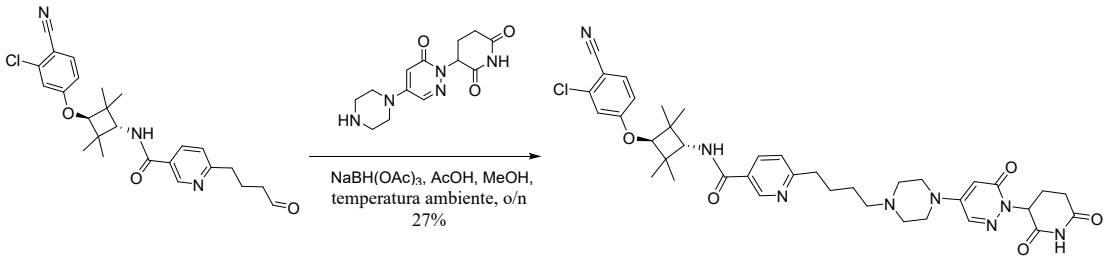
[0820] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_5O_5$, Peso Molecular: 391.42

[0821] Etapa 9: Síntesis de 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona



[0822] A una solución de 3-(4-(3-hidroxipropoxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 0.10 mmol) en DCM (3 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Luego el solvente se eliminó directamente para dar 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona(124 mg, crudo, 88% de rendimiento) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0823] Etapa 10: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida



[0824] A una solución de 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0.34 mmol), *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida (130 mg, 0.29 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió ácido acético(3 gotas),luego $NaBH_3CN$ (23 mg, 0.35 mmol) se añadió en 7 porciones durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por otra 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 20 mL x 2). El compuesto orgánico se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (56 mg, 27% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

[0825] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.). La pureza es de 99.06%, temperatura ambiente = 2.650 min; MS Calcd.: 728.3; MS Encontrado: 729.4 $[M+H]^+$.

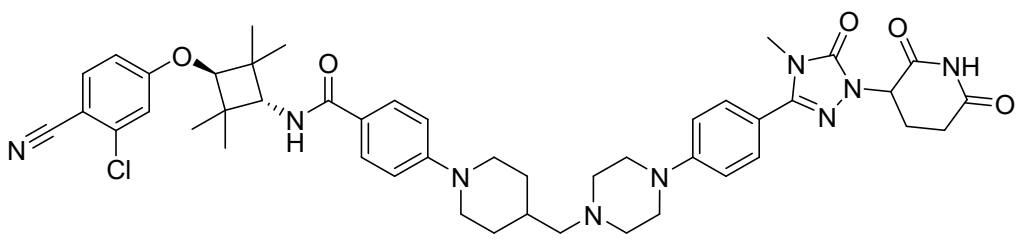
[0826] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 96.51%, temperatura ambiente = 9.185 min.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (7H, s), 1.21 (7H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.77-2.84 (3H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 3.99 (1H, s), 4.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.63-5.68 (1H, m), 5.82 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.91 (1H, brs), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 8.83 (1H, d, *J* = 1.6 Hz).

[0828] Fórmula Química: $C_{38}H_{45}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 729.27

[0829] Recuento total de H de los datos de HNMR: 45.

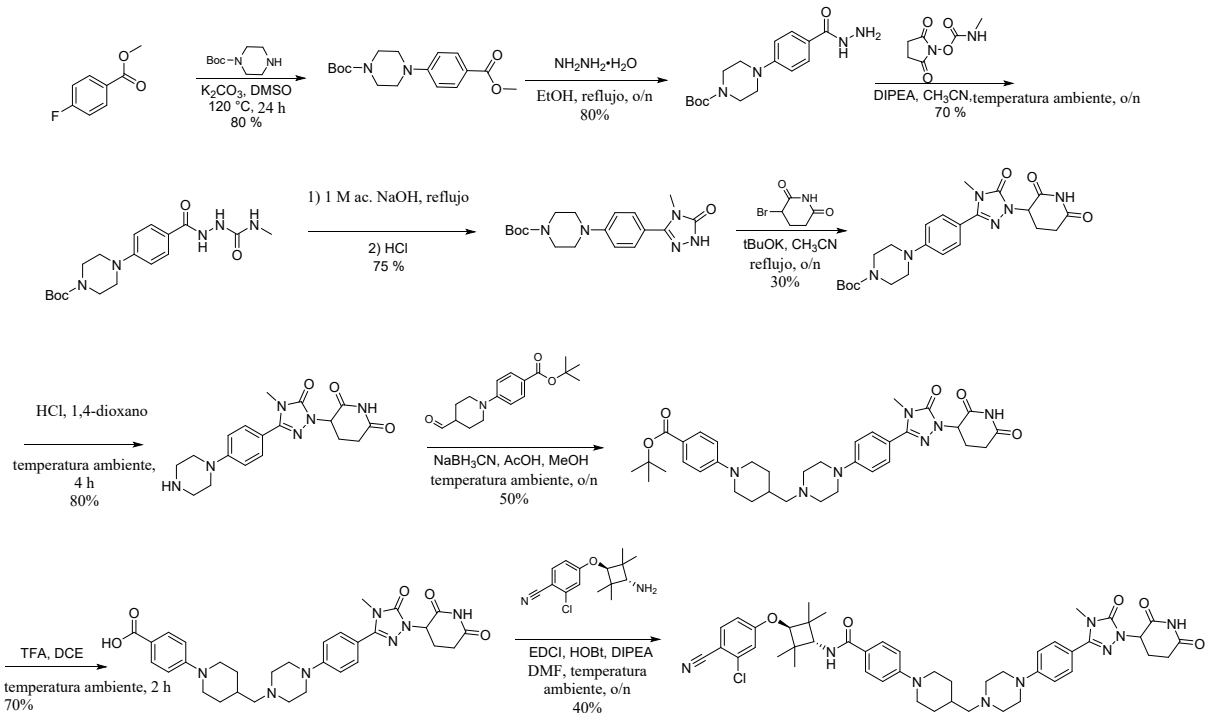
[0830] **<u>Síntesis de PROTAC 70 ilustrativo</u>**



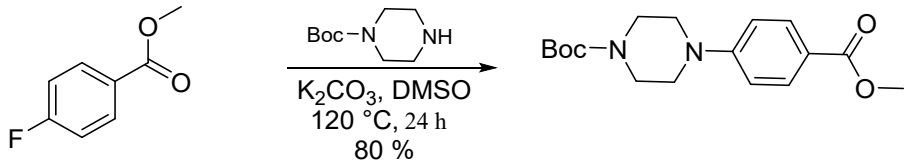
N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-

il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0831] **Esquema sintético**



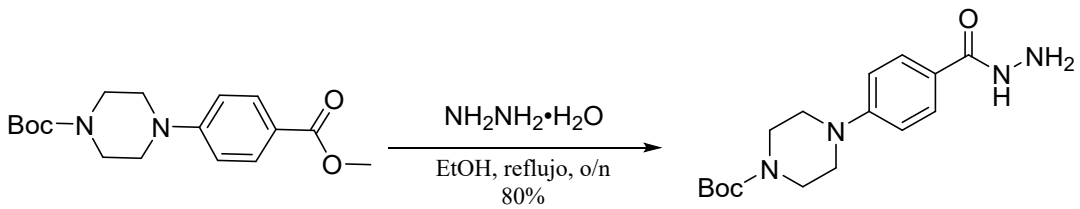
[0832] **Etapa 1:** Síntesis de tert-butilo 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato



[0833] La mezcla de metil 4-fluorobenzoato (3.1 g, 20.0 mmol) tert-butil piperazina-1-carboxilato (3.7 g, 20.0 mmol) y carbonato de potasio (2.7 g, 40.0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (30 mL) se calentó a 120 °C por 24 horas. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* para dar tert-butilo 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (5.1 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0834] Fórmula Química: $C_{17}H_{24}NO_2$, Peso Molecular: 320.38

[0835] Etapa 2: Síntesis de tert-butilo 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato

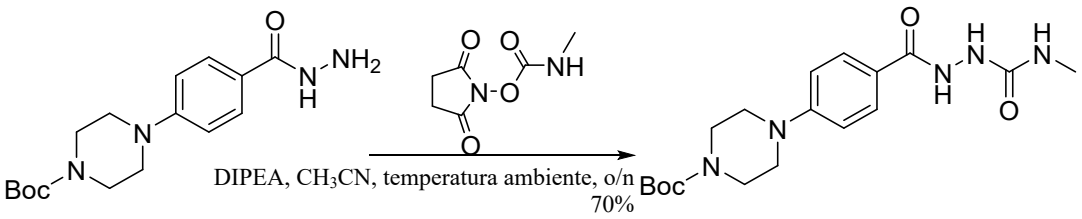


[0836] La mezcla de tert-butilo 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (3.2 g, 10.0 mmol) e hidrato de hidrazina (1.0 g, 20.0 mmol) en etanol (30 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró para dar tert-butilo 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (2.6 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco usado directamente.

[0837] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.) La pureza es de 78.9 %, temperatura ambiente = 1.609 min. MS Calcd.: 320.1; MS Encontrado: 321.3 $[M+H]^+$.

[0838] Fórmula Química: $C_{16}H_{24}N_4O_3$, Peso Molecular: 320.39

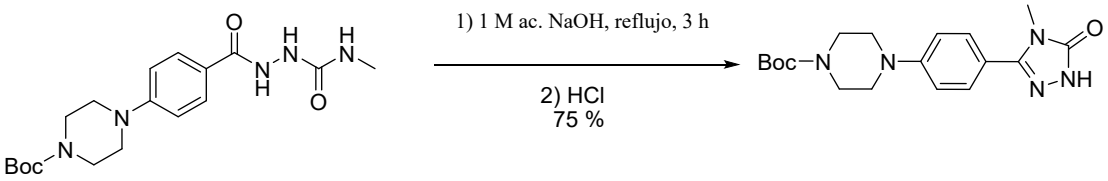
[0839] Etapa 3: Síntesis de tert-butilo 4-(4-(2-(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil) fenil)piperazina-1-carboxilato



[0840] Una mezcla de tert-butilo 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (2.0 g, 6.3 mmol) y 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo metilcarbamato (1.1 g, 6.3 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se filtró para dar tert-butilo 4-(4-(2-(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.7 g, 70 %) como un sólido blanco.

[0841] Fórmula Química: $C_{18}H_{27}N_5O_4$, Peso molecular: 377.44

[0842] Etapa 4: Síntesis de tert-butilo 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

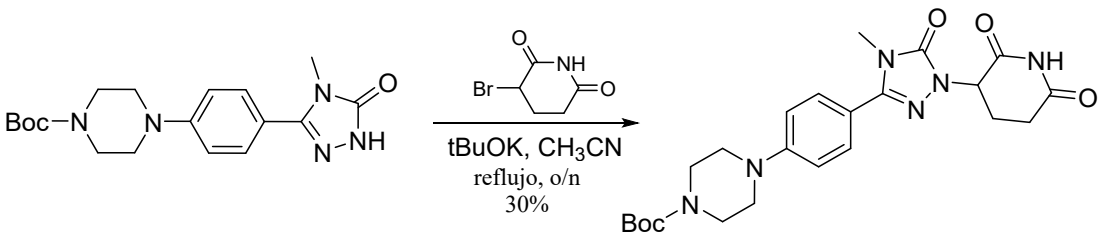


[0843] La mezcla de tert-butilo 4-(4-(2-

(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.7 g, 4.5 mmol) e hidróxido de sodio (360 mg, 9.0 mmol) en agua (15 mL) se sometió a reflujo por 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el valor de pH de la mezcla se ajustó hasta 5-6 con ácido de hidrocloruro (1.0 N). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL x 3) y la fase orgánica combinada se concentró *al vacío* para dar tert-butilo 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.2 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0844] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_5O_3$, Peso Molecular: 359.42

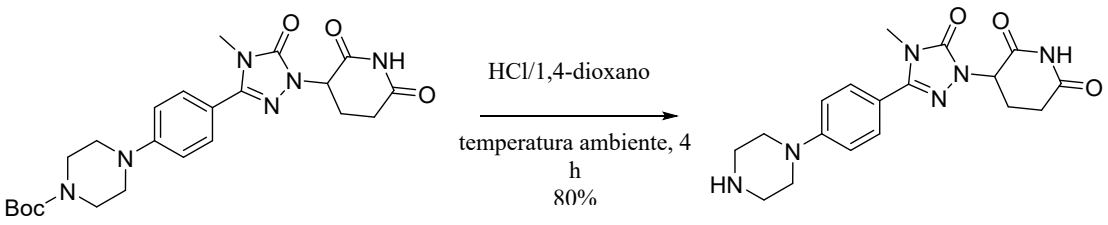
[0845] Etapa 5: Síntesis de tert-butilo 4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato



[0846] La mezcla de tert-butilo 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.2 g, 3.3 mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (1.3 g, 6.6 mmol) y potasio tert-butóxido (1.1 g, 9.9 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se vertió en solución de cloruro de amonio saturado (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar tert-butilo 4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (465 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0847] Fórmula Química: $C_{23}H_{30}N_6O_5$, Peso molecular: 470.52

[0848] Etapa 6: Síntesis de 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona

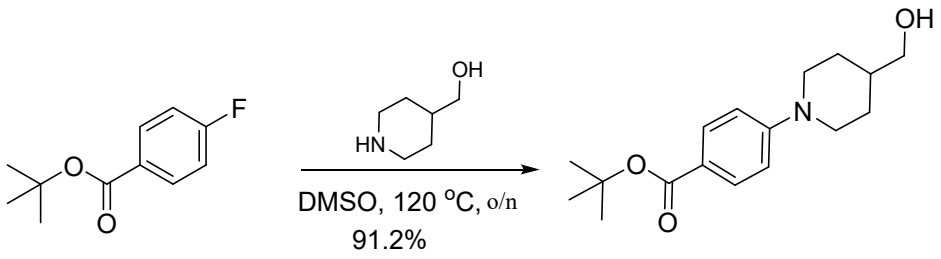


[0849] Una solución de tert-butilo 4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (465 mg, 0.99 mmol) en hidrocloruro/1,4-dioxano (20 mL, 4.0 N.) seco se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La

mezcla se concentró *al vacío* para dar 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona (293 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0850] Fórmula Química: $C_{18}H_{22}N_6O_3$, Peso Molecular: 370.41

[0851] Etapa 7: Síntesis de tert-butilo 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato



[0852] A una solución de tert-butilo 4-fluorobenzoato (23 g, 0.12 mmol) en DMSO (100 mL) se añadió piperidin-4-ilmetanol (40.5 g, 0.35 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante toda la noche bajo nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío*, y se purificaron por CC (PE/EA = 10:1) para dar el compuesto tert-butilo 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato (31g, 91.2%) como un sólido blanco.

[0853] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua /CH_3CN=900/100 (v/v)] y 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 2.4 min, finalmente cambió a 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 99.57%, temperatura ambiente = 2.035 min.; MS Calcd.: 291.2; MS Encontrado: 292.2 [M+H]+.

[0854] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua +

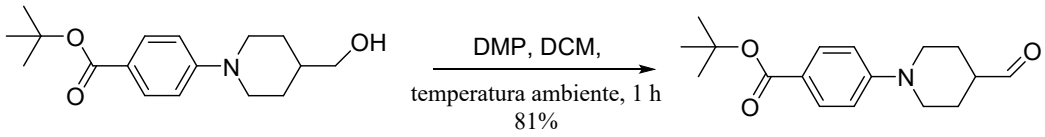
10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 93.27%, temperatura ambiente = 9.542 min.

[0855] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.40 (2H, m), 1.49 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 1.57 (9H, s), 1.70-1.75 (1H, m), 1.82 (2H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 3.53 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.87-3.90 (2H, m), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz).

[0856] Fórmula Química: $C_{17}H_{25}NO_3$, Peso Molecular: 291.39

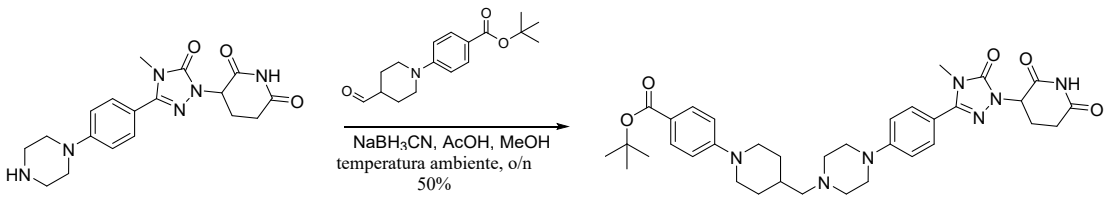
[0857] Recuento total de H de los datos de HNMR: 25.

[0858] Etapa 8: Síntesis de tert-butilo 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato



[0859] A una solución de tert-butilo 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato (300 mg, 1.03 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (1.31 g, 3.09 mmol) lentamente a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se filtró, y se concentró *al vacío* para dar el compuesto tert-butilo 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato (240 mg, 81%) como un sólido amarillo pálido.

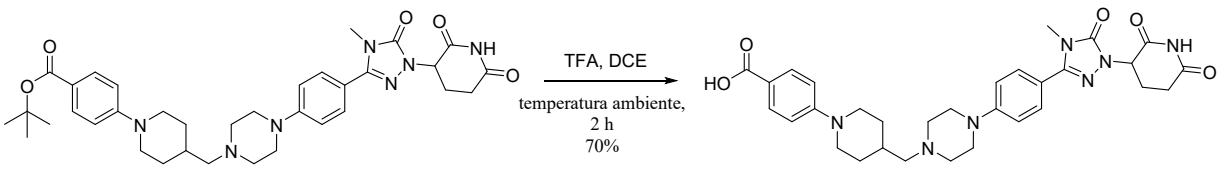
[0860] **Etapa 9:** Síntesis de tert-butilo 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato



[0861] La mezcla de 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0.54 mmol), tert-butilo 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato (156 mg, 0.54 mmol), sodio cianoborohidruro (100 mg, 1.6 mmol) y ácido acético (0.5 mL) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol = 20/1) para dar tert-butil 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato (173 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[0862] Fórmula Química: $C_{35}H_{45}N_7O_5$, Peso Molecular: 643.78

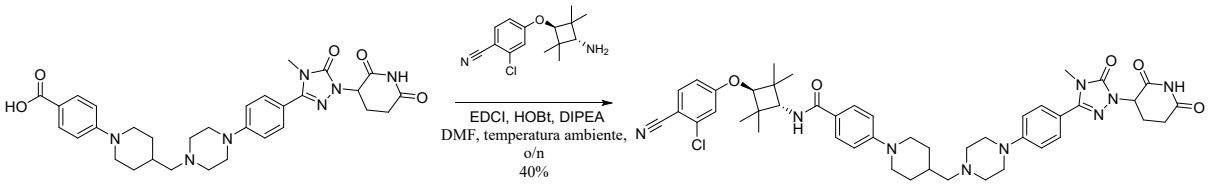
[0863] Etapa 10: Síntesis de ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzóico



[0864] La mezcla de tert-butil 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato (150 mg, 0.23 mmol) y ácido trifluoroacético (265 mg, 2.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agitó por 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* para dar ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzóico (95 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0865] Fórmula Química: $C_{31}H_{37}N_7O_5$, Peso Molecular: 587.67

[0866] Etapa 11: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida



[0867] La mezcla de ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzóico (95 mg, 0.16 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (45 mg, 0.16 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (91 mg, 0.24 mmol) y etildiisopropilamina (62 mg, 0.48 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (54 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0868] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 µm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7

min). La pureza es de 99.4 %, temperatura ambiente = 3.160 min; MS Calcd.: 847.3; MS Encontrado: 848.4 $[M+H]^+$.

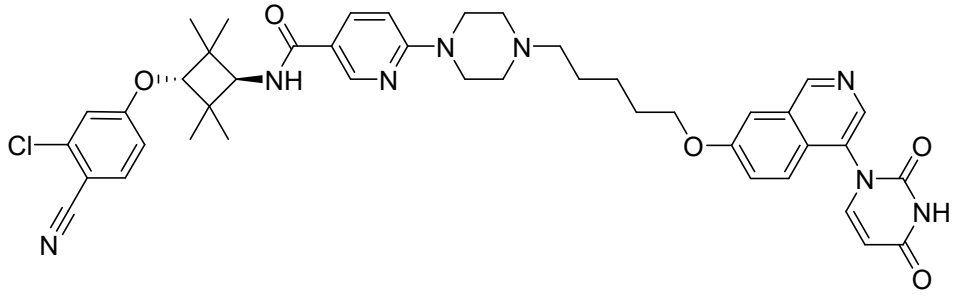
[0869] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 94.0 %, temperatura ambiente = 10.750 min.

[0870] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (7H, brs), 1.21 (8H, brs), 1.79-1.82 (3H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.20-2.22 (2H, m), 2.41-2.45 (3H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.76-2.87 (3H, m), 3.26-3.27 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.84-3.87 (2H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.32 (1H, s), 5.18 (1H, dd, J = 5.6, 12.8 Hz), 6.94-7.05 (5H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s).

[0871] Fórmula Química: $C_{46}H_{54}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 848.43

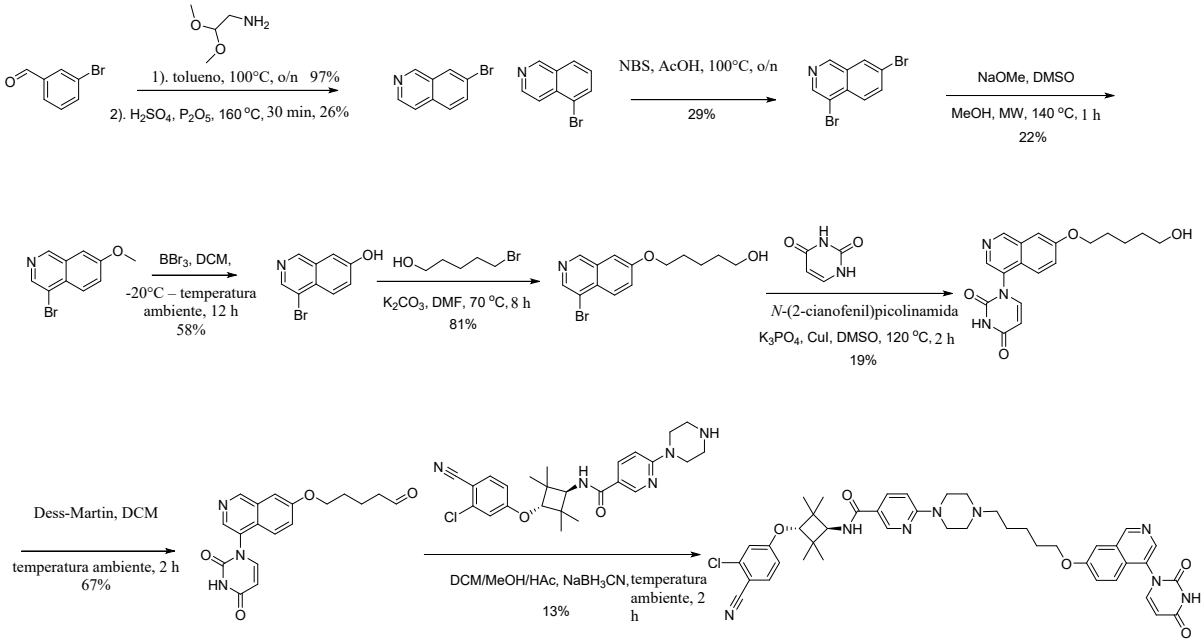
[0872] Recuento total de H de los datos de HNMR: 54

[0873] **<u>Síntesis de PROTAC 79 ilustrativo</u>**

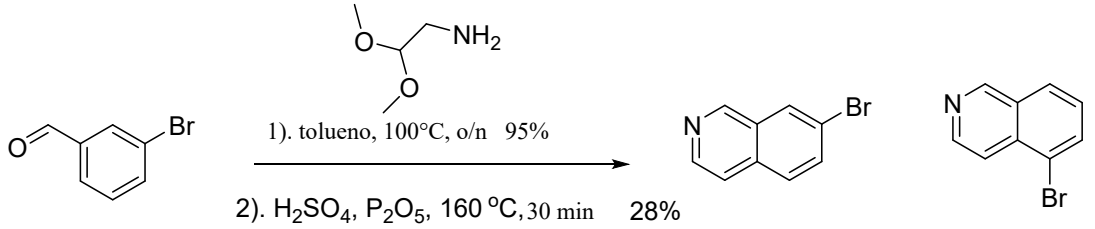


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0874] **Esquema sintético**



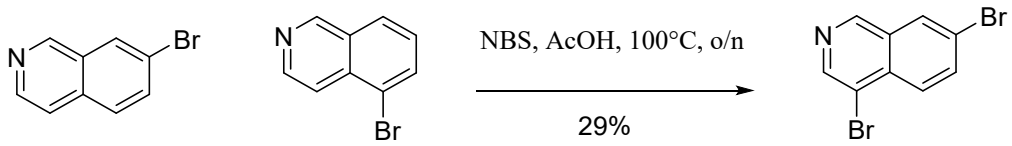
[0875] Etapa 1: Síntesis de 7-bromoisoquinolina



[0876] A una solución de 3-bromobenzaldehído (50.0 g, 0.27 mol) en tolueno (250 mL) se añadió aminoacetaldehído dimetilo acetal (31.1 g, 0.30 mol) se agitó a temperatura ambiente por algunos minutos, luego se calentó a 100 °C durante toda la noche. El solvente de la reacción se evaporó para producir 3-bromobenzalaminoacetal (70 g, 95%) como aceite amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0877] Una solución de pentóxido de fósforo (140 g, 2v) en ácido sulfúrico concentrado (70 mL, 1v) se agitó a temperatura ambiente por algunos minutos, luego se agitó a 0 °C, 3-bromobenzalaminoacetal (70 g, 0.26 mol) se añadió lentamente a la mezcla preparada anteriormente. Luego la mezcla se calentó a 160 °C por 30 minutos. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua helada (100 mL) mientras se agitó vigorosamente, luego se filtró, el pH se aumentó adicionalmente hasta 9 mediante el uso de hidróxido de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (100 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío*, y se purificaron por gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 6:1) para dar la mezcla de 7-bromoisoquinolina y 5-bromoisoquinolina (15.0 g, 28%) como un sólido amarillo.

[0878] Etapa 2: Síntesis de 4,7-dibromoisoquinolina



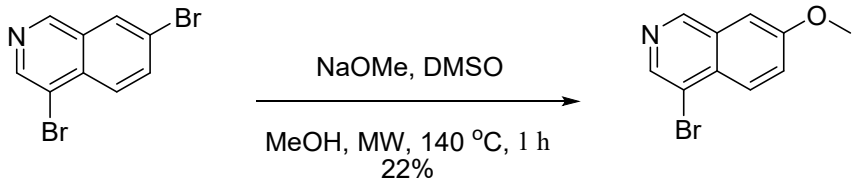
[0879] A una solución de una mezcla de 7-bromoisoquinolina y 5-bromoisoquinolina (15.0 g, 0.072 mol) en ácido acético (30 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (19.3 g, 0.11 mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche bajo nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, agua (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción y se neutralizó con hidróxido de sodio saturado luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío*, y se purificaron por gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1) para dar el compuesto 4,7-dibromoisoquinolina (6.0 g, 29%) como un sólido amarillo.

[0880] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.90 (1H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.15 (1H, m), 8.75 (1H, s), 9.01 (1H, s).

[0881] Fórmula Química: $C_9H_5Br_2N$, Peso Molecular: 286.95

[0882] Recuento total de H de los datos de HNMR: 5.

[0883] Etapa 3: Síntesis de 4-bromo-7-metoxiisoquinolina



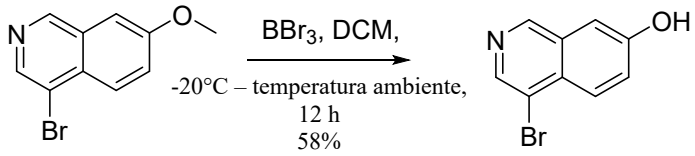
[0884] A una solución de 4,7-dibromoisoquinolina (1.0 g, 3.5 mmol) en dimetilsulfóxido/metanol (4:3) (10 mL) se añadió metanolato de sodio (0.3 g, 5.6 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 140 °C por 1 hora. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó 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 = 10:1) para dar 4-bromo-7-metoxiisoquinolina (180 mg, 22%) como un sólido amarillo.

[0885] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 3.95 (3H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[0886] Fórmula Química: $C_{10}H_8BrNO$, Peso Molecular: 238.08

[0887] Recuento total de H de los datos de HNMR: 8.

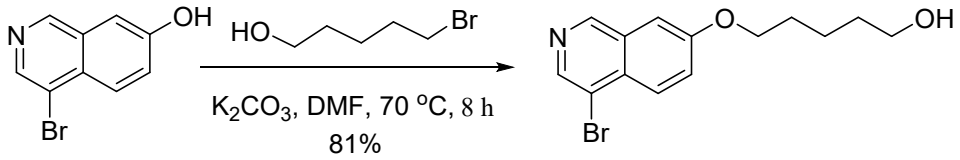
[0888] Etapa 4: Síntesis de 4-bromoisoquinolin-7-ol



[0889] A una solución de 4-bromo-7-metoxiisoquinolina (110 mg, 0.46 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió BBr_3 (1.0M) en diclorometano (4.6 mL, 4.6 mmol) a -20 °C, luego se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, luego se extrajo con diclorometano (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para dar 4-bromoisoquinolin-7-ol (60 mg, 58%) como un aceite ligero.

[0890] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.5 mL/min; fase móvil: de 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] a 5% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 95% [CH_3CN] en 0.5 min, luego bajo esta condición por 1.5 min, finalmente cambió a 90% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 10% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.5 min). La pureza es de 90.50%, temperatura ambiente = 1.078 min; MS Calcd.: 223.7; MS Encontrado: 224.7 $[M+H]^+$.

[0891] Etapa 5: Síntesis de 5-(4-bromoisoquinolin-7-iloxi)pentan-1-ol



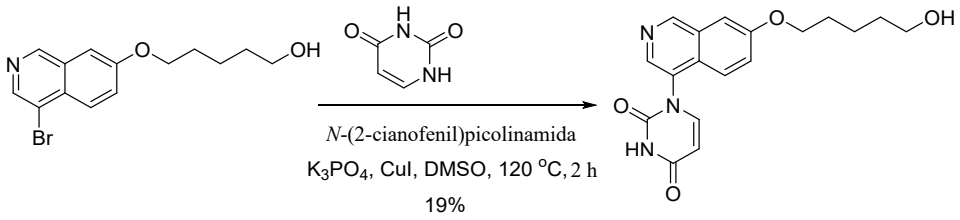
[0892] A una solución del compuesto 4-bromoisoquinolin-7-ol (0.90 g, 4.02 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 5-bromopentan-1-ol (0.66 g, 4.02 mmol) y carbonato de potasio (0.74 g, 8.04 mmol), luego se agitó a 70 °C por 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con diclorometano/metanol (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa (diclorometano/ metanol = 15:1) para dar 5-(4-bromoisoquinolin-7-iloxi)pentan-1-ol (1.0 g, 81%) como un sólido amarillo.

[0893] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.82 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.43-3.44 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.58-7.64 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.59 (1H, s), 9.19(1H, s).

[0894] Fórmula Química: $C_{14}H_{16}BrNO_2$, Peso Molecular: 310.19

[0895] Recuento total de H de los datos de HNMR: 16.

[0896] Etapa 6: Síntesis de 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolin-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



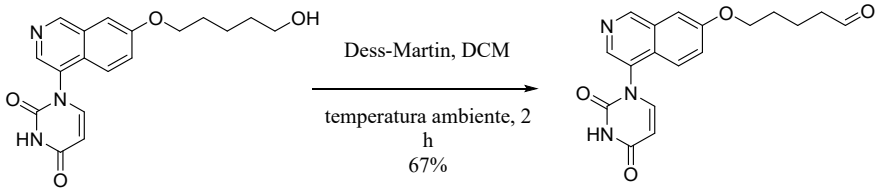
[0897] Una solución de 5-(4-bromoisoquinolin-7-iloxi)pentan-1-ol (100 mg, 0.32 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (48 mg, 0.38 mmol), K_3PO_4 (200 mg, 0.96 mmol), CuI (30 mg, 0.16 mmol), *N*-(2-cianofenil)picolinamida (22 mg, 0.16 mmol) en DMSO (6 mL) se calentó a 120 °C por 2 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente se vertió en agua fría y se extrajo con diclorometano/metanol (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa (diclorometano/ metanol = 12:1) para dar 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolin-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (21 mg, 19%) como un sólido amarillo.

[0898] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 3.42-3.44 (2H, m), 4.16 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.41 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 5.75-5.78 (1H, m), 7.50 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz), 7.69-7.77 (3H, m), 8.44 (1H, s), 9.31 (1H, s), 11.61 (1H, s).

[0899] Fórmula Química: $C_{18}H_{19}N_3O_4$, Peso Molecular: 341.36

[0900] Recuento total de H de los datos de HNMR: 19.

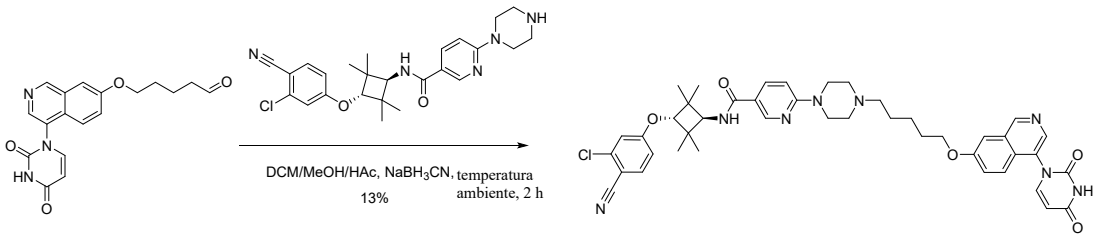
[0901] Etapa 7: Síntesis de 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentanal



[0902] A una solución de 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolin-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (30 mg, 0.088 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (112 mg, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se añadió al agua (10.0 mL) y 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 (diclorometano/ metanol =

12:1) para dar 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentanal (20 mg, 67%) como un sólido amarillo.

[0903] Etapa 8: Síntesis de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0904] A una solución de 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentanal (20 mg, 0.058 mmol) en metanol anhidro/1,2-dicloroetano/HOAc (5 mL/3 mL/0.1 mL) se añadió *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (27 mg, 0.058 mmol). La mezcla se dejó agitar por 30 minutos bajo gas de N_2. Luego se añadió sodio cianoborohidruro (7 mg, 0.116 mmol) 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, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar producto crudo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6.0 mg, 13%) como un sólido amarillo.

[0905] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min). La pureza es de 93.61%, temperatura ambiente = 2.885 min.; MS Calcd.: 790.3; MS Encontrado: 791.3 $[M+H]^+$.

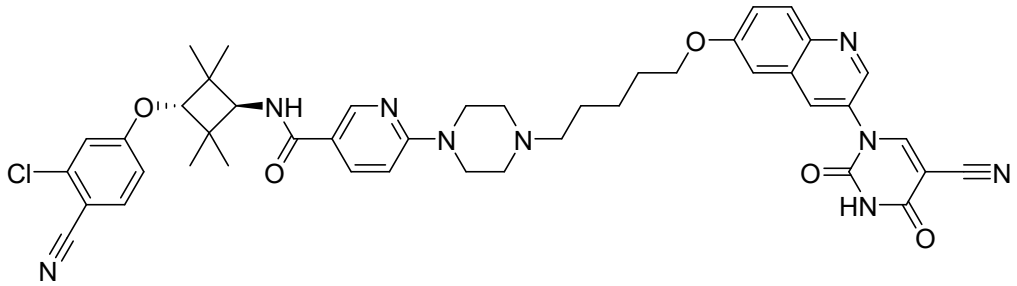
[0906] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min). La pureza es de 92.34%, temperatura ambiente = 9.952 min.

[0907] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.49-1.57 (4H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 4.05(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.76(1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86(1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.50-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.31 (1H, s).

[0908] Fórmula Química: $C_{43}H_{47}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 791.34

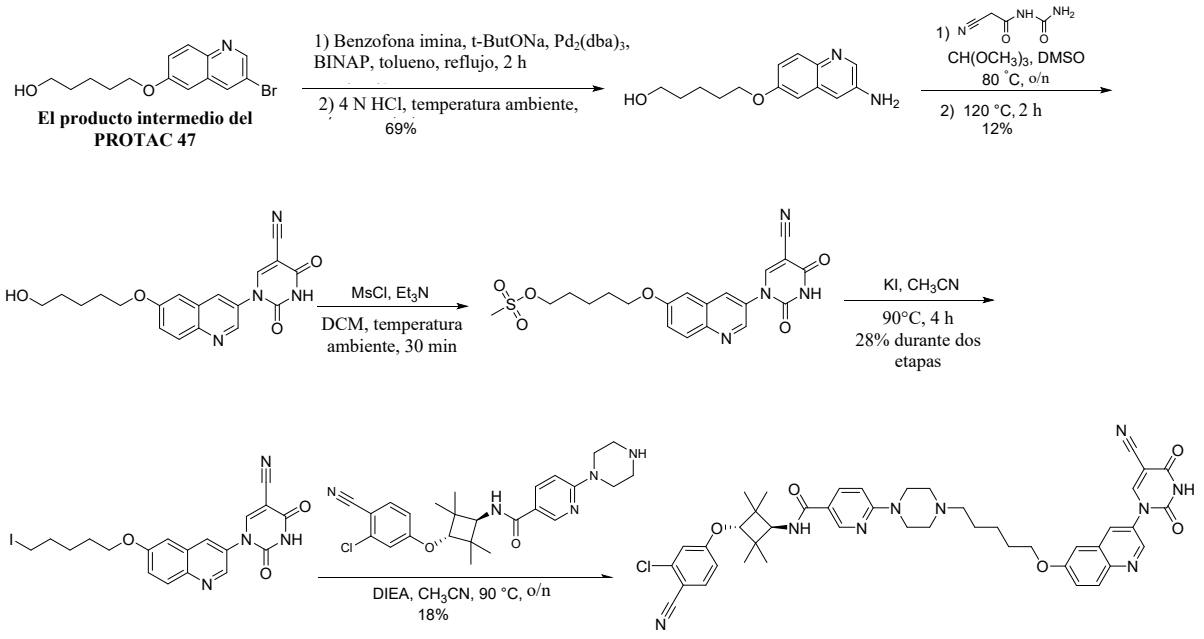
[0909] Recuento total de H de los datos de HNMR: 47.

[0910] **<u>Síntesis de PROTAC 80 ilustrativo</u>**

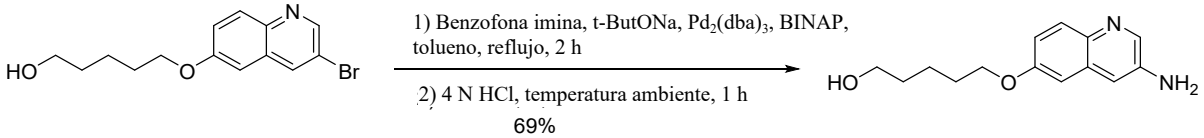


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0911] **Esquema sintético**



[0912] Etapa 1: Síntesis de 5-(3-aminoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol



[0913] A una solución de 5-(3-bromoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (1.1 g, 3.6 mmol), benzofenona imina (684 mg, 3.8 mmol) y sodio tert-butóxido (691 mg, 7.2 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (448 mg, 0.7 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (207 mg, 0.36 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas. Cuando esta se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3), se lavó con salmuera (20 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Luego se añadió 4N HCl (5 mL) al filtrado, la mezcla se agitó por una hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua (10 mL x 3). Luego la fase de agua combinada se ajustó hasta pH = 9 con $NaHCO_3$ sat., se extrajo con acetato de etilo (10mL x 3), se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol = 8/1) para dar 5-(3-aminoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (600 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco.

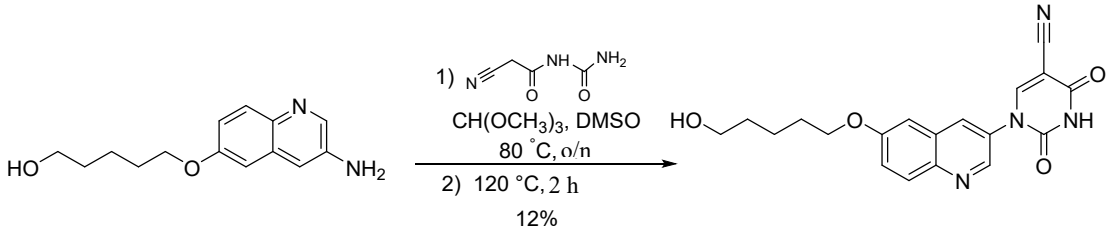
[0914] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 1.4 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.) La pureza es de 97.35%, temperatura ambiente = 1.361 min. MS Calcd.: 246.14; MS Encontrado: 247.3 $[M+H]^+$.

[0915] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45-1.49 (4H, m), 1.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.42 (2H, dd, J = 11.2, 6.0 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.40 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.60 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

[0916] Fórmula Química: $C_{14}H_{18}N_2O_2$, Peso Molecular: 246.30.

[0917] Recuento total de H de los datos de HNMR: 18.

[0918] Etapa 2: Síntesis de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



[0919] La solución de 5-(3-aminoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (600 mg, 2.44 mmol), *N*-

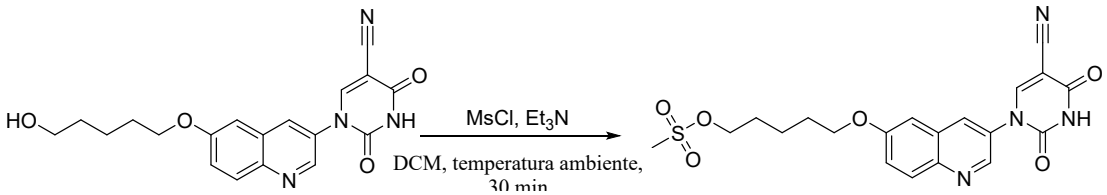
carbamoil-2-cianoacetamida (1.2 g, 9.76 mmol) y trimetoximetano (1.0 g, 9.76 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche, y la mezcla de reacción se continuó agitando a 120 °C por 2 horas. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) a la mezcla y resultó un sólido blanco. La mezcla resultante se filtró y el sólido se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (110 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0920] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49-1.51 (4H, m), 1.81 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

[0921] Fórmula Química: $C_{19}H_{18}N_4O_4$, Peso molecular: 366.37.

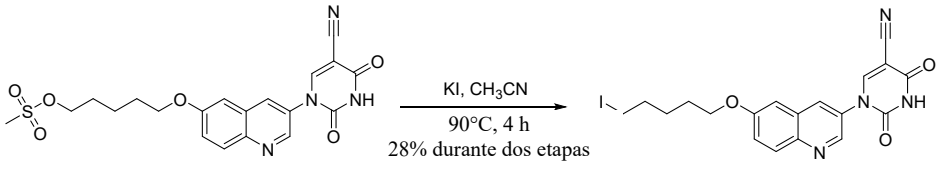
[0922] Recuento total de H de los datos de HNMR: 18.

[0923] Etapa 3: Síntesis de 5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentilo metanosulfonato



[0924] A una solución de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (110 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (98 mg, 0.90 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (51 mg, 0.45 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego se añadió agua (5 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (5 mL x 3), se lavó con salmuera (5 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo (150 mg) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0925] Etapa 4: Síntesis de 1-(6-(5-yodopentiloxi)quinolin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

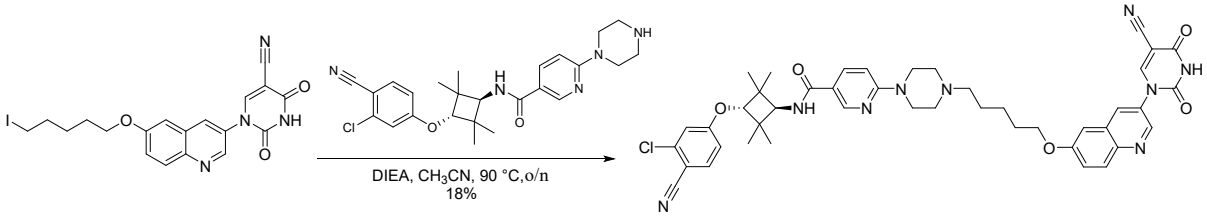


[0926] A una solución de 5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentilo metanosulfonato (150 mg) en acetonitrilo (3 mL) se añadió yoduro

de potasio (50 mg, 0.3 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C por 4 horas. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (5 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (5 mL x 3), se lavó con salmuera (5 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para dar el producto deseado (40 mg, 28% de rendimiento durante dos etapas).

[0927] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua /CH_3CN=900/100 (v/v)] y 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 1.6 min, luego bajo esta condición por 2.4 min, finalmente cambió a 90% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=900/100 (v/v)] y 10% [(total 10mM $AcONH_4$) agua/CH_3CN=100/900 (v/v)] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.) La pureza es de 66.97%, temperatura ambiente = 2.066 min. MS Calcd.: 476.03; MS Encontrado: 477.0 $[M+H]^+$.

[0928] Etapa 5: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0929] Una solución de 1-(6-(5-yodopentiloxi)quinolin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (40 mg, 0.08 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (39 mg, 0.08 mmol), y etildiisopropilamina (30 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó a 90 °C durante toda la noche. Cuando se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 mL x 3), se lavó con salmuera (5 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (12 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0930] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, columna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 2.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 3.0 min, luego bajo esta condición por 1.0 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 0.7 min.) La pureza es de 94.03%, temperatura ambiente = 2.703 min; MS Calcd.: 815.33; MS Encontrado: 816.3 $[M+H]^+$.

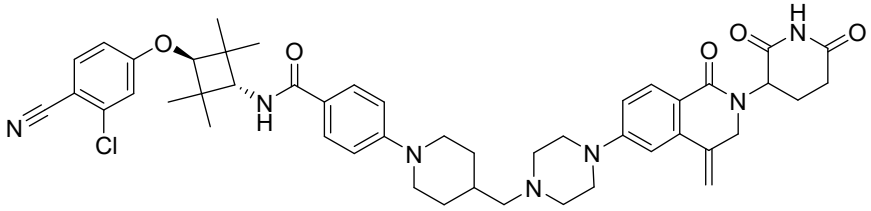
[0931] HPLC (Agilent HPLC 1200, columna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4.6 mm*3.5 μm); temperatura de la columna: 40 °C; velocidad de flujo: 1.0 mL/min; fase móvil: de 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] a 0% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 100% [CH_3CN] en 10 min, luego bajo esta condición por 5 min, finalmente cambió a 95% [agua + 10 mM NH_4HCO_3] y 5% [CH_3CN] en 0.1 min y bajo esta condición por 5 min.) La pureza es de 96.02%, temperatura ambiente = 9.232 min.

[0932] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.50-1.57 (4H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 2.45-2.50 (4H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 5.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.96 (1H, s), 12.28 (1H, brs).

[0933] Fórmula Química: $C_{44}H_{46}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 816.35.

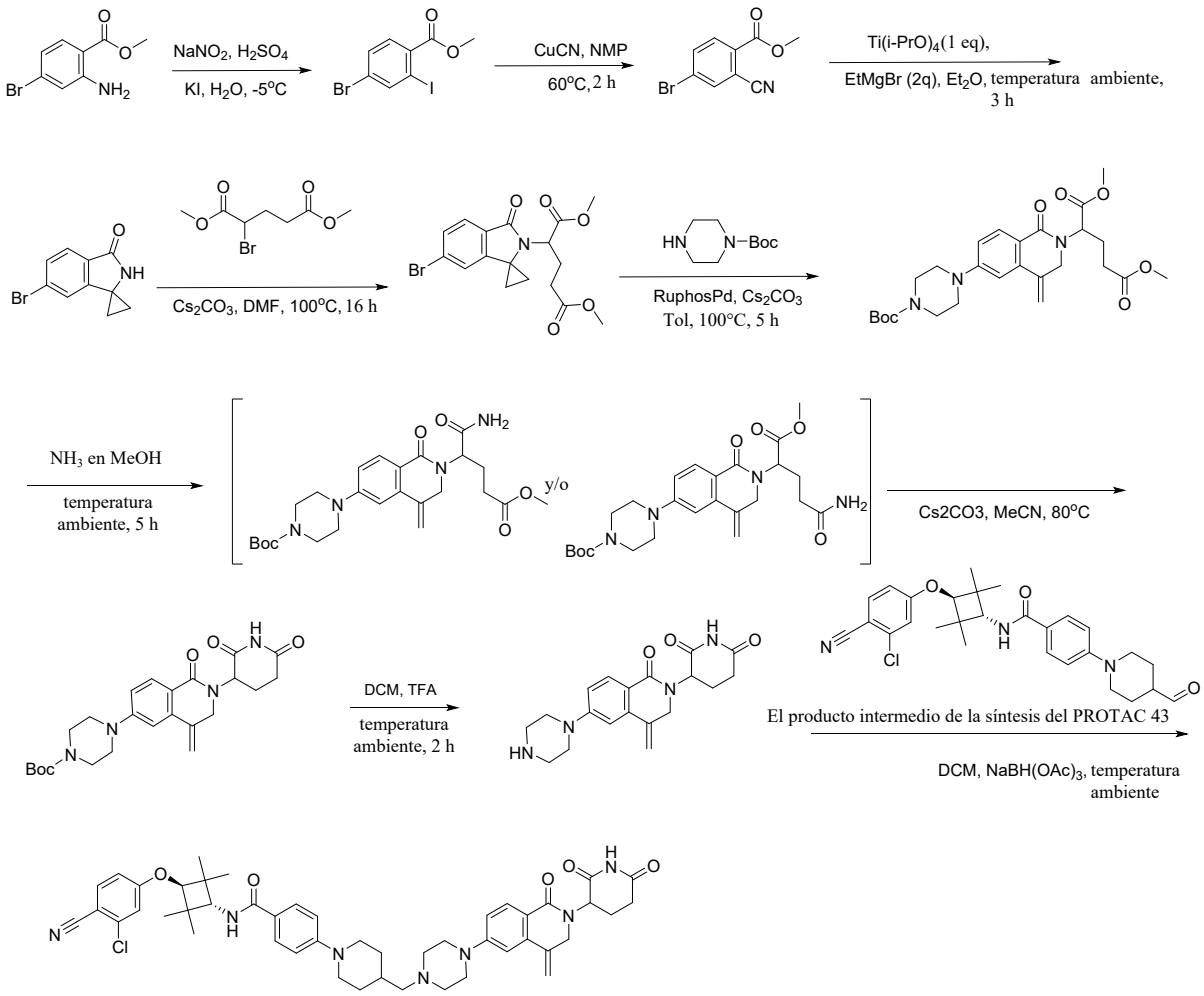
[0934] Recuento total de H de los datos de HNMR: 46.

[0935] **<u>Síntesis de PROTAC 81 ilustrativo</u>**



N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0936] **Esquema de Reacción:**



[0937] **Etapa 1: Síntesis de metilo 4-bromo-2-yodobenzoato**

[0938] En un frasco de fondo redondo de 1000-mL de 3 cuellos, se colocó metilo 2-amino-4-bromobenzoato (5.0 g, 21.73 mmol, 1.00 equiv), una solución de ácido sulfúrico (20%) (20 mL) en agua (100 mL). Esto se continuó por la adición de una solución de $NaNO_2$ (1.8 g, 26.09 mmol, 1.20 equiv) en agua (20 mL) en forma de gotas con agitación a 0°C, después de agitar 1 hora a 0 °C. A esto se añadió una solución de yodopotasio (7.21 g, 43.43 mmol, 2.00 equiv) en agua (30 mL) en forma de gotas con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó por 1 hora a 0 °C en un baño de agua/hielo. La reacción luego se inactivó por la adición de 200 mL de agua/hielo. 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 (100 mL x 1). El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto resultó en 5.97 g (81%) de metilo 4-bromo-2-yodobenzoato como aceite amarillo claro.

[0939] **Etapa 2: Síntesis de metilo 4-bromo-2-cianobenzoato**

[0940] En un frasco de fondo redondo de 250-mL, se colocó metilo 4-bromo-2-yodobenzoato (5.8 g, 17.01 mmol, 1.00 equiv), NMP (60 mL), CuCN (1.82 g, 20.45 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó por 2 horas a 60 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50mL x 2) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con FeSO4 (ac.) (50 mL x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto resultó en 3.68 g (90%) de metilo 4-bromo-2-cianobenzoato como un sólido blanco.

[0941] **Etapa 3: Síntesis de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona**

[0942] En un frasco de fondo redondo de 100-mL de 3 cuellos purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 4-bromo-2-cianobenzoato (2.0 g, 8.33 mmol, 1.00 equiv), éter (40 mL), 2-(propan-2-iloxi)propano propan-2-ol propan-2-iltitanio dihidrato (2.75 mL, 1.10 equiv). Esto se continuó con la adición de EtMgBr (3M) (5.5 mL, 2.00 equiv) en forma de gotas con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó por 3 hora a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de 20 mL de cloruro de hidrógeno (1M). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo（50 mL x 2）y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (7/3). Esto resultó en 409 mg (21%) de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona como un sólido amarillo.

[0943] LC-MS (ES^+): m/z 238.00, 240.00 [MH^+], t_R = 0.79 min, (corrida de 1.90 minuto).

[0944] **Etapa 4: Síntesis de dimetilo 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-2'-il)pentanodioato**

[0945] En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó 6'-bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (895.0 mg, 3.76 mmol, 1.00 equiv), N,N-dimetilformamida (15.0 mL), Cs_2CO_3 (2.44 g, 7.49 mmol, 2.00 equiv), 1,5-dimetilo 2-bromopentanodioato (2.69 g, 11.25 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (50 mL x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7). Esto resultó en 740.0 mg (50%) de dimetilo 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-2'-il)pentanodioato como aceite amarillo claro.

[0946] LC-MS (ES^+): m/z 395.85, 397.85 [MH^+], t_R = 1.01 min, (corrida de 1.90 minuto).

[0947] Etapa 5: Síntesis de dimetilo 2-(6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-metileno-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pentanodioato

[0948] En un frasco de fondo redondo 20-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dimetilo 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-2'-il)pentanodioato (740.0 mg, 1.87 mmol, 1.00 equiv), tolueno (10 mL), tert-butilo piperazina-1-carboxilato (418.0 mg, 2.24 mmol, 1.20 equiv), Cs_2CO_3 (1.217 g, 3.74 mmol, 2.00 equiv), RufosPd (140.5 mg, 0.17 mmol, 0.10 equiv). La solución resultante se agitó por 8 horas a 100 °C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto resultó en 303.0 mg (32%) de dimetilo 2-(6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-metileno-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pentanodioato como aceite amarillo claro.

[0949] LC-MS (ES^+): m/z 502.20 [MH^+], t_R = 0.96 min, (corrida de 1.90 minuto).

[0950] Etapa 6: Síntesis de tert-butil 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato

[0951] En un frasco de fondo redondo de 100 mL, se colocó 1,5-dimetilo 2-(6-[4-[(tert-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)pentanodioato (400 mg, 0.80 mmol, 1 equiv), MeOH (50 mL), NH_3. La solución resultante se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto resultó en 100 mg (25.77%) de tert-butil 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato (y/o su regioisómero como se mostró en el esquema anterior) como un sólido amarillo.

[0952] Etapa 7: Síntesis de tert-butil 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato

[0953] En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se colocó tert-butil 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato (188 mg, 0.39 mmol, 1 equiv), acetonitrilo (20 mL), Cs_2CO_3 (629.5 mg, 1.93 mmol, 5 equiv). La solución resultante se agitó por 3 horas a 80 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 100 mg (56.94%) de tert-butil 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-

metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo.

[0954] Etapa 8: Síntesis de 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (sal de trifluoroacetato)

[0955] En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se colocó tert-butil 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato (120 mg, 0.26 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 mL), TFA (1.5 mL). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 93 mg (77.86%) de 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (TFA sal) como un sólido amarillo.

[0956] Etapa 9: Síntesis de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0957] En un frasco de fondo redondo de 50 mL, se colocó 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (83 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 mL), 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (TFA sal) (91.2 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (106.8 mg, 0.50 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó por 1 durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano la mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna, XBridge Prep C18 OBD columna, 19 150mm 5um; fase móvil, agua (10mmol/L NH_4HCO_3) y acetonitrilo (58.0% acetonitrilo hasta 78.0% en 8 min); Detector, UV 254nm. El producto se obtuvo y se concentró al vacío, y se sometió a liofilización. Esto resultó en 80.3 mg (57.42%) de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida como un sólido blanco.

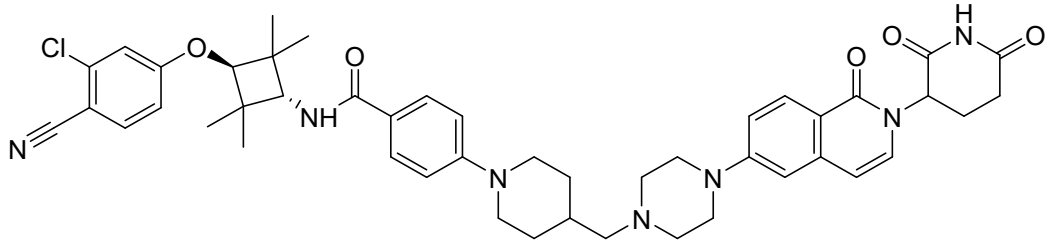
[0958] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88(s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.50-7.47 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.94(m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 7H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.40-1.16 (m, 9H), 1.16-1.09 (m, 6H);

[0959] LC-MS (ES^+): m/z 832.35[MH^+], t_R =1.53 min, (corrida de 3.00 minuto).

[0960] Fórmula Química: $C_{47}H_{54}ClN_7O_5$ [831.39]

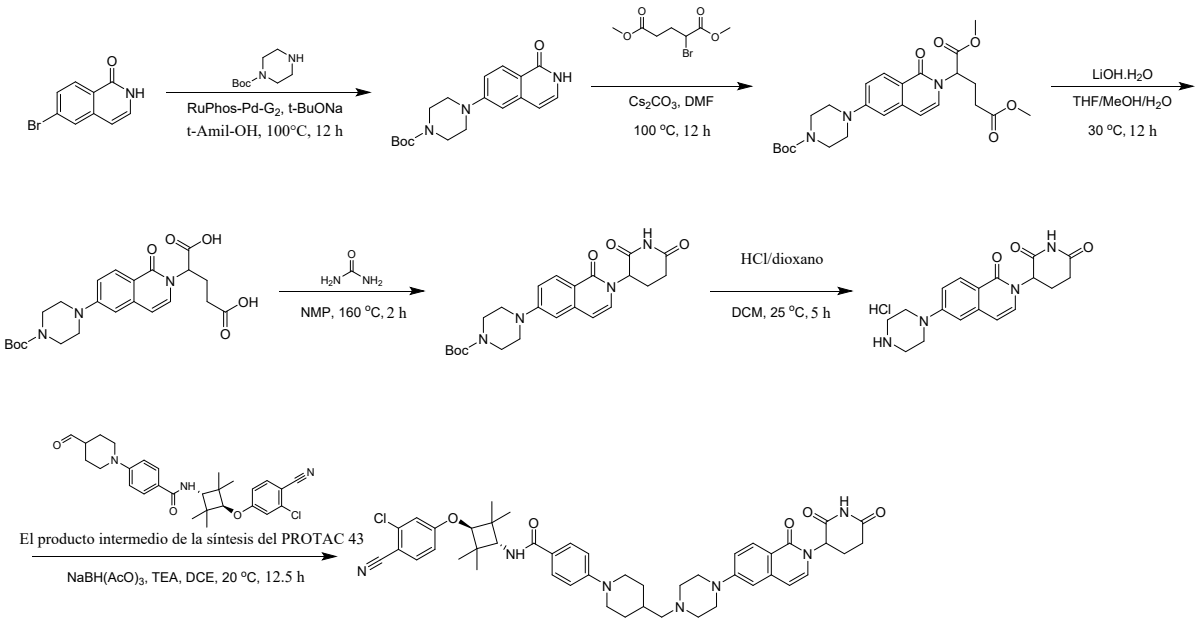
[0961] Recuento total de H de los datos de HNMR: 54

[0962] **<u>Síntesis de PROTAC 82 ilustrativo</u>**

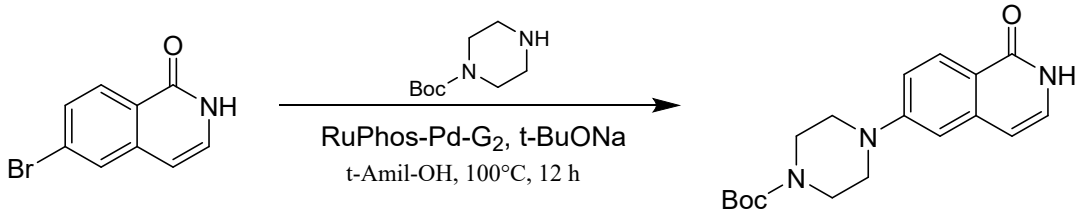


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0963] **Esquema sintético**



[0964] **Etapa 1: Síntesis de tert-butil 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6- il)piperazina-1-carboxilato**



[0965] Una mezcla de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (2 g, 8.93 mmol, 1 *eq*), tert-butilo piperazina-1- carboxilato (2.49 g, 13.39 mmol, 1.5 *eq*), sodio tert-butóxido (2 M, 13.4 mL, 3

eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (693 mg, 0.89 mmol, 0.1 *eq*) en alcohol de tert-amilo (30 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (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 gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 3:1) para dar tert-butil 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6-il)piperazina-1-carboxilato (2.3 g, 6.98 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido blanco

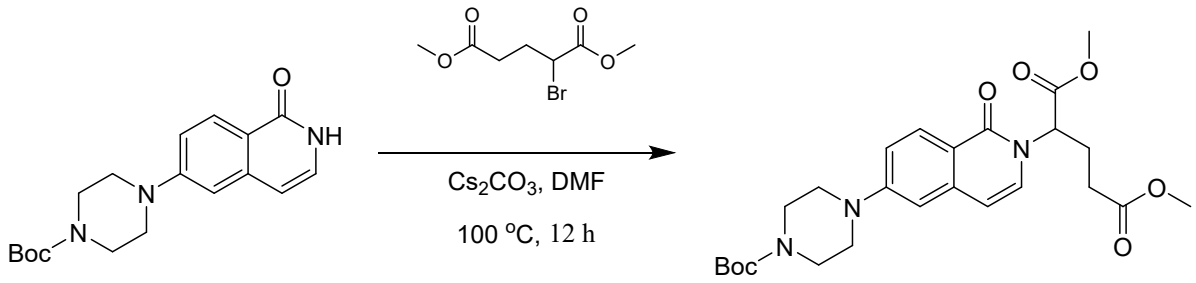
[0966] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 330.1 $[M+1]^+$

[0967] **^{1}H NMR:** (400MHz, $CDCl_3$) *δ:* 10.73 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

[0968] Fórmula Química: $C_{18}H_{23}N_3O_3$, Peso Molecular: 329.39

[0969] Recuento total de H de los datos de HNMR: 23.

[0970] **Etapa 2: Síntesis de dimetilo 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1- il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioato**

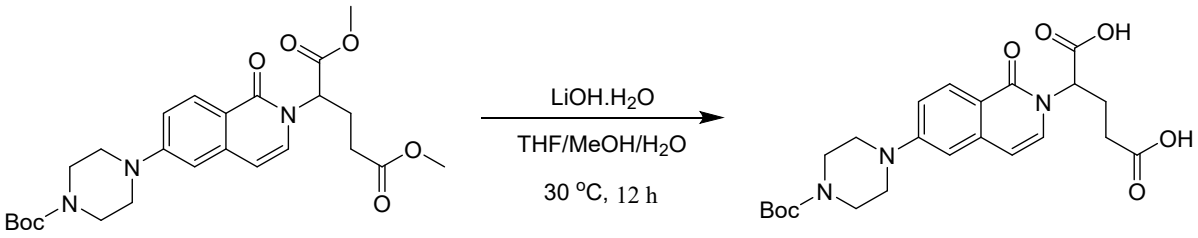


[0971] A una solución de tert-butil 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6-il)piperazina-1-carboxilato (800 mg, 2.43 mmol, 1 *eq*) en dimetilformamida (16 mL) se añadió carbonato de cesio (2.37 g, 7.29 mmol, 3 *eq*) y dimetilo 2-bromopentanodioato (696 mg, 2.91 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C por 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4~5 con ácido hidroclórico (1 M). La reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo dimetilo 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioato (700 mg, crudo) como un aceite amarillo claro se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0972] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 474.1 $[M+1]^+$

[0973] Fórmula Química: $C_{25}H_{33}N_3O_7$, Peso Molecular: 487.55

[0974] **Etapa 3: Síntesis de ácido 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodióico**

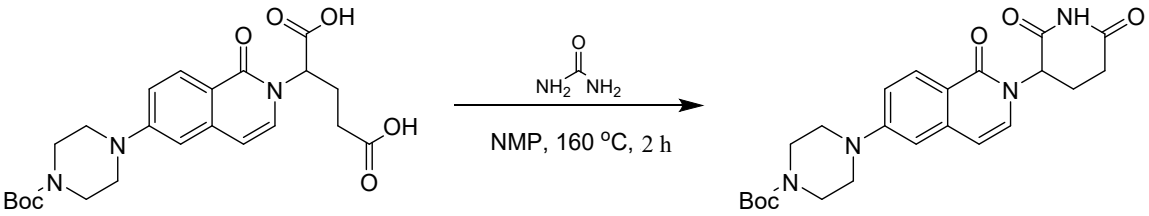


[0975] A una solución de dimetilo 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil] pentanodioato (800 mg, 1.64 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofuran(5 mL), metanol (5 mL) y se añadió agua (5 mL) monohidrato de hidróxido de litio (413 mg, 9.85 mmol, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 30 °C por 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La reacción se ajustó hasta pH 4~5 con ácido hidroclórico (1 M) y se diluyó con agua (25 mL). La reacción se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo ácido 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1- il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodióico (800 mg, crudo) como un sólido amarillo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0976] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 460.1 $[M+1]^+$

[0977] Fórmula Química: $C_{23}H_{29}N_3O_7$, Peso Molecular: 459.49

[0978] **Etapa 4: Síntesis de tert-butil 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1-carboxilato**



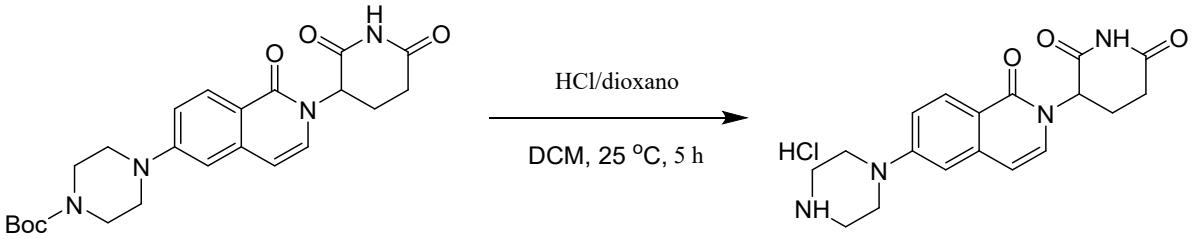
[0979] A una solución de ácido 2-[6-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodióico (800 mg, 1.74 mmol, 1 *eq*) en N-metil-2-pirrolidona (10 mL) se añadió urea (522 mg, 8.71 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 160 °C por 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase

inversa (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um; fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 30ACN%-60ACN%,30min; 50%min). Tert-butil 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0.22 mmol, 13% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[0980] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 441.1 $[M+1]^+$

[0981] Fórmula Química: $C_{23}H_{28}N_4O_5$, Peso Molecular: 440.49

[0982] **Etapa 5: Síntesis de 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina- 2,6-diona**

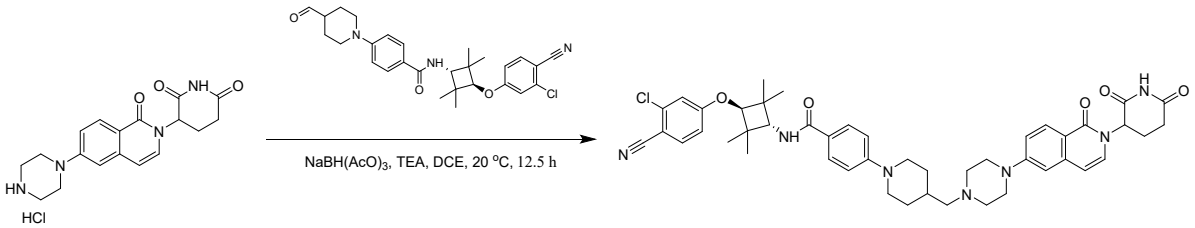


[0983] A una solución de tert-butil 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1- carboxilato (100 mg, 0.22 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (3 mL) se añadió 4 M ácido hidroclórico en dioxano (3 mL, 52.86 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 horas. LCMS mostró que quedó el 14% del material de partida y la reacción se agitó por otra 1 hora. La cromatografía de capa fina (diclorometano: metanol = 10:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar diclorometano y dioxano, ácido hidroclórico para dar el producto crudo 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina-2,6-diona (85 mg, crudo, hidrocloruro) como un sólido amarillo claro.

[0984] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 341.0 $[M+1]^+$.

[0985] Fórmula Química: $C_{18}H_{20}N_4O_3$, Peso Molecular: 340.38

[0986] **Etapa 6: Síntesis de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzamida**



[0987] A una solución de 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina-2,6-diona (85 mg, 0.22 mmol, 1 *eq*, hidrocloruro) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se añadió trietilamina (0.9

mmol, 0.12 mL, 4 *eq*) y N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (111 mg, 0.22 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora. Se añadió sodio triacetoxiborohidruro (95 mg, 0.45 mmol, 2 *eq*) y la mezcla se agitó a 20°C por 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar 1,2-dicloroetano. El residuo se disolvió en dimetilformamida (3 mL) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;fase móvil: [agua(0.05%HCl)-ACN];B%: 23%-53%,10min) N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-[4-[[4- [2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzamida (50.9 mg, 0.05 mmol, 25% de rendimiento, 95.8% de pureza, hidrocloruro) como un sólido blanco.

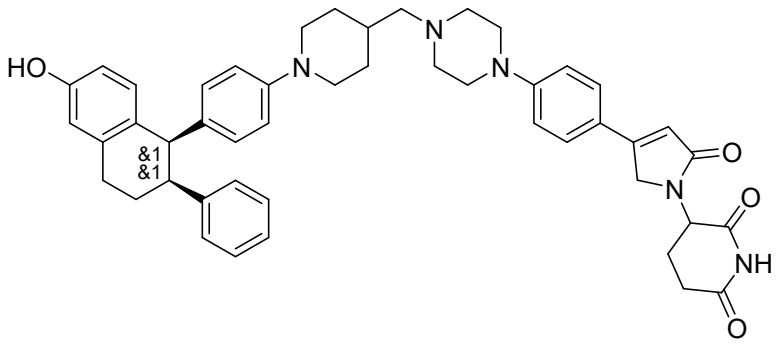
[0988] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 818.4 $[M+1]^+$.

[0989] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11.07 - 10.90 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.58 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (d, *J*=9.2 Hz, 3H), 3.87 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.55 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)

[0990] Fórmula Química: $C_{46}H_{52}ClN_7O_5$, Peso Molecular: 818.40

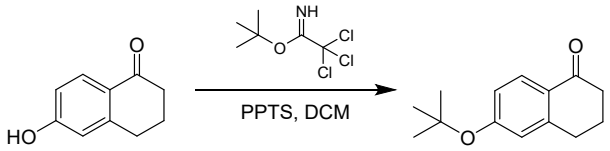
[0991] Recuento total de H de los datos de HNMR: 53.

[0992] **<u>Síntesis de PROTAC 89 ilustrativo</u>**



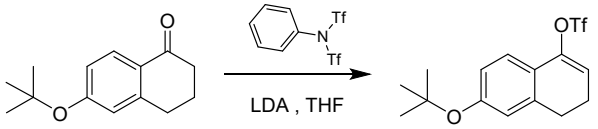
3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6- hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona

[0993] Etapa 1: Preparación de 6-tert-butoxitetralin-1-ona



[0994] A una solución agitada de 6-hidroxitetralin-1-ona (50 g, 308.29 mmol, 1 *eq*) en diclorometano anhidro (2000 mL) a 0 °C se añadió tert-butilo 2,2,2-tricloroetanimidato (67.36 g, 308.29 mmol, 55 mL, 1 *eq*) y para-toluenosulfonato de piridinio (7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 3 horas. Se añadió una porción adicional de tert-butilo 2,2,2-tricloroetanimidato (67.36 g, 308.29 mmol, 55 mL, 1 *eq*) y para-toluenosulfonato de piridinio (7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 *eq*) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 15 horas. Este proceso se repitió tres veces. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1, R_f= 0.8) mostró que quedó la mayoría de reactivo, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de carbonato de hidrógeno de sodio (1500 mL) a 15 °C, y luego se extrajo con diclorometano (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo= 100:1 a 50:1) para producir 6-tert-butoxitetralin-1-ona (21 g, 96.20 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.93-3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

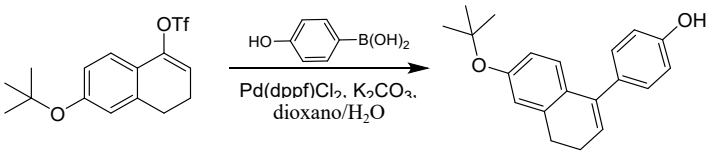
[0995] Etapa 2: Preparación de (6-tert-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)trifluorometanosulfonato



[0996] A una solución de 6-tert-butoxitetralin-1-ona (40 g, 183.24 mmol, 1 *eq*) en *tetrahidrofuran* (500 mL) se añadió litio diiso-propilamida (2 M, 137 mL, 1.5 *eq*) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C por 1 hora, luego 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil) metanosulfonamida (72.01 g, 201.56 mmol, 1.1 eq) en tetrahidrofuran (200 mL) se añadió en forma de gotas a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 2 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1) mostró que se completó la reacción. Se añadió cloruro de amonio saturado (300 mL) a la mezcla, la fase orgánica se separó. Se añadió acetato de etilo (500 mL x 3) a la mezcla, la mezcla resultante se lavó con salmuera (1000 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de

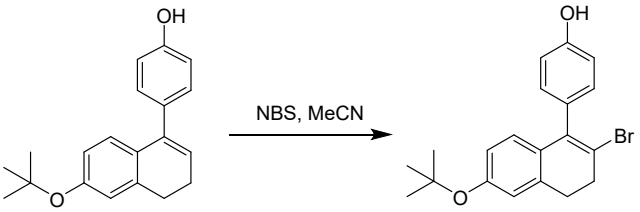
sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:0 a 50:1) para dar (6-tert-butoxi- 3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanosulfonato (52 g, 144.64 mmol, 78% de rendimiento, 97% de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 294.9 $[M+1-56]^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0997] Etapa 3: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



[0998] A una solución de ácido (6-tert-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanosulfonato (52 g, 148.42 mmol, 1 *eq*), (4-hidroxifenil)borónico (24.57 g, 178.11 mmol, 1.2 *eq*) en dioxano (800 mL) y agua (150 mL) se añadió carbonato de potasio (41.03 g, 296.84 mmol, 2 *eq*) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) dicloruro (10.86 g, 14.84 mmol, 0.1 *eq*) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 10 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1) mostró que se completó la reacción. El residuo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: tetrahidrofuran = 50:1 a 20:1) para dar 4-(6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (43 g, 131.46 mmol, 88% de rendimiento, 90% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: 239.1 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)

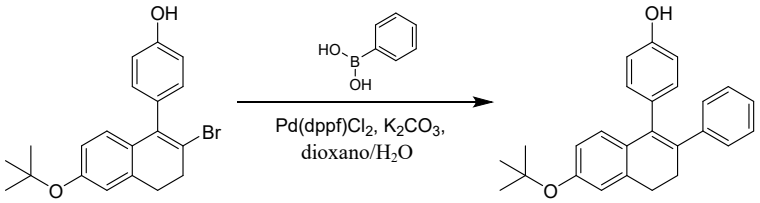
[0999] Etapa 4: Preparación de 4-(2-bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



[01000] A una *solución de 4-(6-tert-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 3.06 mmol, 1* eq*) en acetonitrilo (20 mL) se añadió* N-*bromosuccinimida (489 mg, 2.75 mmol, 0.9* eq) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 1.5 horas. LC-MS mostró que se

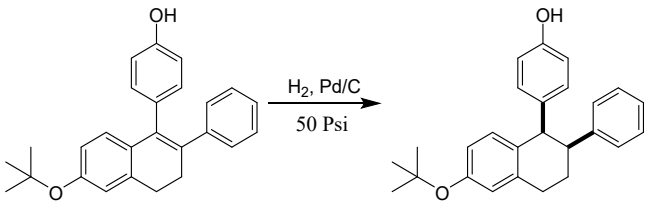
completó la reacción. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:0 a 20:1) para dar 4-(2- bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 2.46 mmol, 80% de rendimiento, 91% de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 316.9 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

[01001] Etapa 5: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



[01002] A una solución de 4-(2-bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 2.46 mmol, 1 *eq*), ácido fenilborónico (314 mg, 2.58 mmol, 1.05 *eq*) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió carbonato de potasio (678 mg, 4.91 mmol, 2 *eq*) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) dicloruro (179 mg, 0.24 mmol, 0.1 *eq*) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 12 horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:0 a 10:1) para obtener 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (930 mg, 2.35 mmol, 95% de rendimiento, 93% de pureza) como un aceite naranja. LCMS (ESI) *m/z*: 314.1 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)

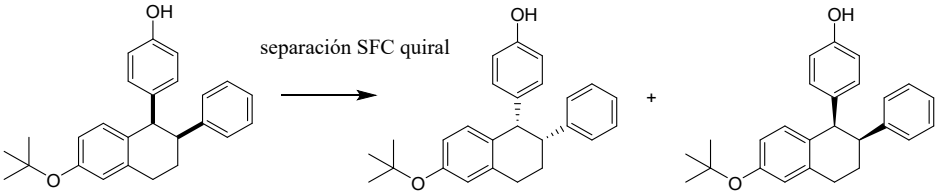
[01003] Etapa 6: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol



[01004] A una solución de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (930 mg, 2.35 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofuran (20 mL) y metanol (4 mL) se añadió paladio en

catalizador de carbono activado (100 mg, 10% de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se degasificó bajo presión y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 Psi) a 30 °C por 36 horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró y la solución se concentró. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional para producir *cis*-4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2.14 mmol, 91% de rendimiento, 91% de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 317.0 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 4H), 6.74 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

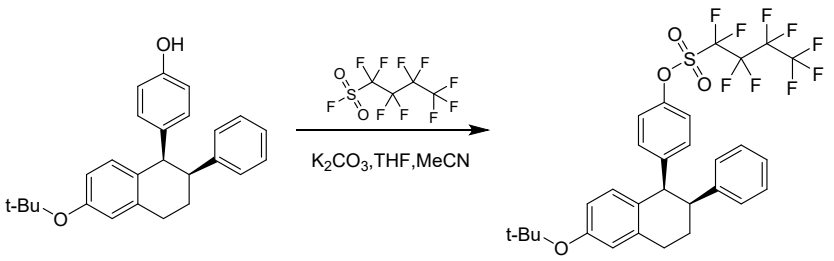
[01005] Etapa 7: Preparación de WX-ARV-HD-012-E1, 4-[(1S,2R)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol



[01006] 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2.13 mmol, 1 *eq*) se sometió a cromatografía de fluidos súper crítica por separación quiral (columna: AD, 250 mm x 30 mm, 5 um; fase móvil: 0.1% hidróxido de amonio en metanol, 20% - 20%, 4.2 min para cada corrida) para producir 4-[(*1S, 2R*)-6-*tert*-butoxi-2-fenil- tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1.04 mmol, 97% rendimiento, 92% pureza) como la primera fracción y 4-[(*1R, 2S*)-6-*tert*- butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1.04 mmol, 97% rendimiento, 92% pureza) como la segunda fracción. Fracción 1: $[\square]_D$ = +336.9 (C = 0.50 g/100 mL en acetato de etilo), LC-MS (ESI) *m/z*: 395.1 $[M+23]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

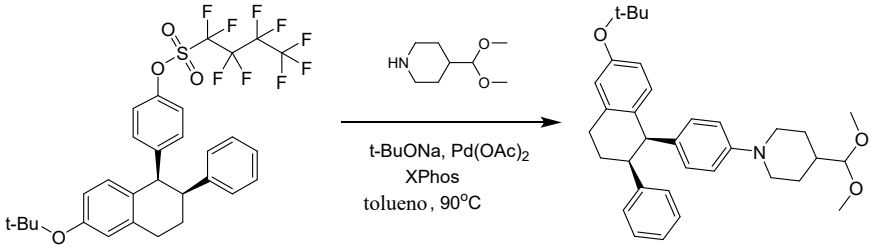
[01007] Fracción 2: $[\alpha]_D$ = -334.1 (C = 0.50 g/100 mL en acetato de etilo), LC-MS (ESI) *m/z*: 395.2 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.02 (s, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

[01008] Etapa 8: Preparación de 4-(6-benciloxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen -1-il)fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato



[01009] A una solución de 4-[(*1R,2S*)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (1 g, 2.68 mmol, 1 eq) y 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo fluoruro (811 mg, 2.68 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (557 mg, 4.03 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 16 horas. TLC (éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 50:1). El compuesto deseado [4-[(*1R,2S*)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1.6 g, 2.44 mmol, 91% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.94 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 4H), 6.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)

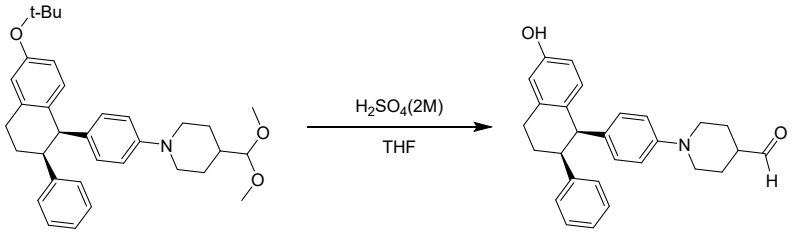
[01010] Etapa 9: Preparación de 1-[4-(6-benciloxi-2-fenil-3, 4- dihidronaftalen-1-il) fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina



[01011] Una mezcla de [4-[(*1R,2S*)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1.6 g, 2.44 mmol, 1 eq), 4-(dimetoximetil)piperidina (584 mg, 3.67 mmol, 1.5 eq), sodio tert-butóxido (705 mg, 7.33 mmol, 3 eq), acetato de paladio (82 mg, 0.37 mmol, 0.15 eq) y diciclohexilfosfino -2',4',6'-triisopropilbifenilo (233 mg, 0.49 mmol, 0.2 eq) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C por 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La LC-MS mostró que se detectó un pico principal con el MS deseado. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de

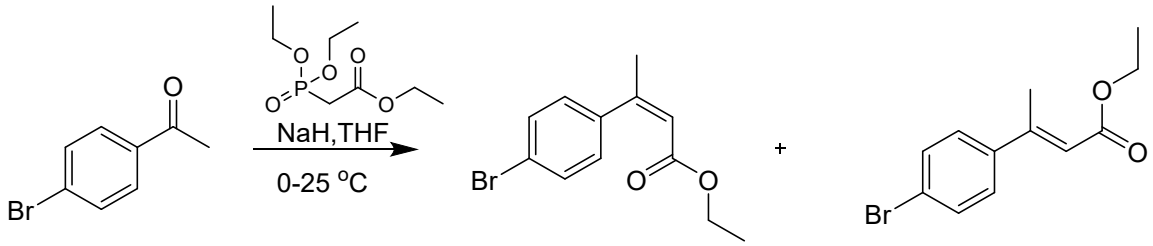
etilo (50 mL), se filtró en un tapón de Celite, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=100:1 a 10:1). El compuesto deseado 1-[4-[(*1R,2S*)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina (1.1 g, 2.14 mmol, 87% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 514.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 4H), 6.73 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 7H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.54 (d, J=2.0, 12.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 11H).

[01012] Etapa 10: Preparación de 1-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil] fenil]-2 -fenil-tetralin-6-ol



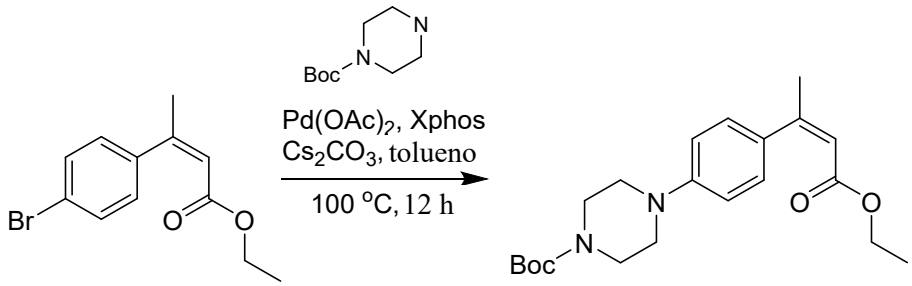
[01013] A una solución de 1-[4-[(1R,2S)-6-tert-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina (1.1 g, 2.14 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (45 mL) se añadió ácido sulfúrico (2 M, 43 mL, 40 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 1 hora. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: 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 inactivó con adición de solución de bicarbonato de sodio saturada a pH = 7~8, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto deseado 1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído (900 mg, 2.14 mmol, 99 % de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS MS (ESI) *m/z*: 412.1 $[M+1]^+$

[01014] Etapa 11: Preparación de etilo (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato



[01015] A una suspensión de hidruro de sodio (2.41 g, 60.29 mmol, 60% de pureza, 1.2 eq) en tetrahidrofuran (100 mL) enfriado a 0 °C se añadió lentamente etilo 2-dietoxifosforilacetato (13.52 g, 60.29 mmol, 12 mL, 1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 1 hora. Una solución de 1-(4-bromofenil)etanona (10 g, 50.24 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (100 mL) se añadió en forma de gotas y la mezcla se agitó a 25°C por 12 horas. A esta mezcla se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con HPLC preparativa (acetonitrilo: agua= 50:1 a 5:1). Se obtuvo Etil (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato (6.6 g, 24.52 mmol, 48.9% de rendimiento) como un aceite amarillo y etilo (E)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato (2.6 g, 9.66 mmol, 19.3% de rendimiento) también se obtuvo como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 270.0 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.02 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.02 (q, *J*=14.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.13 (q, *J*=14.4 Hz, 3H).

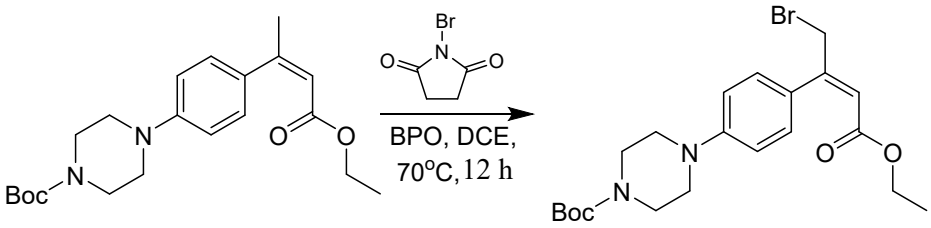
[01016] Etapa 12: Preparación de tert-butil 4-[4-[(Z)-3-etoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato



[01017] Una mezcla de etilo (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato (2.0 g, 7.43 mmol, 1 eq), tert-butilo piperazina-1-carboxilato (2.08 g, 11.15 mmol, 1.5 eq), carbonato de cesio (4.84 g, 14.86 mmol, 2 eq), acetato de paladio (334 mg, 1.49 mmol, 0.2 eq) y XPhos (708 mg, 1.49 mmol, 0.2 eq) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con salmuera saturada (30 mL x 2) y se extrajo con acetato de etilo (30mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm, 10 um; fase móvil: [agua(0.225% ácido fórmico)-acetonitrilo]; B%: 50% acetonitrilo-80% acetonitrilo, 30 min). Tert-butil 4-[4-[(Z)-3-etoxi-1-

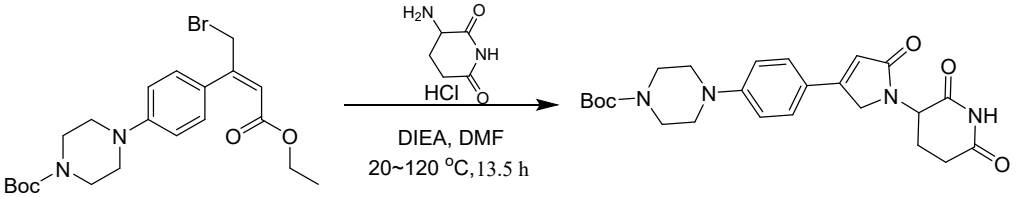
metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato (2.24 g, 5.83 mmol, 78% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 375.1 $[M]^+$.

[01018] Etapa 13: Preparación de tert-butil 4-[4-[(E)-1-(bromometil) -3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato



[01019] A una solución de tert-butil 4-[4-[(Z)-3-etoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil] piperazina-1-carboxilato (1.0 g, 2.60 mmol, 1 eq) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (462.93 mg, 2.60 mmol, 1 eq) en dicloroetano (10 mL) se añadió peróxido de benzoilo(189 mg, 0.78 mmol, 0.3 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 70 °C por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. LC-MS mostró que se detectó ~24% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se lavó con salmuera saturada acuosa (25 mL x 2) y se extrajo con diclorometano (40 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas 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=50/1 a 25:1). Tert-butil 4-[4-[(E)-1-(bromometil)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato (0.3 g, 0.43 mmol, 16% de rendimiento, 65% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 453.0 $[M+1]^+$.

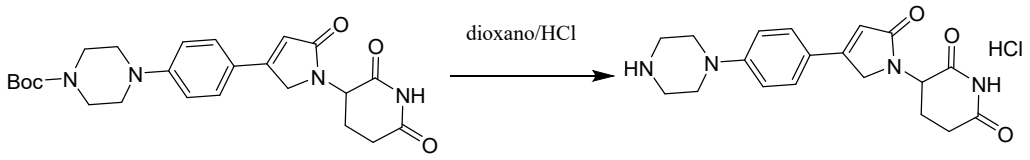
[01020] Etapa 14: Preparación de tert-butil 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il] fenil]piperazina-1-carboxilato



[01021] A una mezcla de 3-aminopiperidina-2,6-diona (84.95 mg, 0.52 mmol, 1.2 eq, sal de HCl) en dimetil formamida (3 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (556 mg, 4.30 mmol, 0.7 mL, 10 eq). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. Luego tert-butil 4-[4-[(E)-1-(bromometil)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil] fenil] piperazina-1-carboxilato (0.3 g, 0.43 mmol, 1 eq) se añadió a la reacción y la mezcla se agitó a 50 °C por 0.5 hora. La mezcla resultante se calentó adicionalmente hasta a 120 °C y se agitó por 12 horas. LC-MS mostró que se detectó

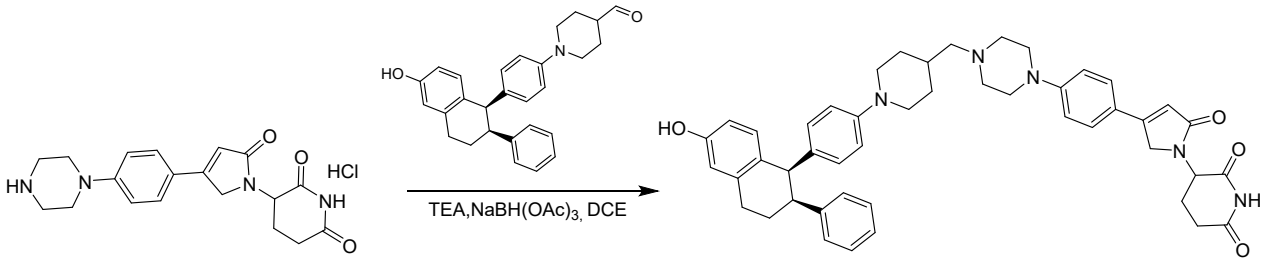
el compuesto deseado. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada acuosa (25 mL x 2) y se extrajo con acetato de etilo (30mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por triturado con metilo tert-butil éter (15 mL). El producto tert-butil 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il] fenil]piperazina-1-carboxilato (175 mg, 0.23 mmol, 52% de rendimiento, 58% de pureza) se obtuvo como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 455.1 $[M+1]^+$.

[01022] Etapa 15: Preparación de 3-[5-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il] piperidina-2,6-diona



[01023] A una solución de tert-butil 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il] fenil]piperazina-1-carboxilato (175 mg, 0.22 mmol, 1 eq) se añadió HCl en dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. 3-[5-Oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il] piperidina-2,6-diona (260 mg, crudo, sal de HCl) se obtuvo como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 355.1 $[M+1]^+$.

[01024] Etapa 16: Preparación de 3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6- hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (**PROTAC 89** ilustrativo)



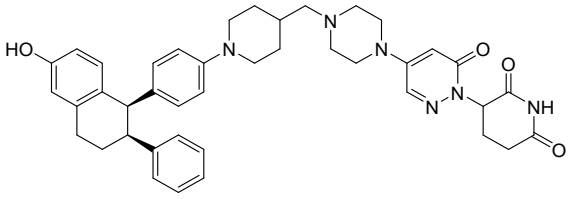
[01025] A una solución de 3-[5-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (260 mg, 0.66 mmol, 1 eq, sal de HCl) en dicloroetano (3 mL) se añadió trietilamina (202 mg, 2.00 mmol, 0.3 mL, 3 eq) y 1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído (109 mg, 0.26 mmol, 0.4 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 15 minutos, y luego se añadió borohidruro de acetato de sodio (282 mg, 1.33 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por otras 11.5 horas. LC-MS mostro que se detectó ~74% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera saturada (20 mL x 2) y se extrajo con diclorometano (30 mL x 2). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar a residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (0.225% ácido fórmico) - acetonitrilo]; B%: 22%-43% en 10 min). El producto 3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (38.7 mg, 0.04 mmol, 7% de rendimiento, 95% de pureza, sal de formato) se obtuvo como un sólido marrón.

[01026] LC/MS (ESI) *m/z*: 750.3 $[M+1]^+$;

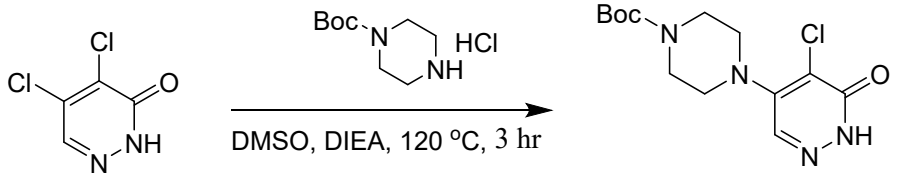
[01027] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.47 (b s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

[01028] **<u>Síntesis de PROTAC 102 ilustrativo</u>**



3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil- tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona

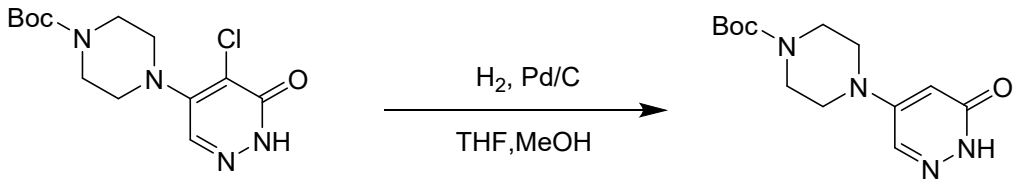
[01029] Etapa 1: Preparación de tert-butil 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il) piperazina-1-carboxilato



[01030] A una solución de 4,5-dicloro-1H-piridazin-6-ona (5 g, 30.31 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (100 mL) se añadió diisopropiletilamin (11.75 g, 90.92 mmol, 3 eq) y tert-butilo piperazina-1-carboxilato hidrocloruro (6.75 g, 30.31 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 120 °C por 3 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se

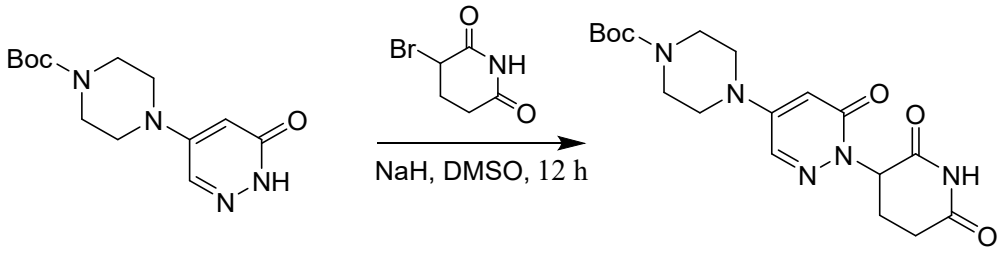
inactivó por adición de agua (500 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (diclorometano: alcohol de metilo =200:1 a 100:1). Tert-butil 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (8.18 g, 24.95 mmol, 82% de rendimiento, 96% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 315.1 $[M+1]^+$;^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[01031] Etapa 2: Preparación de tert-butil 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il) piperazina-1-carboxilato



[01032] A una solución de tert-butil 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1 g, 3.18 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (1 mL) y metanol (9 mL) se añadió catalizador de paladio/carbono activado (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 (45 psi) a 25 °C por 0.5 hora. La reacción se basificó con trietilamina, y luego se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Tert-butil 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il) piperazina-1-carboxilato (1 g, crudo) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 281.1 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.22 (br s, 1H), 10.38 - 10.03 (m, 1H), 7.91 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.04 (br d, *J*=7.2 Hz, 4H), 1.41 (s, 9H).

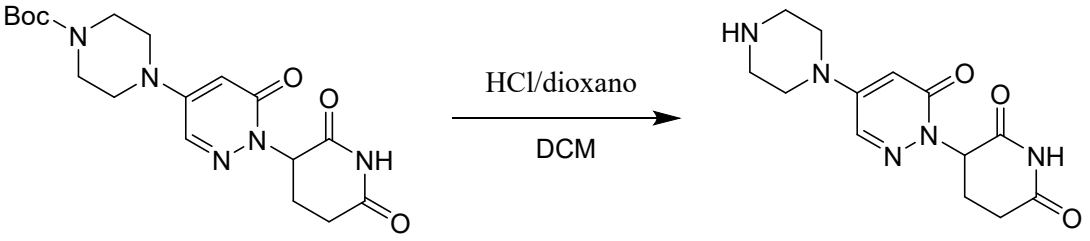
[01033] Etapa 3: Preparación de tert-butil 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil) -6-oxo-piridazin-4-il]piperazina-1-carboxilato



[01034] A una solución de tert-butil 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato (950 mg, 3.39 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió hidruro de sodio (271 mg, 6.78 mmol, 60% de pureza, 2 eq) a 25 °C seguido por la adición de 3-bromopiperidina-2,6-

diona (650 mg, 3.39 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C por 12 horas. La mezcla resultante se filtró y se inactivó por adición de agua (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 250 x50 mm, 10 um; fase móvil: [agua(0.225% ácido fórmico)-ACN]; B%: 16%-46% en 30min). Tert-butil 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-oxo -piridazin-4-il]piperazina-1-carboxilato (190 mg, 0.48 mmol, 14% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 392.1 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*=5.3, 11.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.34 (s, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.58 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

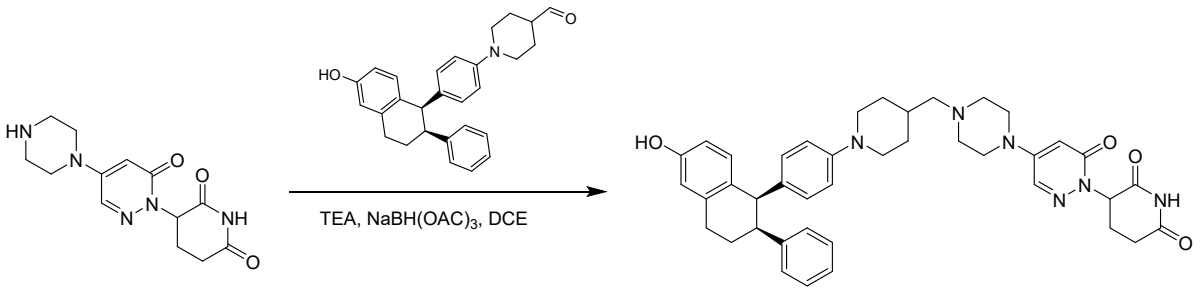
[01035] Etapa 4: Preparación de 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il) piperidina-2,6-



diona

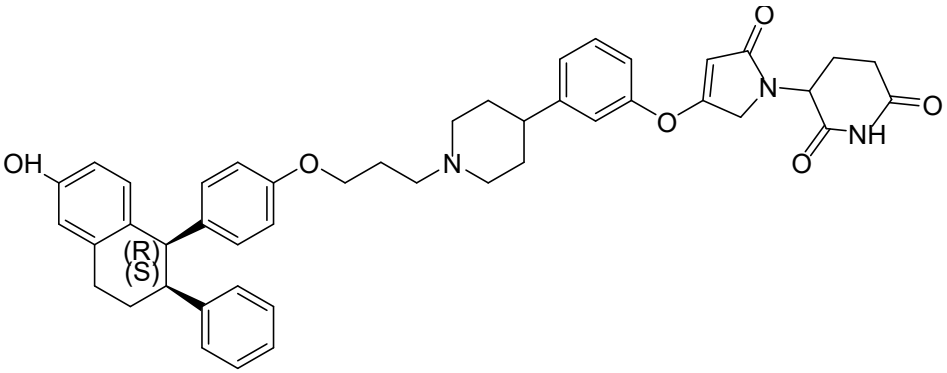
[01036] A una solución de tert-butil 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-oxo-piridazin-4-il]piperazina-1- carboxilato (190 mg, 0.48 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (2 mL) se añadió hidrocloruro en dioxano (4 M, 10 mL, 78 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 hora. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar dioxano. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il) piperidina-2,6-diona (120 mg, 0.36 mmol, 75% de rendimiento, hidrocloruro) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 292.0 $[M+1]^+$.

[01037] Etapa 5: Preparación de 3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil- tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona (**PROTAC 102** ilustrativo)



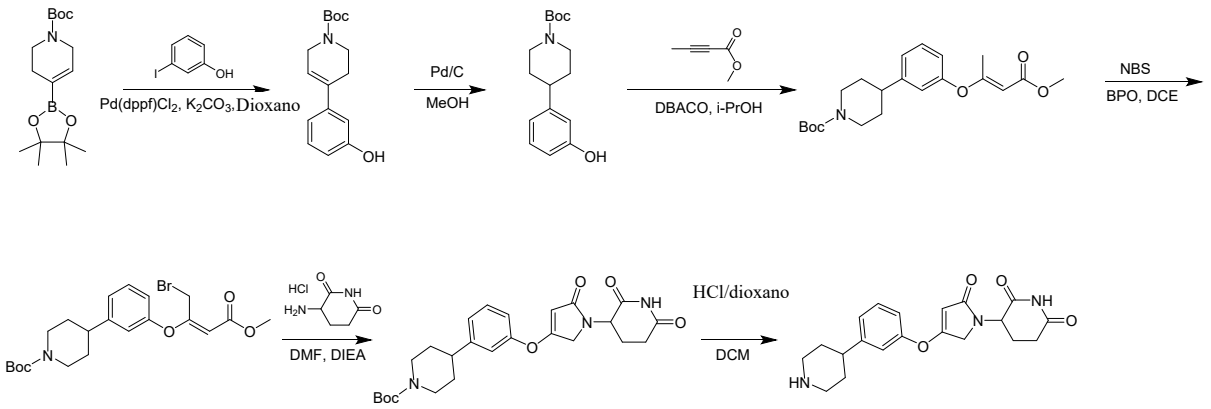
[01038] A una solución de 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il)piperidina-2,6-diona (57 mg, 0.17 mmol, 1.2 *eq*, sal de hidrocloruro) y 1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 0.14 mmol, 1 *eq*, ver etapa 10, síntesis de PROTAC 89 ilustrativo) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se añadió trietilamina (30 mg, 0.29 mmol, 2 *eq*) y la mezcla se agitó a 25 °C por 0.5 hora. Luego se añadió sodio triacetoxiborohidruro (93 mg, 0.43 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó adicionalmente a 25 °C por 0.5 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar 1,2-dicloroetano. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Luna C18 150 x 25 mm, 5 um; fase móvil: [agua(0.225% ácido fórmico)-ACN]; B%: 18%-38% en 7.8 min). El Compuesto 3-[4-[4-[[1- [4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona (33 mg, 0.04 mmol, 30% de rendimiento, 99% de pureza, sal de formato) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 687.3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.84 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J*=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.57 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.52 (d, *J*=2.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.42 (d, *J*=4.8 Hz, 5H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.73 (d, *J*=14.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 2H).

[01039] **<u>Síntesis de PROTAC 106 ilustrativo</u>**

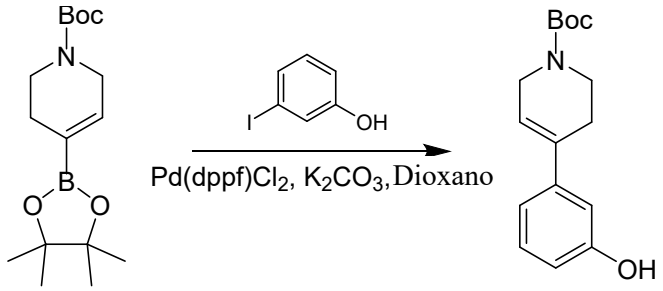


3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona

[01040] **Esquema Sintético parte 1**



[01041] Etapa 1: Preparación de tert-butil 4-(3-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

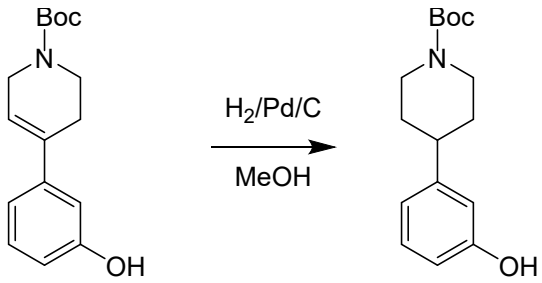


[01042] A una mezcla de tert-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro -2H-piridina-1-carboxilato (7.00 g, 22.64 mmol, 1.00 *eq*) y 3-yodofenol (4.98 g, 22.64 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se añadió carbonato de potasio (6.26 g, 45.28 mmol, 2.00 *eq*) y ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (1.66 g, 2.26 mmol, 0.10 *eq*) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C por 4 horas bajo nitrógeno. 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 vertió en agua (500 mL) y se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL * 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 8/1). Tert-butil 4-(3-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4.00 g, 14.53 mmol, 64% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco

[01043] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 298.1 $[M+23]^+$

[01044] Fórmula Química: $C_{16}H_{21}NO_3$, Peso Molecular: 275.34

[01045] Etapa 2: Preparación de tert-butil 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato

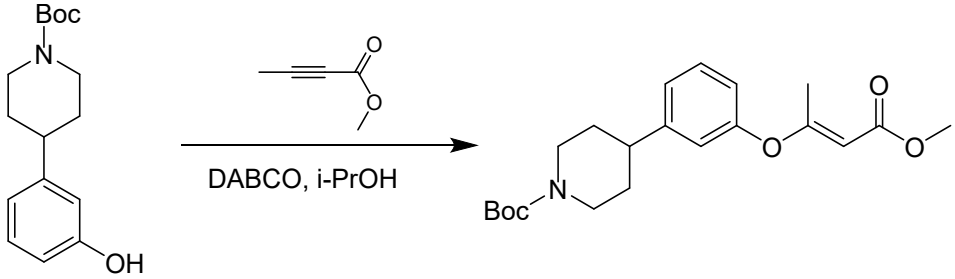


[01046] A una solución de tert-butil 4-(3-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4.00 g, 14.53 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (4 mL) se añadió paladio en catalizador de carbono activado (1.00 g, 10% de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (40 Psi) a 30 °C por 4 horas. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo tert-butil 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato crudo (4.00 g, crudo) como un sólido blancuzco

[01047] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 300 $[M+23]^+$

[01048] Fórmula Química: $C_{16}H_{23}NO_3$, Peso Molecular: 277.36

[01049] **Etapa 3: Preparación de tert-butil 4-[3-[(E)-3-metoxi-1-metil-3-oxo- prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato**



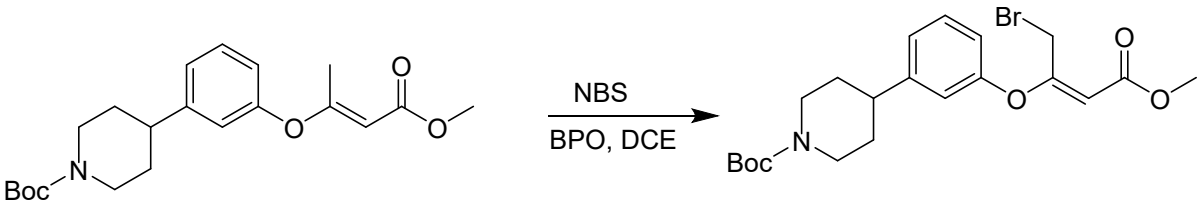
[01050] A una solución de tert-butil 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato (2.00 g, 7.21 mmol, 1.00 *eq*) y metilo but-2-inoato (1.06 g, 10.82 mmol, 1.50 *eq*) en isopropanol (20 mL) se añadió 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (808 mg, 7.21 mmol, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por 12 horas. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 mL a 15 °C, y se extrajo con acetato de etilo (20mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=20:1 a 10:1).

Tert-butil 4-[3-[(E)-3-metoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato (1.72 g, 4.58 mmol, 63% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[01051] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 398.1 $[M+23]^+$

[01052] Fórmula Química: $C_{21}H_{29}NO_5$, Peso Molecular: 375.46

[01053] **Etapa 4: Preparación de tert-butilo (E)-4-(3-((1-bromo-4-metoxi-4-oxobut-2-en-2-il)oxi)fenil)piperidina-1-carboxilato**



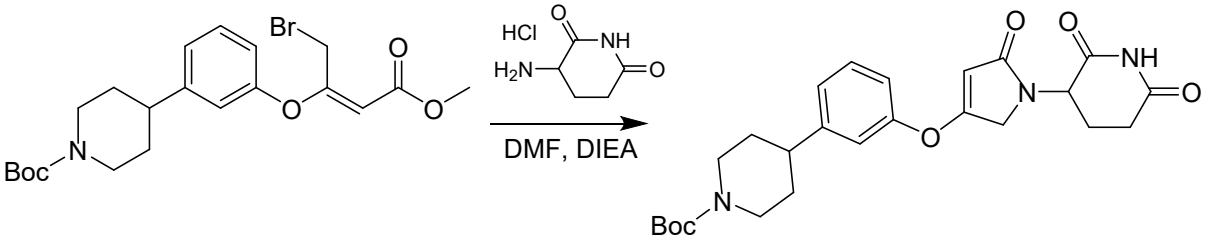
[01054] A una mezcla de tert-butil4-[3-[(E)-3-metoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperi

[01055] dina-1-carboxilato (1.2 g, 3.20 mmol, 1.00 *eq*) en dicloroetano (50 mL) se añadió una solución de N-bromosuccinimida (853 mg, 4.79 mmol, 1.5 *eq*) y peróxido de benzoilo (232 mg, 0.96 mmol, 0.3 *eq*). La mezcla se agitó a 70 °C por 12 horas. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se inactivó por adición de agua (200 mL), se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=100:1~40:1). Se obtuvo tert-butil4-[3-[(E)-1-(bromometil)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato (960 mg, crudo) como un aceite amarillo.

[01056] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 477.9 $[M+23]^+$

[01057] Fórmula Química: $C_{21}H_{28}BrNO_5$, Peso Molecular: 454.35

[01058] **Etapa 5: Preparación de tert-butil 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi]fenil]piperidina-1-carboxilato**

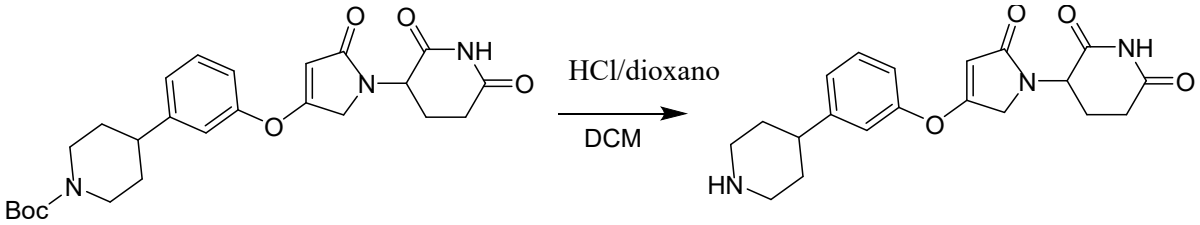


[01059] A una mezcla de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1.56 g, 9.46 mmol, 5 *eq*, hidrocloruro) en dimetilformamida (20 mL) se añadió diisopropiletilamina (2.45 g, 18.93 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 14 °C por 1 hr. El tert-butil 4-[3-[(E)-1-(bromometil) -3-metoxi-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato (860 mg, 1.89 mmol, 1 *eq*) se añadió a la reacción. Y luego la mezcla se agitó a 50 °C por 0.5 hora. Luego la mezcla se calentó hasta a 100 °C por 12 horas. LC-MS mostró que el material de partida bromuro se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla se inactivó por adición de agua (200 mL), se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por triturado con metilo tert-butil éter (30 mL). Se obtuvo tert-butil 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi]fenil]piperidina-1-carboxilato (376 mg, 0.80 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido marrón

[01060] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 492.2 $[M+23]^+$

[01061] Fórmula Química: $C_{25}H_{31}N_3O_6$, Peso Molecular: 469.53

[01062] **Etapa 6: Preparación de 3-[5-oxo-3-[3-(4- piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona**

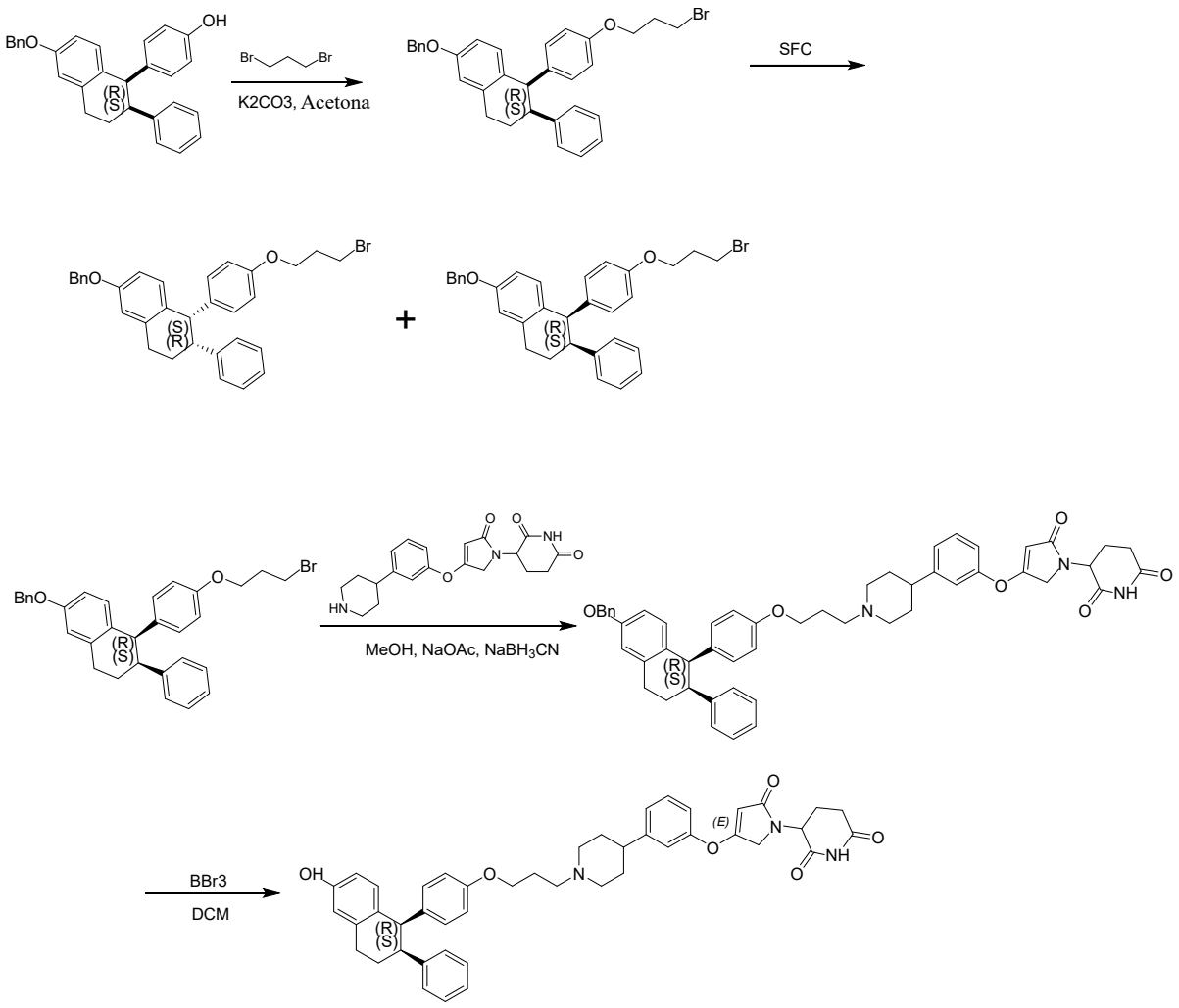


[01063] A una mezcla de tert-butil 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi] fenil]piperidina-1-carboxilato (420 mg, 0.89 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 4 mL, 20 *eq*). La mezcla se agitó a 14 °C por 0.5 hora. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo 3-[5-oxo-3-[3-(4-piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (400 mg, crudo, hidrocloruro) crudo como un sólido marrón

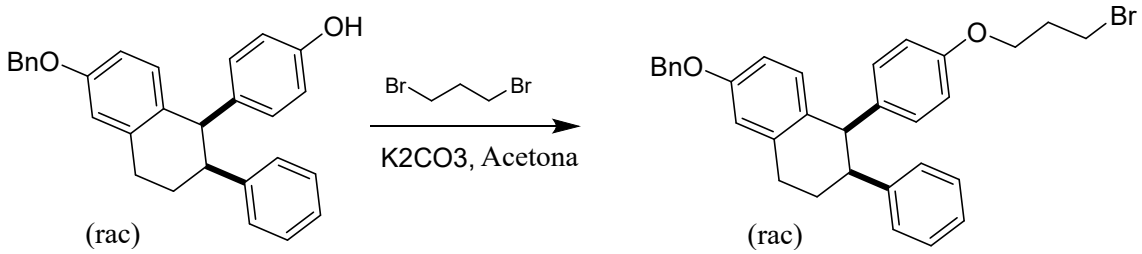
[01064] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 370 $[M+1]^+$

[01065] Fórmula Química: $C_{20}H_{23}N_3O_4$, Peso Molecular: 369.41

[01066] **Esquema Sintético parte 2**



[01067] Etapa 7: Preparación de (cis)-6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin



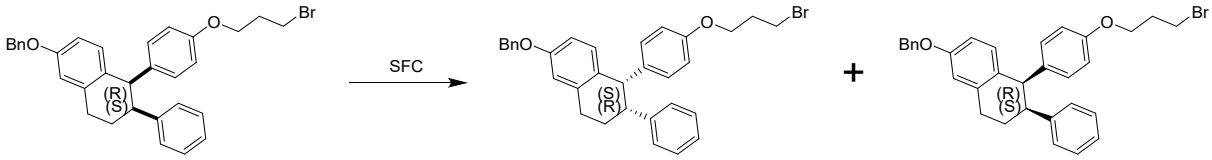
[01068] A una solución de 4-[(1R,2S)-6-benciloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (1.00 g, 2.46 mmol, 1.00 *eq*) en acetona (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1.02 g, 7.38 mmol, 3.00 *eq*) y 1,3-dibromopropano (2.48 g, 12.30 mmol, 1.3 mL, 5.00 *eq*). La mezcla se agitó a 70 °C por 12 horas. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y un pico principal y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (40 mL) a 15°C, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con acetato de etilo (20 mL X 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC

preparativa (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um; fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 70%-100%,30;52%min). (cis)-6-benciloxi-1- [4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin (850 mg, 1.61 mmol, 65% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

[01069] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 527.2 $[M+1]^+$

[01070] Fórmula Química: $C_{32}H_{31}BrO_2$, Peso Molecular: 527.49

[01071] **Etapa 8: Preparación de (1S,2R)-6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin y (1R,2S)-6-benciloxi-1-[4-(3- bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin.**



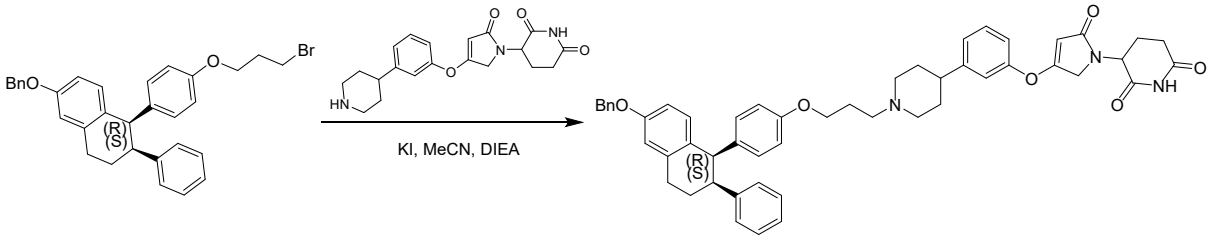
[01072] Los enantiómeros de (cis) 6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin (850 mg, 1.61 mmol, 1.00 *eq*) se separaron mediante el uso de cromatografía de fluido supercrítico. El residuo se separó por cromatografía de fluido supercrítico (columna: OJ(250mm*30mm,10um);fase móvil: [0.1%NH3H2O MEOH]; B%:60%-60%,20.9min;300minmin) velocidad de flujo: 2mL/min longitud de onda: 220nm.

[01073] (1S,2R)-6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2- fenil-tetralin (350 mg, 0.65 mmol, 81% de rendimiento, 97% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

[01074] (1R,2S)-6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin (350 mg, 0.66 mmol, 82% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

[01075] Fórmula Química: $C_{32}H_{31}BrO_2$, Peso Molecular: 527.49

[01076] **Etapa 9: Preparación de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benciloxi-2- fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona**



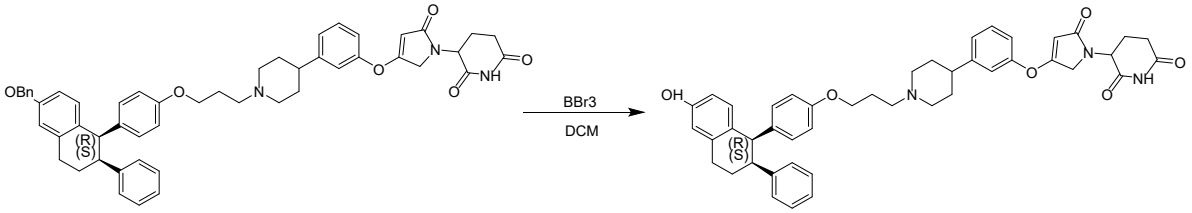
[01077] A una mezcla de (1R,2S)-6-benciloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin (164 mg, 0.31 mmol, 1.1 *eq*) y 3-[5-oxo-3-[3-(4-piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina -2,6-diona (115 mg, 0.28 mmol, 1 *eq*, hidrocloruro) en acetonitrilo (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (110 mg, 0.85 mmol, 3 *eq*) y yoduro de potasio (47 mg, 0.28 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C por 1.5 horas. LC-MS mostró que el material de partida de amina se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla

se inactivó con adición de agua (100 mL), se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 4), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol=10:1). Se obtuvo 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benciloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0.12 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido marrón.

[01078] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 816.4 $[M+1]^+$

[01079] Fórmula Química: $C_{52}H_{53}N_3O_6$, Peso Molecular: 815.99

[01080] **Etapa 10: Preparación de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona**



[01081] A una mezcla de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benciloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil] -4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0.12 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 mL) se añadió tribromuro de boro (92 mg, 0.37 mmol, 3 *eq*) a - 68 °C. La mezcla se agitó a -68 °C por 30 minutos. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y un pico principal y se detectó MS deseado. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL X 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Boston Green ODS 150*30 5u;fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 34%-55%,10min). 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (16 mg, 0.02 mmol, 16% de rendimiento, 97% de pureza, formato) se obtuvo como un sólido blanco

[01082] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 726.3 $[M+1]^+$

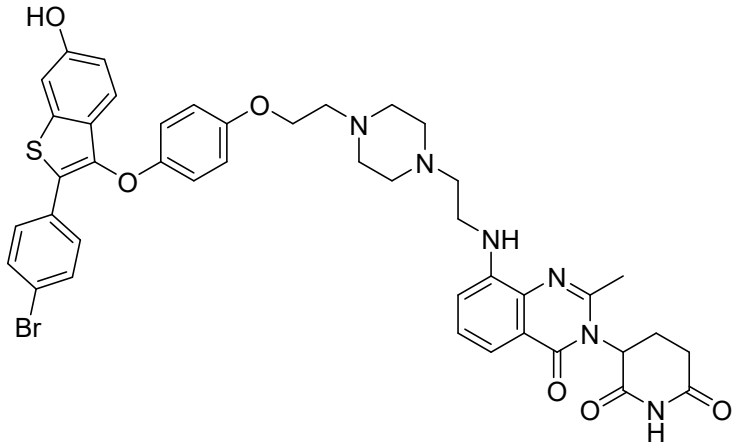
[01083] **^{1}H NMR:** (400MHz, DMSO-d_6)

[01084] δ = 10.92 (s, 1H), 9.48 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 6H), 6.82 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.18 - 3.97 (m, 3H), 3.84 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H),

3.02 - 2.82 (m, 5H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.39 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, *J*=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.58 (m, 11H)

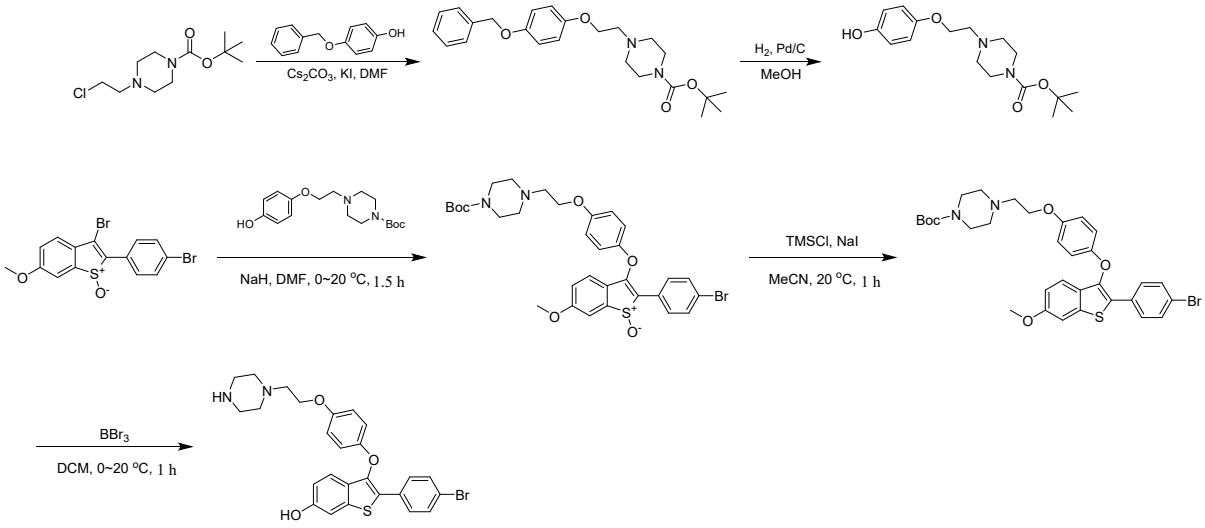
[01085] Fórmula Química: $C_{45}H_{47}N_3O_6$, Peso Molecular: 725.87

[01086] **<u>Síntesis de PROTAC 107 ilustrativo</u>**

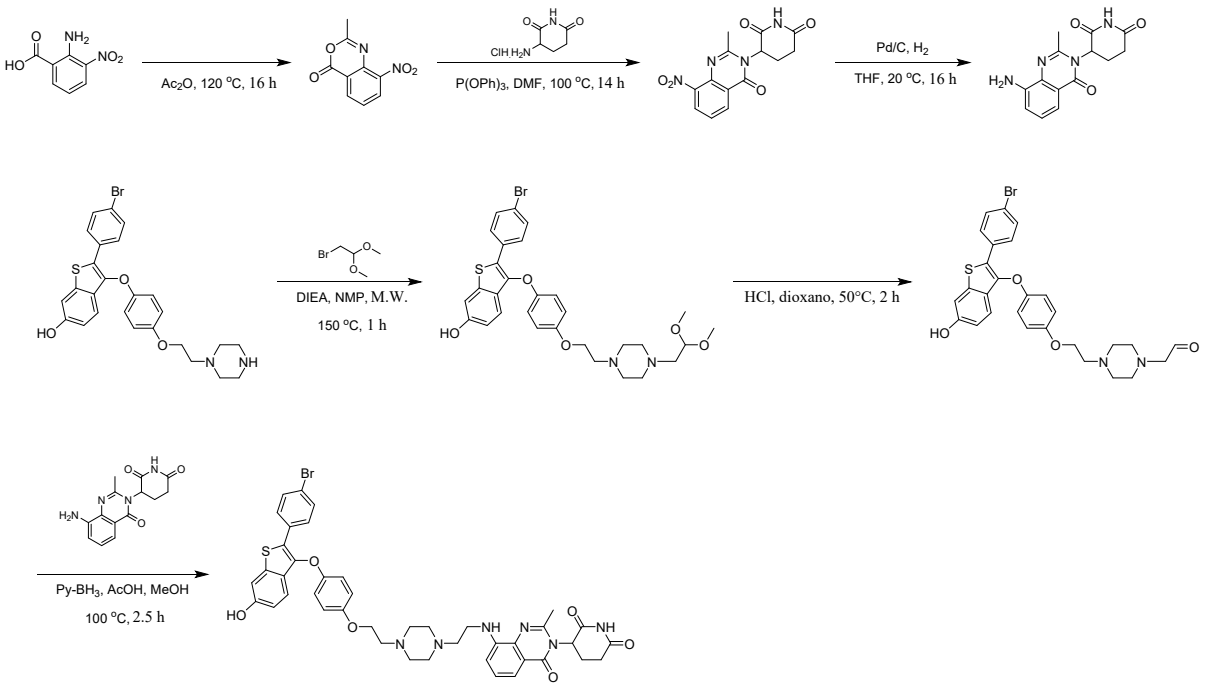


3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona

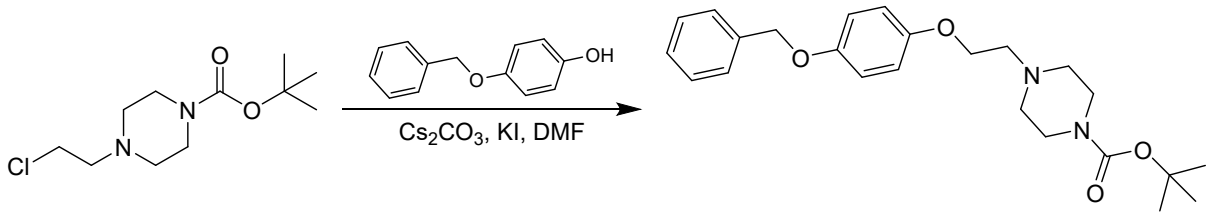
[01087] **Esquema Sintético parte 1:**



[01088] **Esquema Sintético parte 2:**



[01089] Etapa 1: Síntesis de tert-butil4-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato



[01090] 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 LCMS mostró que la mayoría del material de partida se consumió. Se añadió agua (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 (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 = 50/1 a 3/1). Se obtuvo tert-butil 4-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 3.39 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro.

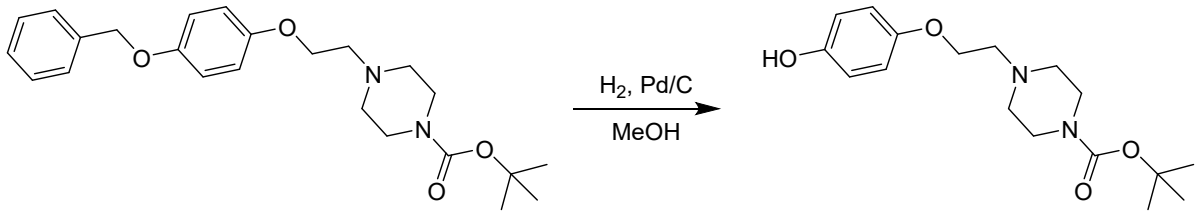
[01091] Fórmula Química: C24H32N2O4, Peso Molecular: 412.5

[01092] Recuento total de H de los datos de HNMR: 32

[01093] **^{1}H NMR**: (400MHz, cloROFORM-d)

[01094] *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)

[01095] Etapa 2: Síntesis de tert-butil 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato



[01096] 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 concentró al vacío. Tert-butil 4-[2- (4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (1 g, 3.07 mmol, 90% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

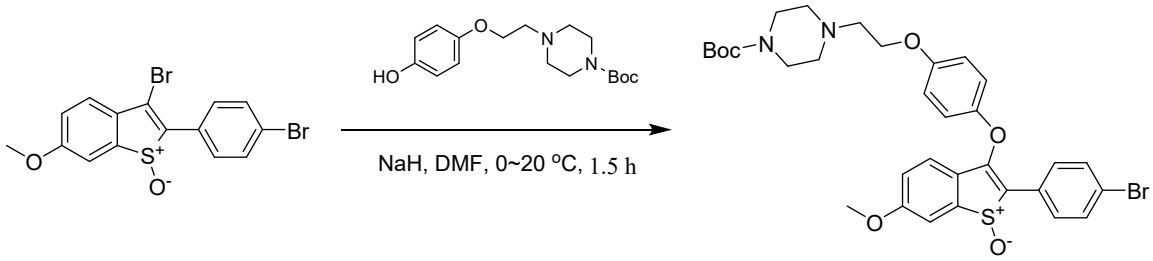
[01097] Fórmula Química: C17H26N2O4, Peso Molecular: 322.4

[01098] Recuento total de H de los datos de HNMR: 26

[01099] **^{1}H NMR**: (400MHz, cloROFORM-d)

[01100] *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)

[01101] Etapa 3: Síntesis de tert-butil 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-oxidobenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato



[01102] 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. 3-

bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io (300 mg, 0.72 mmol, 1.00 *eq*) se añadió, y luego la mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. La LCMS mostró que la reacción se completó 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 saturada (10 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir tert-butil 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1- oxido-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.

[01103] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 657.0 $[M+1]^+$

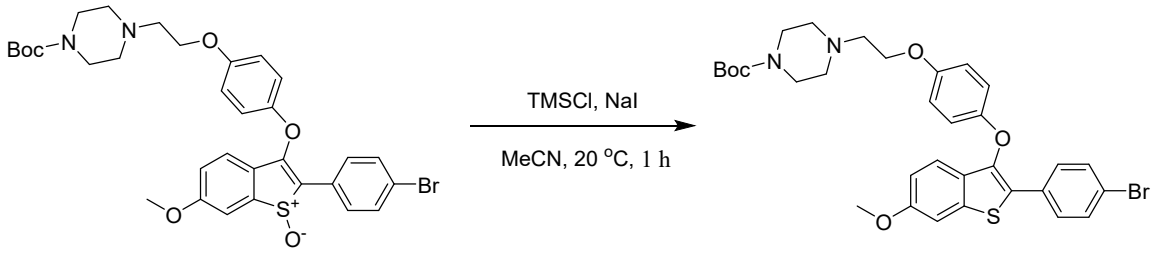
[01104] **^{1}H NMR:** (400MHz, $CDCl_3$)

[01105] *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)

[01106] Fórmula Química: $C_{32}H_{35}BrN_2O_6S$, Peso Molecular: 655.60

[01107] Recuento total de H de los datos de HNMR: 35.

[01108] **Etapa 4: Síntesis de tert-butil 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato**

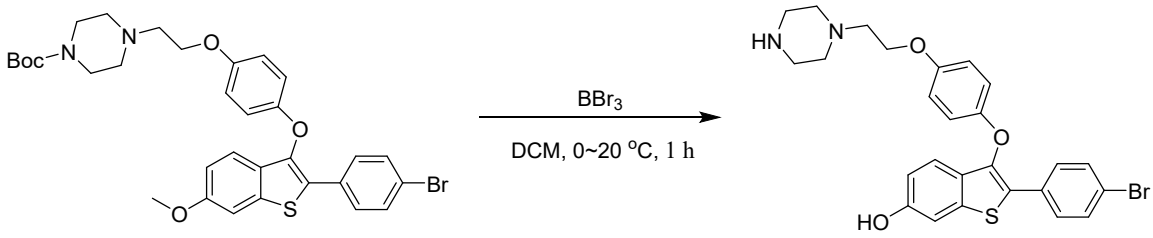


[01109] A una solución de tert-butil 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen- 1-io-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (370 mg, 0.56 mmol, 1.00 *eq*) en acetonitrilo (6 mL) se añadió yoduro de sodio (254 mg, 1.69 mmol, 3.00 *eq*) y trimetilclorosilano (123 mg, 1.13 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. La LCMS 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 saturada (10 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo tert-butil 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.

[01110] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 639.0 $[M+1]^+$.

[01111] Fórmula Química: $C_{32}H_{35}BrN_2O_5S$, Peso Molecular: 639.60

[01112] **Etapa 5: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenoxi)benzo[b]tiofen-6-ol**



[01113] 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 LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) a 0 °C, y se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (5 mL x 2), se secó con 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.

[01114] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 527.0 $[M+1]^+$.

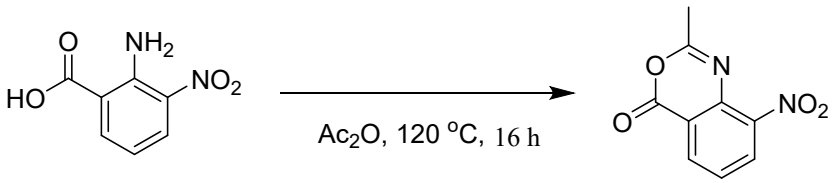
[01115] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01116] *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)

[01117] Fórmula Química: $C_{26}H_{25}BrN_2O_3S$, Peso Molecular: 525.46

[01118] Recuento total de H de los datos de HNMR: 25.

[01119] **Etapa 6: Síntesis de 2-metil-8-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona**



[01120]

[01121] Una mezcla de ácido 2-amino-3-nitro-benzóico (2 g, 10.98 mmol, 1.00 *eq*) en anhidruro acético (10 mL) se agitó a 120 °C por 16 horas adicionales. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo) indicó que se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente. El residuo se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1 (30

mL), luego se filtró. La torta de filtro se obtuvo como el producto deseado 2-metil-8-nitro-3,1-benzoxazin-4-ona (600 mg, 2.91 mmol, 26% de rendimiento).

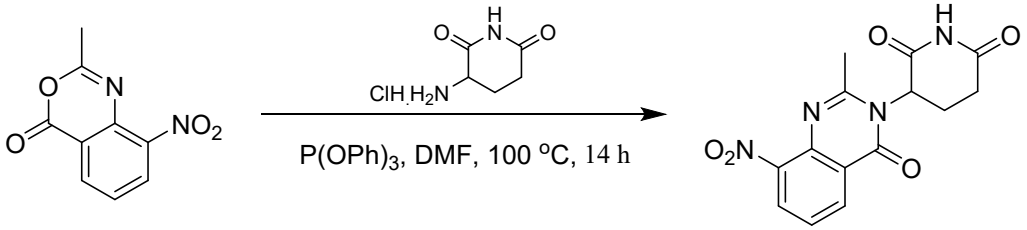
[01122] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01123] *δ:* 8.42 - 8.31 (m, 2H), 7.72 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).

[01124] Fórmula Química: $C_9H_6N_2O_4$, Peso molecular: 206.15

[01125] Recuento total de H de los datos de HNMR: 6.

[01126] **Etapa 7: Síntesis de 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)- il)piperidina-2,6-diona**

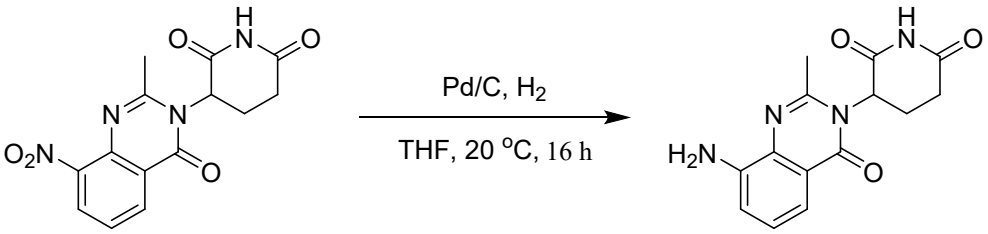


[01127] A una solución de 2-metil-8-nitro-3,1-benzoxazin-4-ona (1 g, 4.85 mmol, 1.00 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (956 mg, 5.82 mmol, 1.20 *eq*, hidrocloruro) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió fosfito de trifenilo (2.26 g, 7.27 mmol, 1.9 mL, 1.50 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C por 14 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo 3-(2-metil-8-nitro-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (450 mg, crudo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01128] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 316.9 $[M+1]^+$.

[01129] Fórmula Química: $C_{14}H_{12}N_4O_5$, Peso Molecular: 316.27

[01130] **Etapa 8: Síntesis de 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)- il)piperidina-2,6-diona**



[01131] A una solución de 3-(2-metil-8-nitro-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (450 mg, 1.42 mmol, 1.00 *eq*) en tetrahidrofuran (50 mL) se añadió catalizador de paladio/C (100 mg, 0.14 mmol, 10% de pureza) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se

desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (15 psi) a 20 °C por 16 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto crudo 3-(8-amino-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (380 mg, 1.33 mmol, 94% de rendimiento) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01132] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 287.1 $[M+1]^+$.

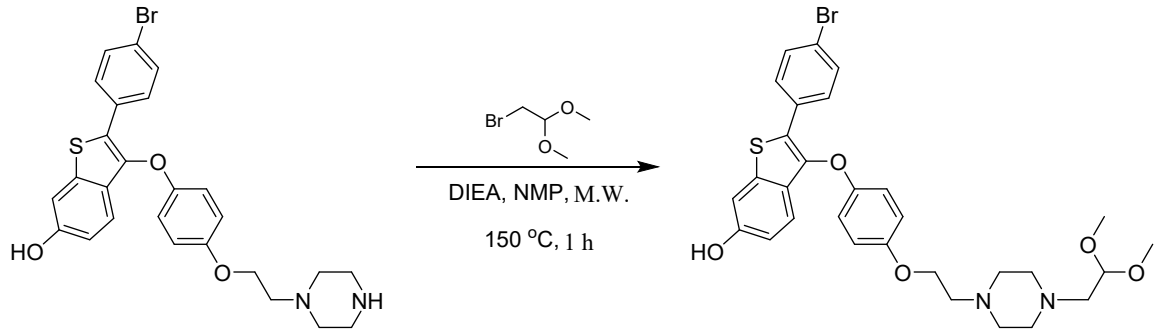
[01133] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01134] *δ:* 11.01 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (dd, *J*=2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 5H), 2.21 - 2.10 (m, 1H)

[01135] Fórmula Química: $C_{14}H_{14}N_4O_3$, Peso Molecular: 286.29

[01136] Recuento total de H de los datos de HNMR: 14.

[01137] Etapa 9: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-3-(4-(2-(4-(2,2- dimetoxietil)piperazin-1-il)etoxi)fenoxi)benzo[b]tiofen-6-ol

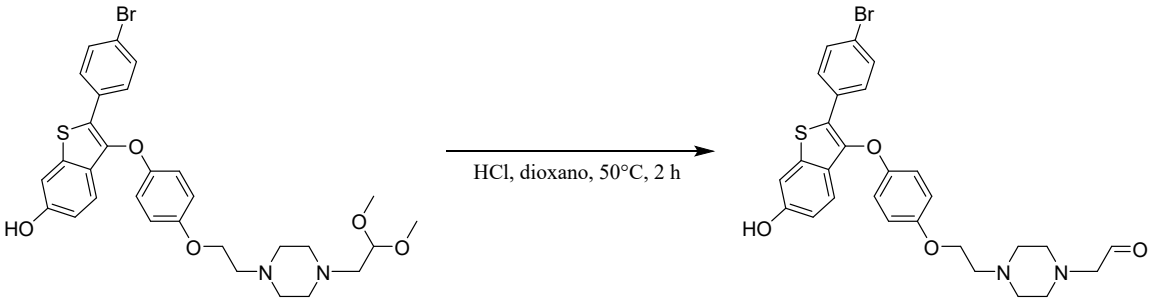


[01138] 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenoxi]benzotiofen-6-ol (250 mg, 0.33 mmol, 1.00 *eq*, hidrobromuro), diisopropiletilamina (213 mg, 1.65 mmol, 0.3 mL, 5.00 *eq*) y 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (112 mg, 0.66 mmol, 0.1 mL, 2.00 *eq*) se llevaron a un tubo de microondas en N-metil-2-pirrolidona (3.00 mL). El tubo sellado se calentó a 150 °C por 1 hora bajo microondas. TLC (diclorometano: metanol= 10:1, R_f= 0.52) la reacción se completó y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (5 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 2-(4-bromofenil)-3-[4-[2-[4-(2,2-dimetoxietil)piperazin-1-il]etoxi] fenoxi]benzotiofen-6-ol (120 mg, 0.2 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[01139] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 615.0 $[M+1]^+$.

[01140] Fórmula Química: $C_{30}H_{33}BrN_2O_5S$, Peso Molecular: 613.56

[01141] Etapa 10: Síntesis de 2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b] tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetaldehído

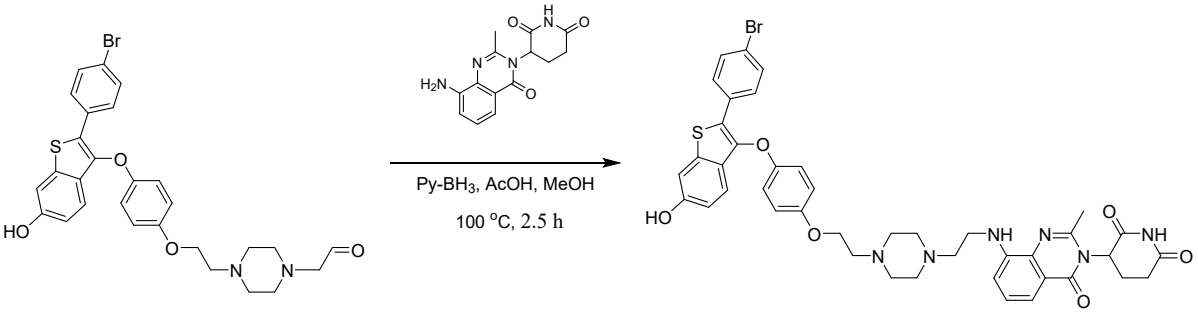


[01142] A una solución de 2-(4-bromofenil)-3-[4-[2-[4-(2,2-dimetoxietil)piperazin-1-il]etoxi]fenoxi]benzotiofen-6-ol (120 mg, 0.20 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (2 mL) se añadió ácido hidroclórico (2 M, 2 mL, 20.45 *eq*). La mezcla se agitó a 50 °C por 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar dioxano y agua para dar el producto crudo 2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi] etil]piperazin-1-il]acetaldehído (100 mg, crudo) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01143] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 585.0 $[M+18]^+$.

[01144] Fórmula Química: $C_{28}H_{27}BrN_2O_4S$, Peso Molecular: 567.49

[01145] Etapa 11: Síntesis de 3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01146] A una solución de 2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]acetaldehído (1000 mg, 0.18 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (2 mL) se añadió ácido acético (0.2 mL) y 3-(8-amino-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il) piperidina-2,6-diona (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora. Se añadió borano; 2-metilpiridina (38 mg, 0.35 mmol, 2.00 *eq*), luego la mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna: Boston Green ODS 150*30 5u; fase móvil: [agua (0.225%FA)-ACN]; B%: 25%-55%, 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 hasta 3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etilamino]-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il]piperidina-2,6-diona (10 mg, 0.01 mmol, 7% de rendimiento, hidrocloruro) como un sólido amarillo.

[01147] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 839.0 $[M+1]^+$.

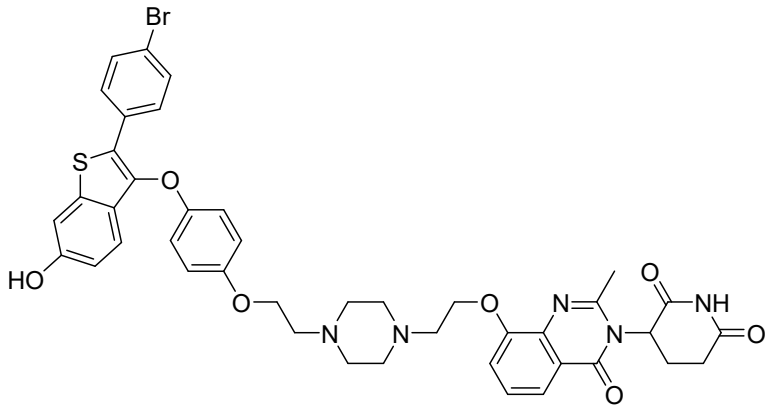
[01148] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01149] *δ:* 11.01 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.92 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.85 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 14H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)

[01150] Fórmula Química: $C_{42}H_{41}BrN_6O_6S$, Peso Molecular: 837.78

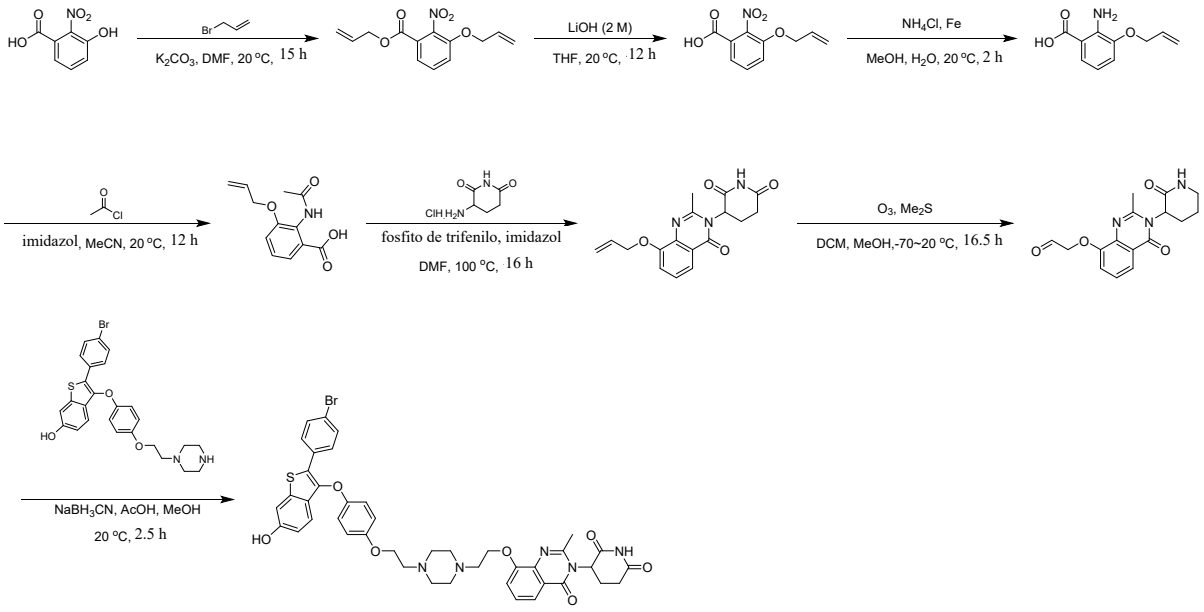
[01151] Recuento total de H de los datos de HNMR: 40.

[01152] **<u>Síntesis de PROTAC 108 ilustrativo</u>**

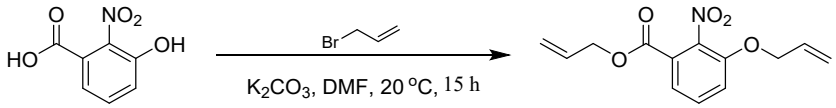


3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona

[01153] **Esquema sintético:**



[01154] Etapa 1: Síntesis de allilo 3-(alliloxi)-2-nitrobenzoato

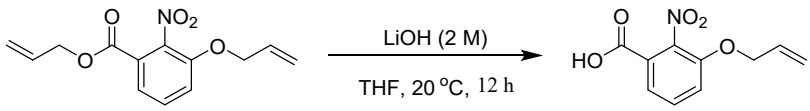


[01155] A una solución de ácido 3-hidroxi-2-nitro-benzóico (1 g, 5.46 mmol, 1.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de potasio (3 g, 21.84 mmol, 4.00 *eq*) y 3-bromoprop-1-eno (2.64 g, 21.84 mmol, 4.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 15 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar allilo 3-alliloxi-2-nitro-benzoato (1.30 g, crudo) como un aceite amarillo.

[01156] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 286.0 $[M+23]^+$.

[01157] Fórmula Química: $C_{13}H_{13}NO_5$, Peso Molecular: 263.25

[01158] Etapa 2: Síntesis de ácido 3-(alliloxi)-2-nitrobenzóico



[01159] A una solución de allilo 3-alliloxi-2-nitro-benzoato (1.44 g, 5.47 mmol, 1.00 *eq*) en tetrahidrofuran (40 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2 M, 11 mL, 4.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = (4~5) con ácido hidroclórico (2 M, 10 mL) y se diluyó con agua (50 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 para dar ácido 3-alliloxi-2-nitro-benzóico (1.20 g, crudo) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01160] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 246.0 $[M+23]^+$.

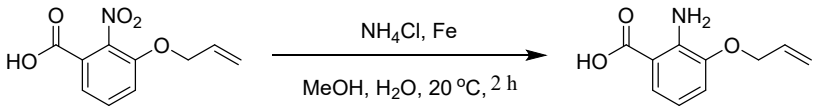
[01161] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$)

[01162] *δ:* 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.07 - 5.93 (m, 1H), 5.47 - 5.29 (m, 2H), 4.70 (d, *J*=5.2 Hz, 2H)

[01163] Fórmula Química: $C_{10}H_9NO_5$, Peso Molecular: 223.18

[01164] Recuento total de H de los datos de HNMR: 8.

[01165] **Etapa 3: Síntesis de ácido 3-(alliloxi)-2-aminobenzóico**



[01166] A una solución de ácido 3-alliloxi-2-nitro-benzóico (1.2 g, 5.38 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (20 mL) y agua (5 mL) se añadió lentamente hierro (1.2 g, 21.52 mmol, 4.00 *eq*), cloruro de amonio (1.44 g, 26.90 mmol, 5.00 *eq*) a 20°C. La mezcla se agitó a 80 °C por 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar ácido 3-alliloxi-2-amino-benzóico (850 mg, crudo) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01167] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 194.1 $[M+1]^+$.

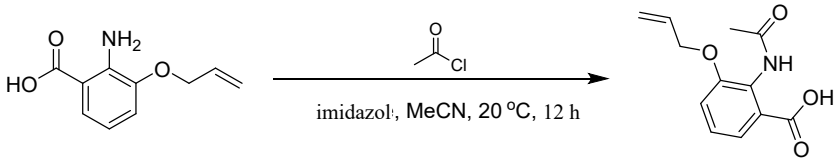
[01168] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$)

[01169] *δ:* 7.54 (s, 1H), 6.99 - 6.44 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 4.76 - 4.40 (m, 1H)

[01170] Fórmula Química: $C_{10}H_{11}NO_3$, Peso Molecular: 193.20

[01171] Recuento total de H de los datos de HNMR: 11.

[01172] **Etapa 4: Síntesis de ácido 2-acetamido-3-(alliloxi)benzóico**



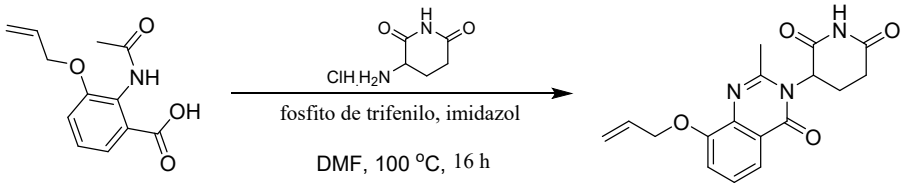
[01173] A una solución de ácido 3-alliloxi-2-amino-benzóico (800 mg, 4.14 mmol, 1.00 *eq*) en acetonitrilo (10 mL) se añadió imidazol (282 mg, 4.14 mmol, 1.00 *eq*) y cloruro de acetilo (650 mg, 8.28 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 12 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). 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 para dar ácido 2-acetamido-3-alliloxi-benzóico (900 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[01174] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 236.1 $[M+1]^+$.

[01175] Fórmula Química: $C_{12}H_{13}NO_4$, Peso Molecular: 235.24

[01176] **Etapa 5: Síntesis de 3-(8-(alliloxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona**



[01177] A una solución de ácido 2-acetamido-3-alliloxi-benzóico (800 mg, 3.40 mmol, 1.00 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (672 mg, 4.08 mmol, 1.20 *eq*, hidrocloruro) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió fosfito de trifenilo (1.58 g, 5.10 mmol, 1.50 *eq*) e imidazol (232 mg, 92.60 mmol, 27.23 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 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 cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 100:1 a 20:1) para dar 3-(8-alliloxi-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (420 mg, 1.28 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[01178] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 328.2 $[M+1]^+$.

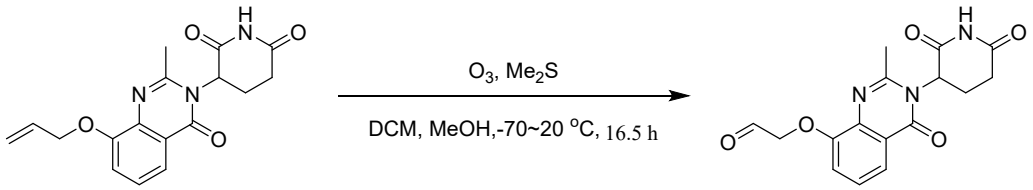
[01179] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01180] *δ:* 11.03 (s, 1H), 7.58 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 6.17 - 6.01 (m, 1H), 5.45 (dd, *J*=1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.20 - 2.12 (m, 1H)

[01181] Fórmula Química: $C_{17}H_{17}N_3O_4$, Peso Molecular: 327.33

[01182] Recuento total de H de los datos de HNMR: 17.

[01183] **Etapa 6: Síntesis de 2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo- 3,4-dihidroquinazolin-8-il)oxi)acetaldehído**

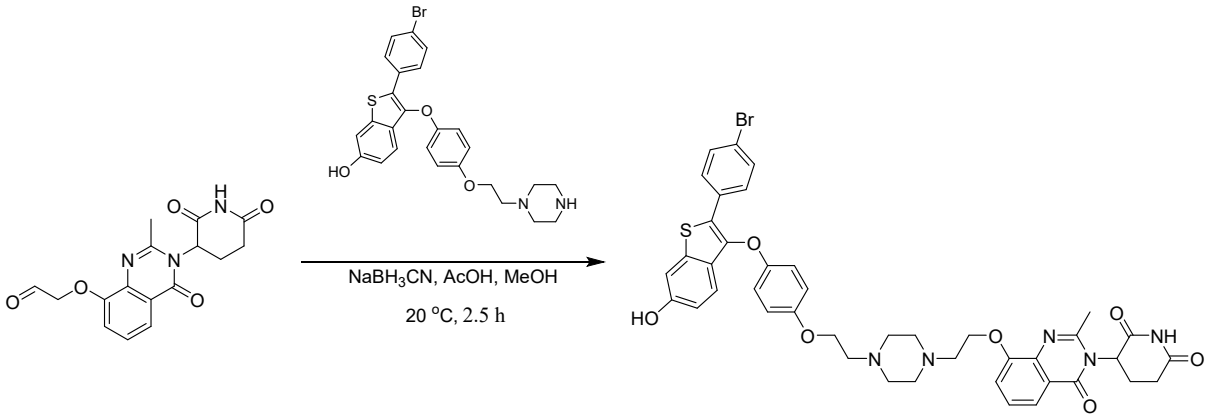


[01184] El ozono se sometió a burbujeo en una solución de 3-(8-alliloxi-2-metil-4-oxo-quinazolin-3- il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0.61 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (8 mL) y metanol (2 mL) a -70 °C por 30 minutos. Después se purgó el exceso de ozono con nitrógeno, y se añadió dimetilsulfuro (380 mg, 6.11 mmol, 10.00 *eq*) a -70°C. La mezcla se agitó a 20 °C por 16 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar metanol, diclorometano y dimetilsulfuro para dar el 2-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2- metil-4-oxo-quinazolin-8-il]oxiacetaldehído (220 mg, crudo) como un sólido marrón.

[01185] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 362.0 $[M+23]^+$.

[01186] Fórmula Química: $C_{16}H_{15}N_3O_5$, Peso Molecular: 329.31

[01187] Etapa 7: Síntesis de 3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01188] A una solución de 2-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-metil-4-oxo-quinazolin-8-il]oxiacetaldehído (120 mg, 0.36 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (4 mL) se añadió 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1- iletoxi)fenoxi]benzotiofen-6-ol (110 mg, 0.18 mmol, 0.50 *eq*, hidrobromuro, producto intermedio de la síntesis de PROTAC 107 ilustrativo, ver lo anterior) y ácido acético (44 mg,0.72 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C por 0.5 hora. Se añadió sodio cianoborohidruro (44 mg, 0.73 mmol, 2.00 *eq*) a 20°C, y luego la mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La LCMS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; fase móvil: [agua (0.225%FA)-ACN];B%: 25%-55%, 12min). 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 3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil] piperazin-1-il]etoxi]-2-metil-4-oxo-

quinazolin-3-il]piperidina-2,6-diona (18 mg, 0.02 mmol, 5% de rendimiento, 91% de pureza, hidrocloruro) como un sólido blanco.

[01189] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 840.2 $[M+1]^+$.

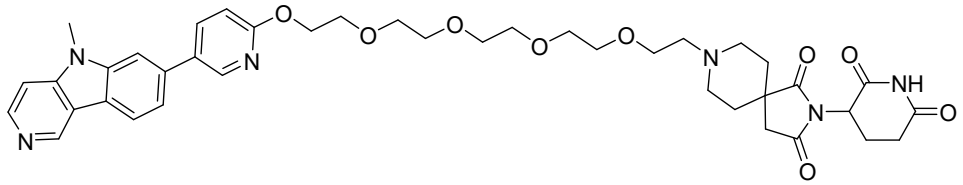
[01190] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6)

[01191] *δ:* 11.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.84 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 10H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 5H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)

[01192] Fórmula Química: $C_{42}H_{40}BrN_5O_7S$, Peso Molecular: 838.77

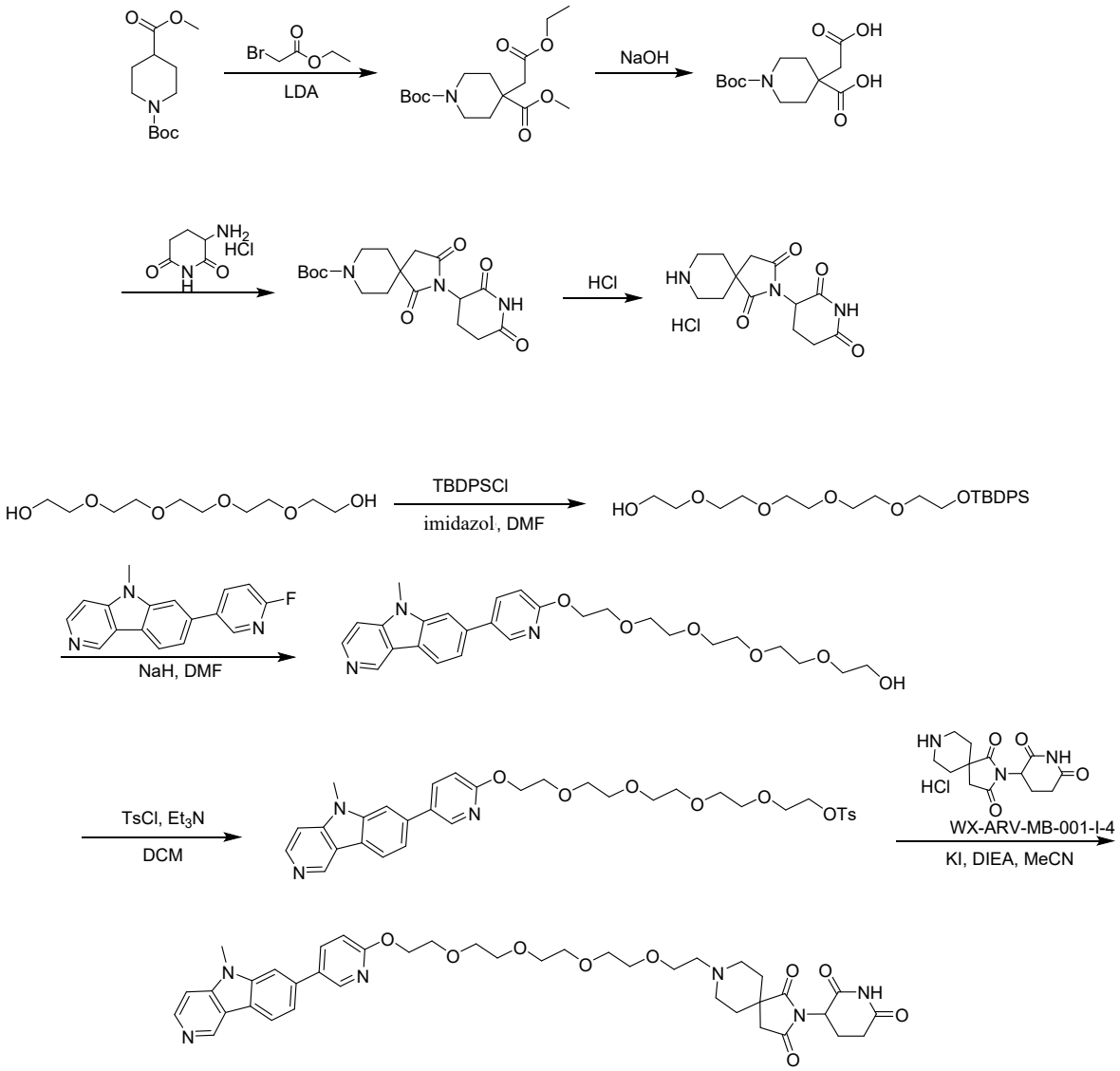
[01193] Recuento total de H de los datos de HNMR: 40.

[01194] **<u>Síntesis de PROTAC 112 ilustrativo</u>**

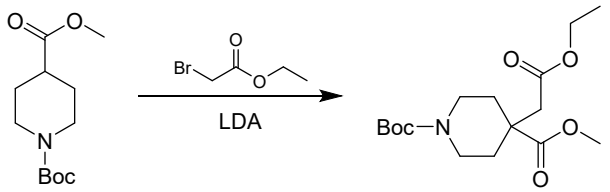


2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona

[01195] **Esquema de Reacción:**



[01196] Etapa 1:- Preparación de 1-tert-butil 4-metilo 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidina-1,4-dicarboxilato



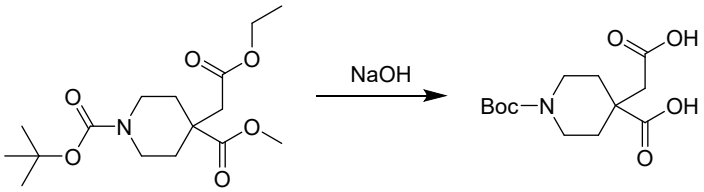
[01197] A una solución de etilo 2-bromoacetato (8.65 g, 51.80 mmol, 5.7 mL, 1 *eq*) en tetrahidrofuran (1000 mL) se añadió litio diiso-propilamida (2 M, 39 mL, 1.5 *eq*) a -78 °C. La mezcla se agitó a - 78 °C por 1 hora. Luego se añadió O1-tert-butilo O4-metilo piperidina-1,4-dicarboxilato (20 g, 82.2 mmol, 1.59 *eq*) y la mezcla se agitó a esta temperatura por 1 h. Después de esto, la mezcla se agitó a 15 °C por otras 24 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) indicó que se mantuvo el 50% del Reactivo 1, y se detectó una nueva mancha principal (R_f = 0,46) con menor polaridad. La mezcla de reacción

se inactivó por adición de cloruro de amonio acuoso 500 mL, y luego se extrajo con acetato de etilo 1500 mL (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 1500 mL (500mL × 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice. Se obtuvo O1-tert-butilo O4-metilo 4-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperidina-1, 4-dicarboxilato (3.8 g, 11.5 mmol, 22% de rendimiento) como un aceite marrón.

[01198] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 5H), 3.06 (br s, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 9H), 1.21 - 1.10 (m, 3H).

[01199] Fórmula Química: $C_{16}H_{27}NO_6$, Peso Molecular: 329.39

[01200] 2. Etapa: Preparación de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(carboximetil) piperidina-4-carboxílico



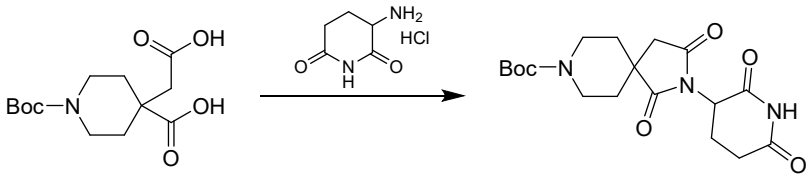
[01201] A una solución de O1-tert-butilo O4-metilo 4-(2-etoxi-2-oxo-etil) piperidina-1, 4-dicarboxilato (3.8 g, 11.50 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofuran (20 mL), agua (15 mL) se añadió hidróxido de sodio (2.3 g, 57.7 mmol, 5 *eq*) y metanol (10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 36 h. La cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas mostró que el reactivo 1 se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con agua 20 mL y se concentró bajo presión reducida para eliminar tetrahidrofuran y metanol. La capa de agua se lavó con éter de petróleo (30 mL x 2), luego se acidificó con una solución de ácido clorhídrico a pH~5, se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 60 mL, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo ácido 1-tert-butoxicarbonil-4-(carboximetil) piperidina-4-carboxílico (2.9 g, 10 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido marrón.

[01202] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 286.

[01203] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.69 (br s, 2H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.56 (br t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 10H)

[01204] Fórmula Química: $C_{13}H_{21}NO_6$, Peso Molecular: 287.31

[01205] 3. Etapa: Preparación de tert-butilo 2-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato



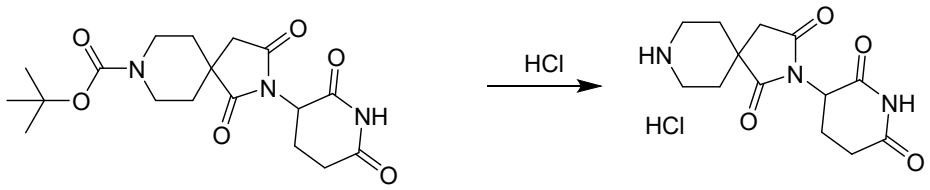
[01206] Una mezcla de ácido 1-tert-butoxicarbonil-4-(carboximetil)piperidina-4-carboxílico (1.9 g, 6.61 mmol, 1 *eq*) y anhidruro acético (21.80 g, 213.54 mmol, 20 mL, 32.29 *eq*) se desgasificó y se purgó con nitrógeno por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 120 °C por 0.5 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar anhidruro acético. El residuo se diluyó con piridina (20 mL) y se añadió 3-aminopiperidina-2,6-diona (1.31 g, 7.94 mmol, 1.2 *eq*, hidrocloruro). La mezcla se agitó a 140 °C bajo una atmósfera de nitrógeno por 12 h. La espectrometría de masas con cromatografía líquida de alto rendimiento mostró que el Reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua (10 mL × 3) para dar el producto. Se obtuvo tert-butilo 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato (1.2 g, 3.2 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido gris.

[01207] **LCMS:** MS (ESI) *m/z*: 402 $[M+23]^+$

[01208] **^{1}H NMR:** (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 5.3, 12.3 Hz, 1H), 3.94 s, 2H), 2.97 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)

[01209] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_3O_6$, Peso Molecular: 379.41

[01210] **4. Etapa: Preparación de 2-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-1, 3-diona**

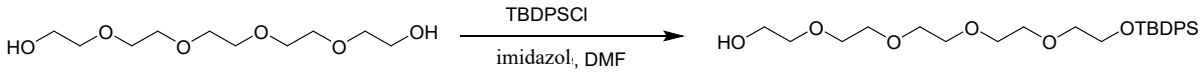


[01211] A una solución de tert-butilo 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato (1.2 g, 3.16 mmol, 1 *eq*) en dioxano (15 mL) se añadió solución de ácido hidroclórico (4 M en dioxano, 20 mL, 25.3 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona (1.2 g, hidrocloruro) como un sólido gris.

[01212] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (d, J = 14.1 Hz, 2H)

[01213] Fórmula Química: $C_{13}H_{17}N_3O_4$, Peso Molecular: 279.29

[01214] 5. Etapa: Preparación de 2-[2-[2-[2-[2-[tert-butil(difenil)silil]oxietoxi] etoxi]etoxi]etoxi]etanol



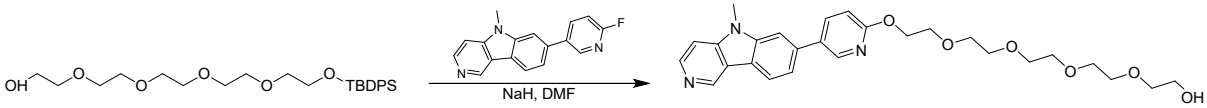
[01215] A una solución de 2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etanol (2 g, 8.40 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (20 mL) se añadió imidazol (1.92 g, 12.6 mmol, 1.9 mL, 1.5 *eq*) y tert-butil-cloro-difenil-silano (2.42 g, 8.8 mmol, 2.3 mL, 1.05 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por 3 horas. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo) indicó que quedaba el 10% del Reactivo 1 y se detectó una nueva mancha importante (R_f = 0.32) con menor polaridad. La cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0:1). Se obtuvo 2-[2-[2-[2-[2-[tert-butil(difenil)silil]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (1.77 g, 3.7 mmol, 44% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[01216] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 494 $[M+18]^+$

[01217] HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.66 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 18H), 2.51 (s, 1H), 1.07 (s, 9H)

[01218] Fórmula Química: $C_{26}H_{40}O_6Si$, Peso Molecular: 476.68

[01219] 6. Etapa: Preparación de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etanol



WX-ARV-MB-001-I-5 **WX-ARV-MB-001-I-6**

[01220] A una solución de 2-[2-[2-[2-[2-[tert-butilo (difenil) silil] oxietoxi] etoxi] etoxi] etoxi] etanol (258 mg, 0.54 mmol, 1.5 *eq*) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (29 mg, 0.72 mmol, 60% de pureza en aceite mineral, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C por 1 hora. Luego se añadió 7-(6-fluoro-3-piridil)-5-metil-pirido [4, 3-b]indol (0.1 g, 361 umol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por 12 horas. La espectrometría de masas con cromatografía líquida de alto rendimiento mostró que el Reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de

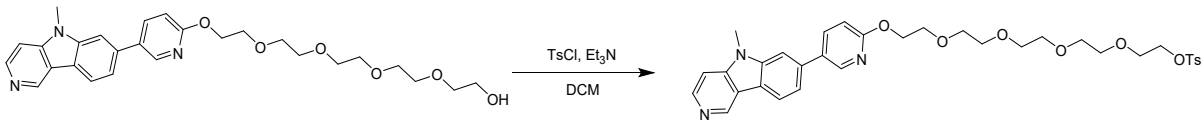
reacción se inactivó con la adición de agua (15 mL) a 0 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo 45 mL (15 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna (diclorometano: metanol= 20:1, R_f =0.21). Se obtuvo 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b] indol-7-il)-2-piridil] oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (0.09 g, 0.14 mmol, 39% de rendimiento, 78% de pureza) como un aceite marrón.

[01221] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 496.0 $[M+1]^+$

[01222] HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 12H)

[01223] Fórmula Química: $C_{27}H_{33}N_3O_6$, Peso Molecular: 495.57

[01224] 7. Etapa: Preparación de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi] etoxi]etoxi]etilo 4-metilbencenosulfonato

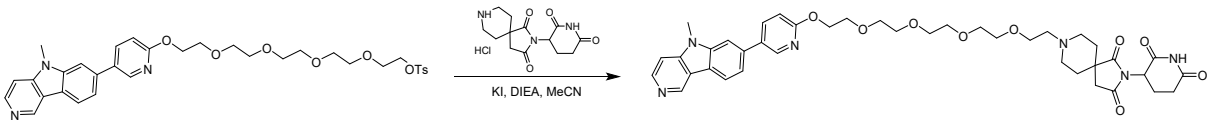


[01225] A una solución de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4, 3-b]indol-7-il)-2-piridil] oxi] etoxi] etoxi]etoxi]etoxi]etanol (90 mg, 0.18 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (37 mg, 0.36 mmol, 2 *eq*), luego se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (139 mg, 0.73 mmol, 4 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por 12 horas. LCMS mostró que el Reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (diclorometano: metanol = 10:1, el producto R_f= 0.27). Se obtuvo 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi] etoxi]etoxi]etilo 4-metilbencenosulfonato (0.05 g, 0.07 mmol, 36% de rendimiento, 86% de pureza) como un aceite amarillo.

[01226] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 650$[M+1]^+$

[01227] Fórmula Química: $C_{34}H_{39}N_3O_8S$, Peso Molecular: 649.75

[01228] 8. Etapa: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona



[01229] Una mezcla de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4, 3-b] indol-7-il)-2-piridil] oxi] etoxi] etoxi]etoxi]etoxi]etil4-metilbencenosulfonato (50 mg, 0.07 mmol, 1 *eq*), 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-2, 8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona (32 mg, 0.10 mmol, 1.33 *eq*, hidrocloruro), yoduro de potasio (19 mg, 0.12 mmol, 1.5 *eq*), N,N-diisopropiletilamina (30 mg, 0.23 mmol, 3 *eq*) en acetonitrilo (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. LCMS mostró que el Reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; fase móvil: [agua (0.05%HCl)-ACN]; B%: 0%-30%, 10min). La pureza del residuo fue 90%. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 0%-26%,10.5min; velocidad del flujo(mL/min): 25). Se obtuvo 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-8-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona (12.9 mg, 0.01 mmol, 20% de rendimiento, 99% de pureza, bis sal de formato) como un sólido amarillo.

[01230] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 757.3 $[M+1]^+$

[01231] HNMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 7H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.67 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H).

[01232] Fórmula Química: $C_{40}H_{48}N_6O_9$, Peso Molecular: 756.84

[01233] **<u>Control del Nivel de Proteína</u>**

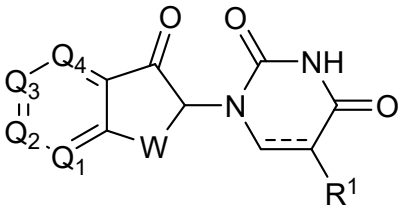
[01234] Esta descripción proporciona, además, métodos para el control de los niveles de proteínas con una célula. Esto se basa en el uso de compuestos como se describe en la presente descripción, que se conocen que interactúan con una proteína diana específica de manera que la degradación de una proteína diana *in vivo* resultará en el control de la cantidad de proteína en un sistema biológico, preferentemente, en un beneficio terapéutico particular.

[01235] Los siguientes ejemplos se usan para ayudar a describir la presente invención, pero no deben observarse como limitantes de la presente invención de ninguna manera.

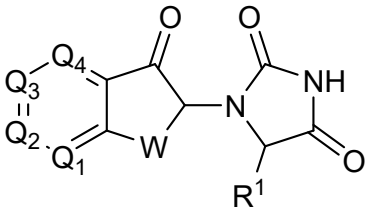
[01236] **<u>Modalidades Ilustrativas de la Presente Descripción</u>**

[01237] La presente descripción abarca las siguientes modalidades específicas. Estas modalidades siguientes pueden incluir todas las características enumeradas en una modalidad anterior, como se especifica. Donde corresponda, las siguientes modalidades pueden incluir, además, las características enumeradas en cualquier modalidad de procedimiento inclusivamente o en la alternativa

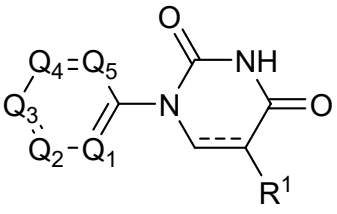
[01238] Un aspecto describe un compuesto bifuncional que tiene la estructura química: CLM—L—PTM, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde: la PTM es una molécula pequeña que comprende una porción de direccionamiento a proteínas; el L es un enlace o una porción de unión química que une covalentemente la CLM y la PTM; y la CLM es una porción de unión de la ligasa de ubiquitina E3 cereblon de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 cereblon y tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



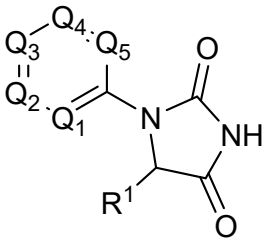
(a)



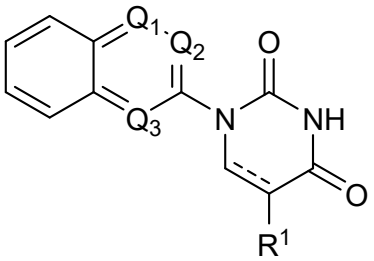
(b)



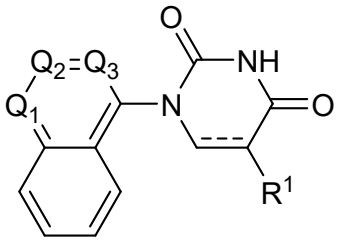
(c)



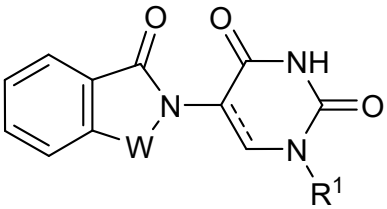
(d)



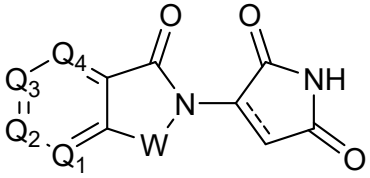
(e)



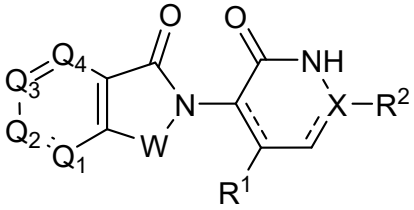
(f)



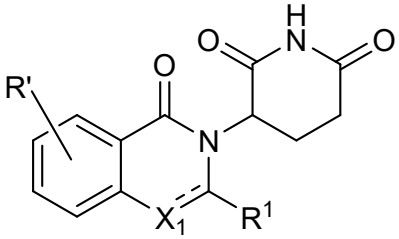
(g)



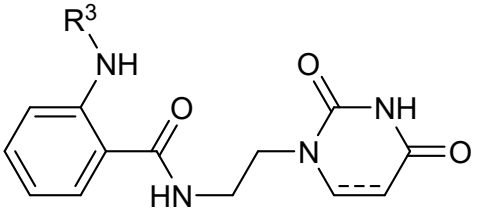
(h)



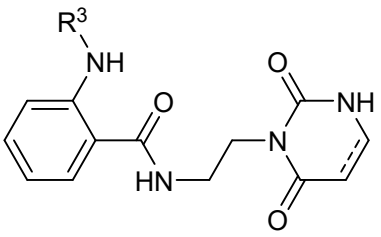
(i)



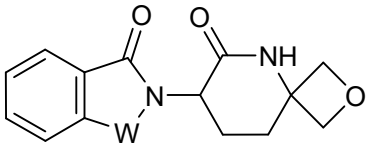
(j)



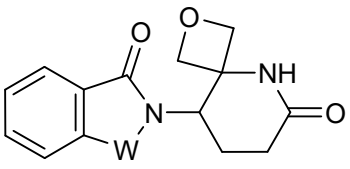
(k)



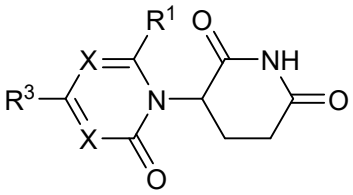
(l)



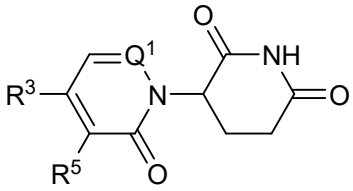
(m)



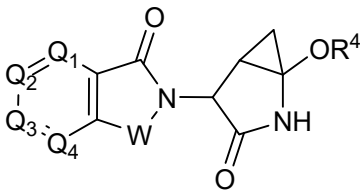
(n)



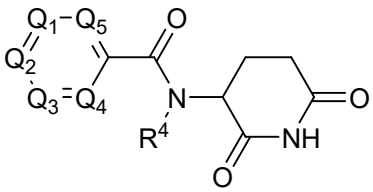
(o)



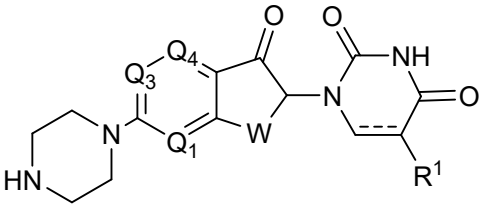
(p)



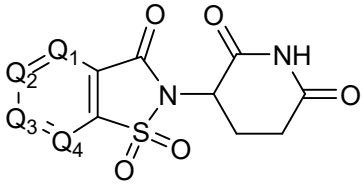
(q)



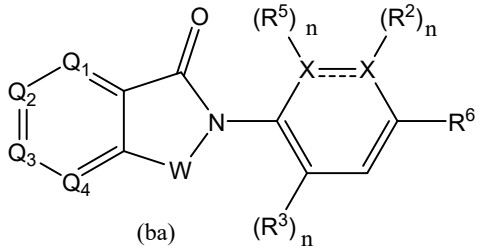
(r)



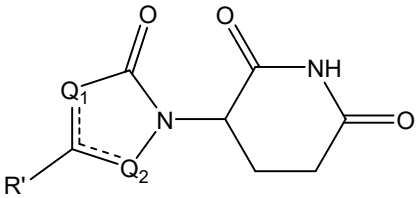
(s)



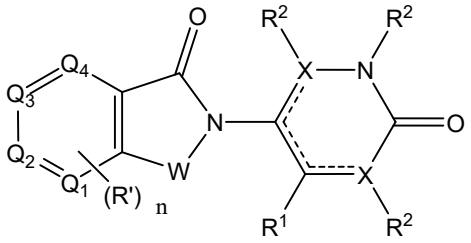
(t)



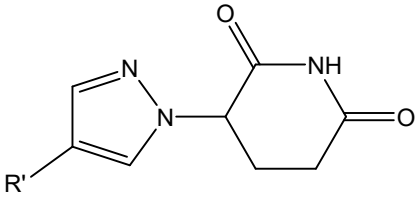
(ba)



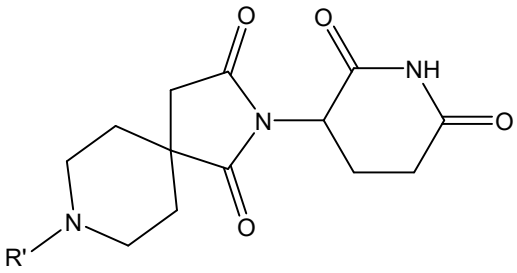
(bc)



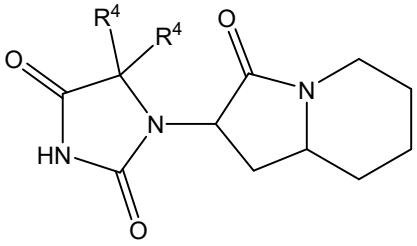
(bb)



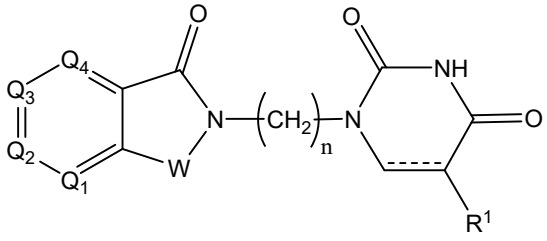
(bd)



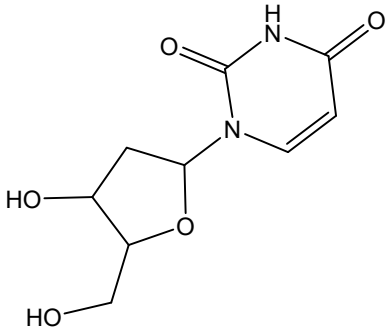
(be)



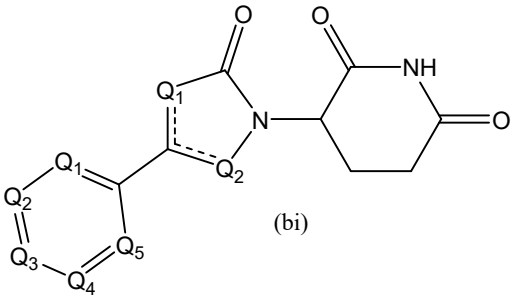
(bf)



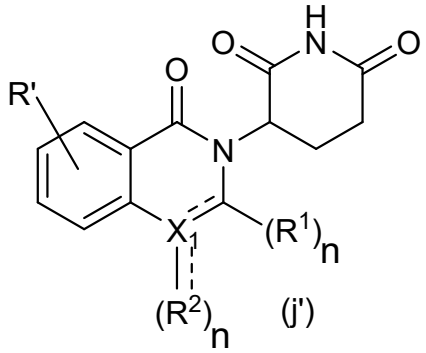
(bg)



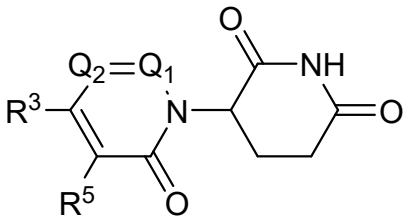
(bh)



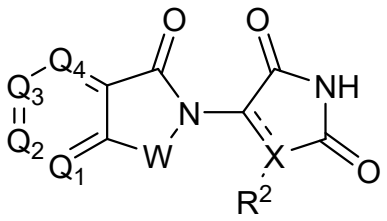
(bi)



(j')



(p')



(h')

,

en donde:

W 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 representan cada uno independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, C=O;

R^2 se selecciona del grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de ausente, H, alquilo (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X es C, CH, C=O, o N;

X_1 es C=O, N, CH, o CH_2;

R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, alquilo C1-C3), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4;

y ⫽ es un enlace simple o doble.

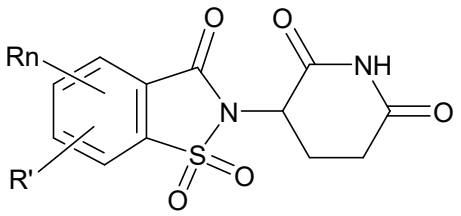
[01239] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, la CLM se une a la PTM, al grupo enlazador químico (L), o una combinación de los estos mediante W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Q_5.

[01240] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, la PTM es una porción que se une a Brd4, proteína Tau, receptor de estrógenos (ER) o receptor de andrógenos (AR).

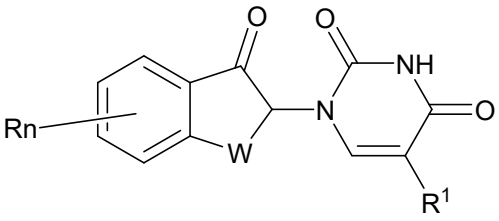
[01241] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, el compuesto comprende, además, una segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 acoplado a través de un grupo enlazador.

[01242] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, la segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 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 de doble minuto de ratón (MLM), e inhibidores de las proteínas de apoptosis (ILM).

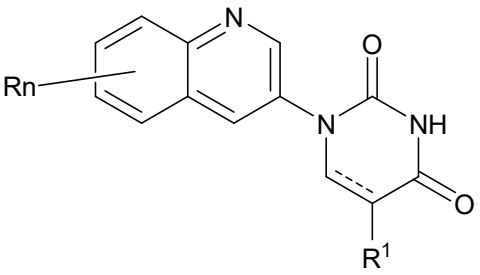
[01243] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:


Rn
O
O
NH
O
N
S
O
O
R'

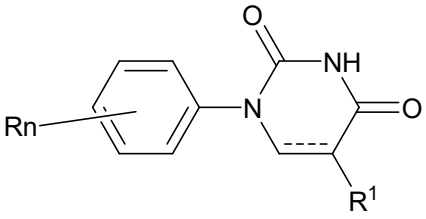
(v)


O
O
NH
Rn
N
O
W
R1

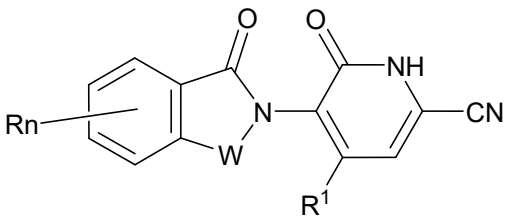
(w)


N
Rn
O
N
NH
O
R1

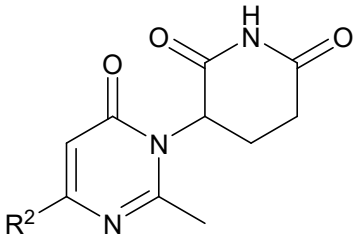
(x)


O
NH
Rn
N
O
R1

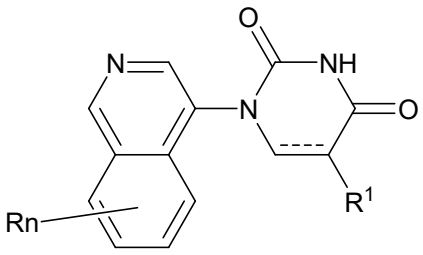
(y)


O
O
NH
Rn
N
CN
W
R1

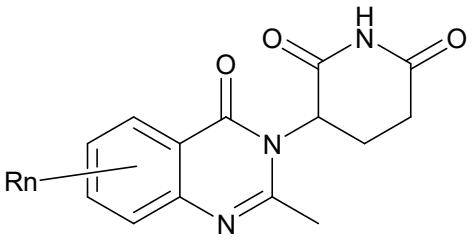
(z)


H
N
O
O
O
N
R2
N

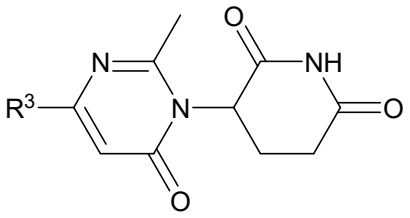
(aa)


O
N
NH
N
O
R1
Rn

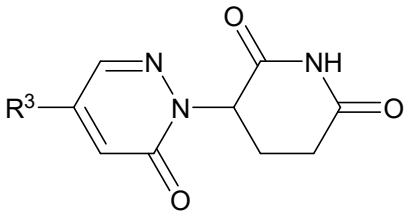
(ab)



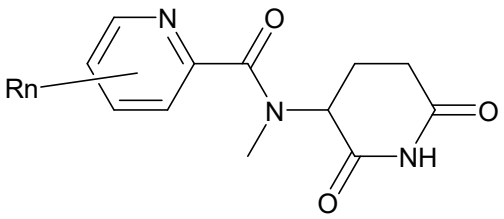
(ac)



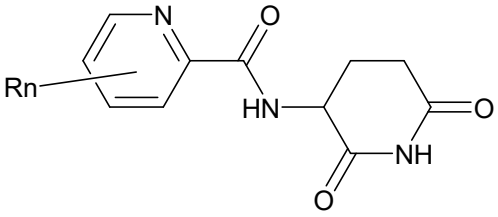
(ad)



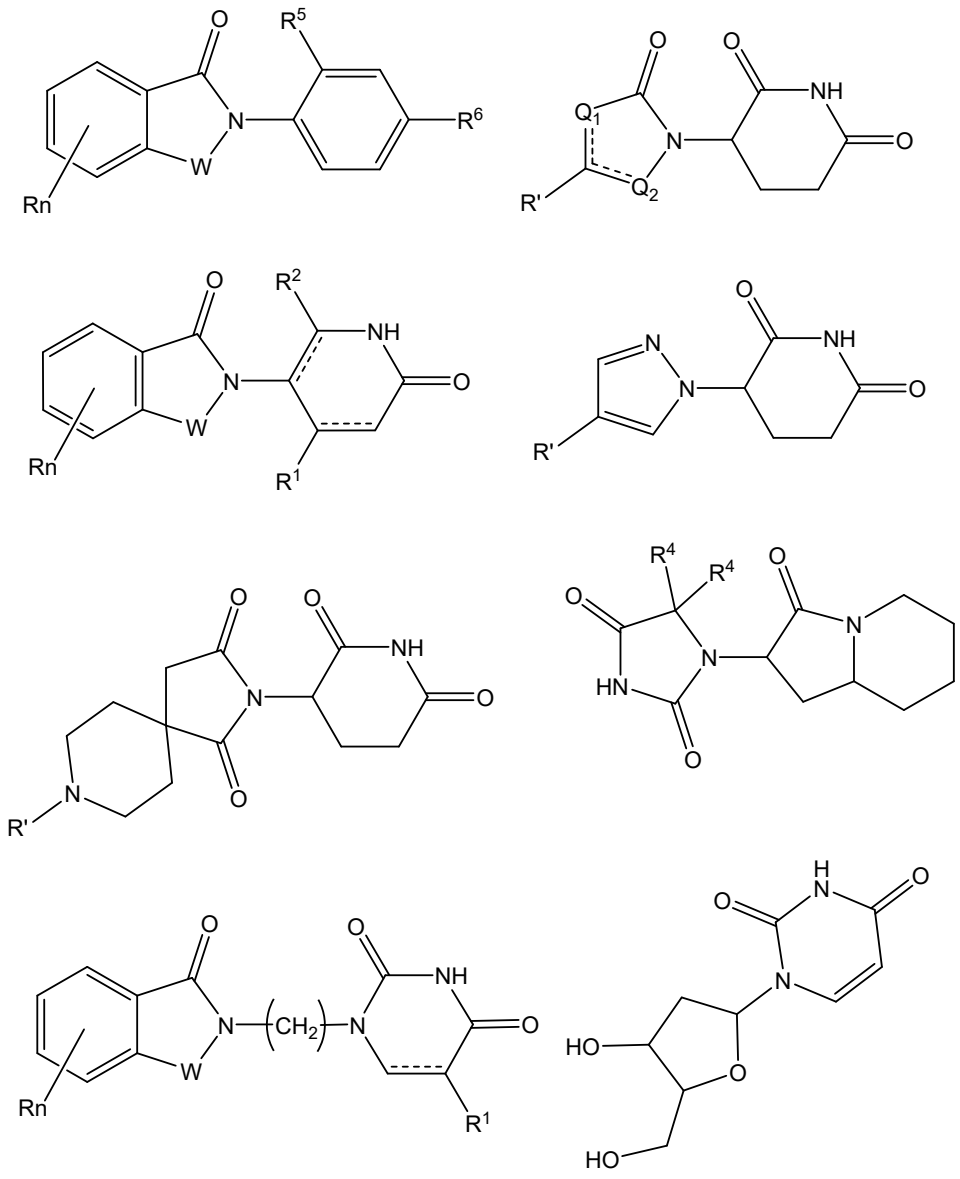
(ae)



(af)



(ag)



,

en donde:

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

R^1 se selecciona del grupo ausente, H, CH, CN, C1-C3 alquilo;

R^2 es H o un C1-C3 alquilo;

R^3 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R^4 es metilo or etilo;

R^5 es H o halo;

R^6 es H o halo;

R es H o halógeno;

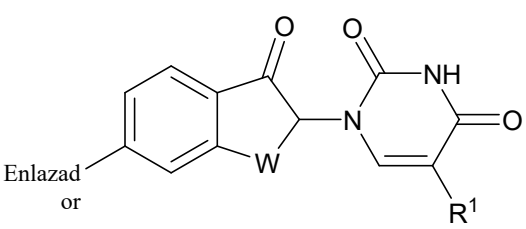
R' es H o un punto de unión para una PTM, una PTM', un grupo enlazador químico (L), una ULM, una CLM, una CLM',

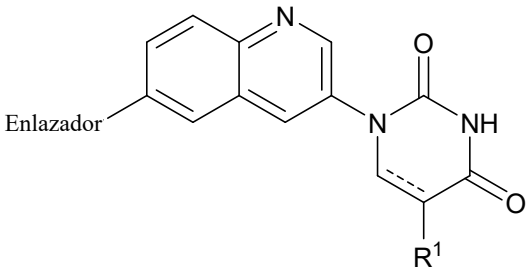
Q1 y Q2 son cada uno independientemente C o N sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de H o C1-C3 alquilo;

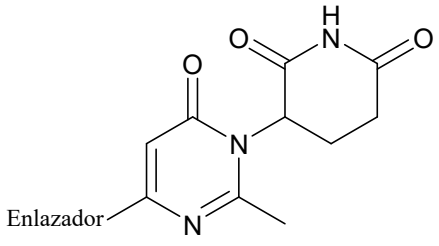
 es un simple o doble enlace; y

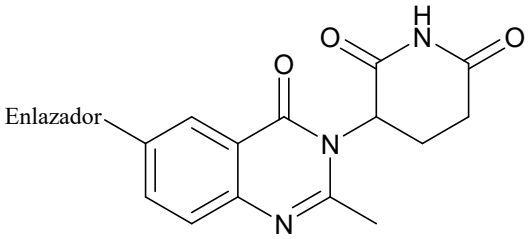
Rn comprende un grupo funcional o un ato.

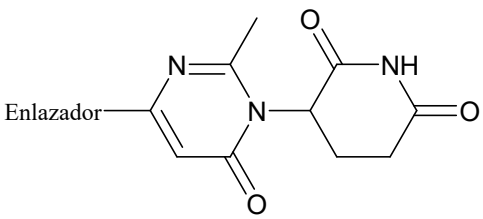
[01244] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se representa por una estructura química seleccionada por:

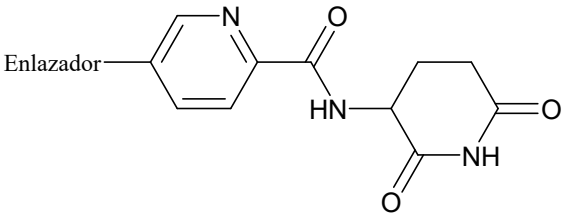

Enlazad
or
O
O
NH
N
O
W
R1

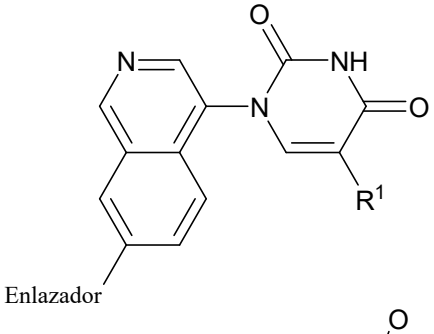

Enlazador
N
O
N
NH
O
R1

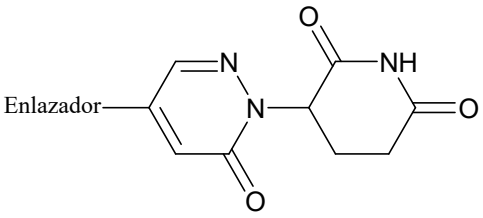

H
O
N
O
O
N
Enlazador
N

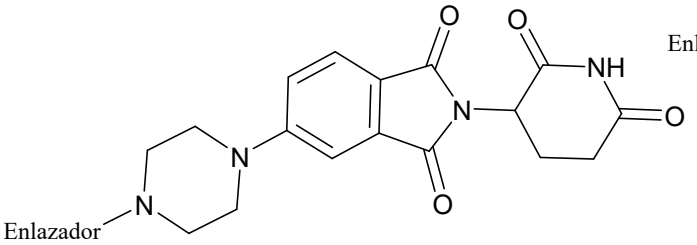

H
O
N
O
O
N
Enlazador
N

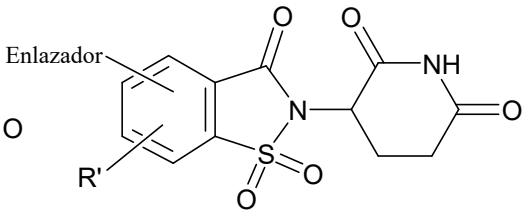

O
N
NH
Enlazador
N
O
O

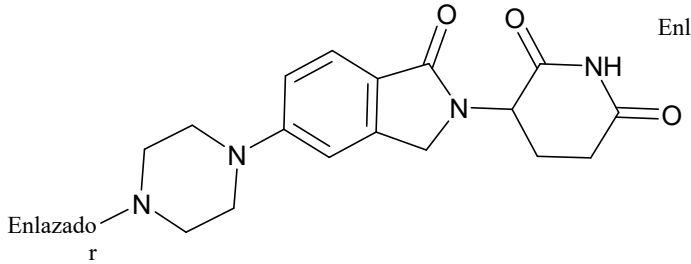

N
O
Enlazador
HN
O
NH
O

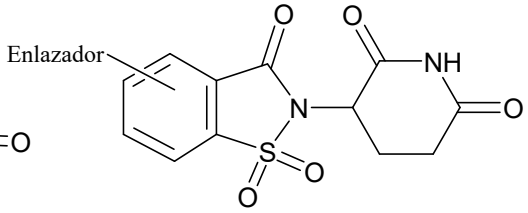

O
N
NH
N
O
R1
Enlazador

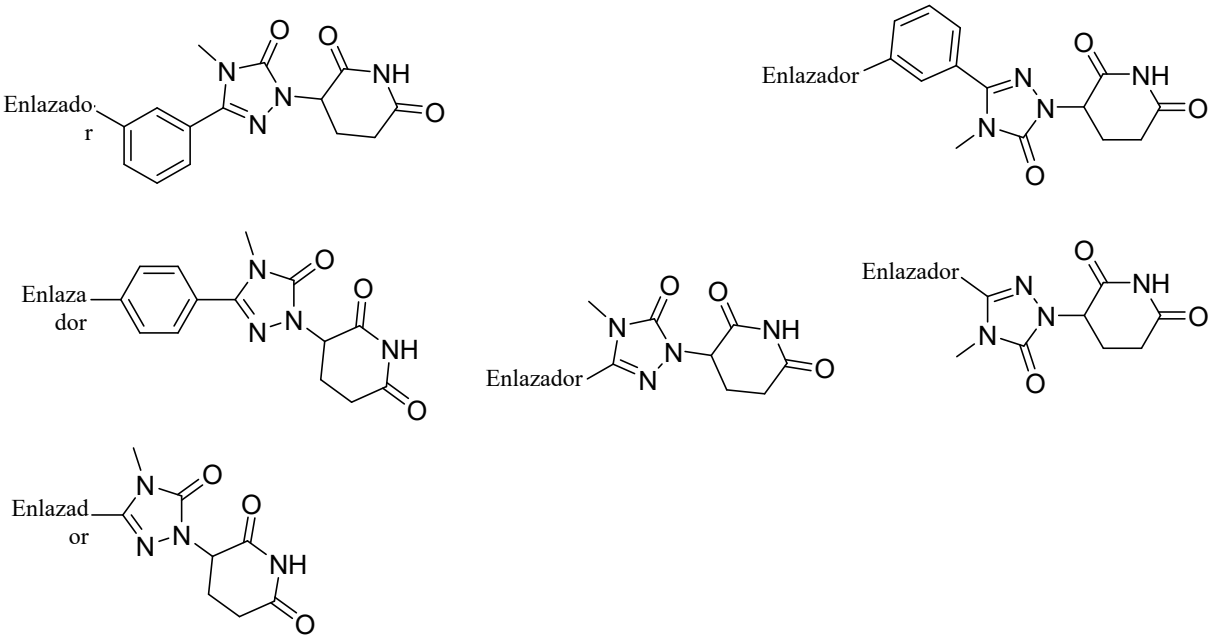

O
N
NH
Enlazador
N
O
O


O
O
NH
N
O
N
N
O
Enlazador


Enlazador
O
O
NH
N
O
R'
S
O
O


O
O
NH
N
O
N
N
Enlazado
r

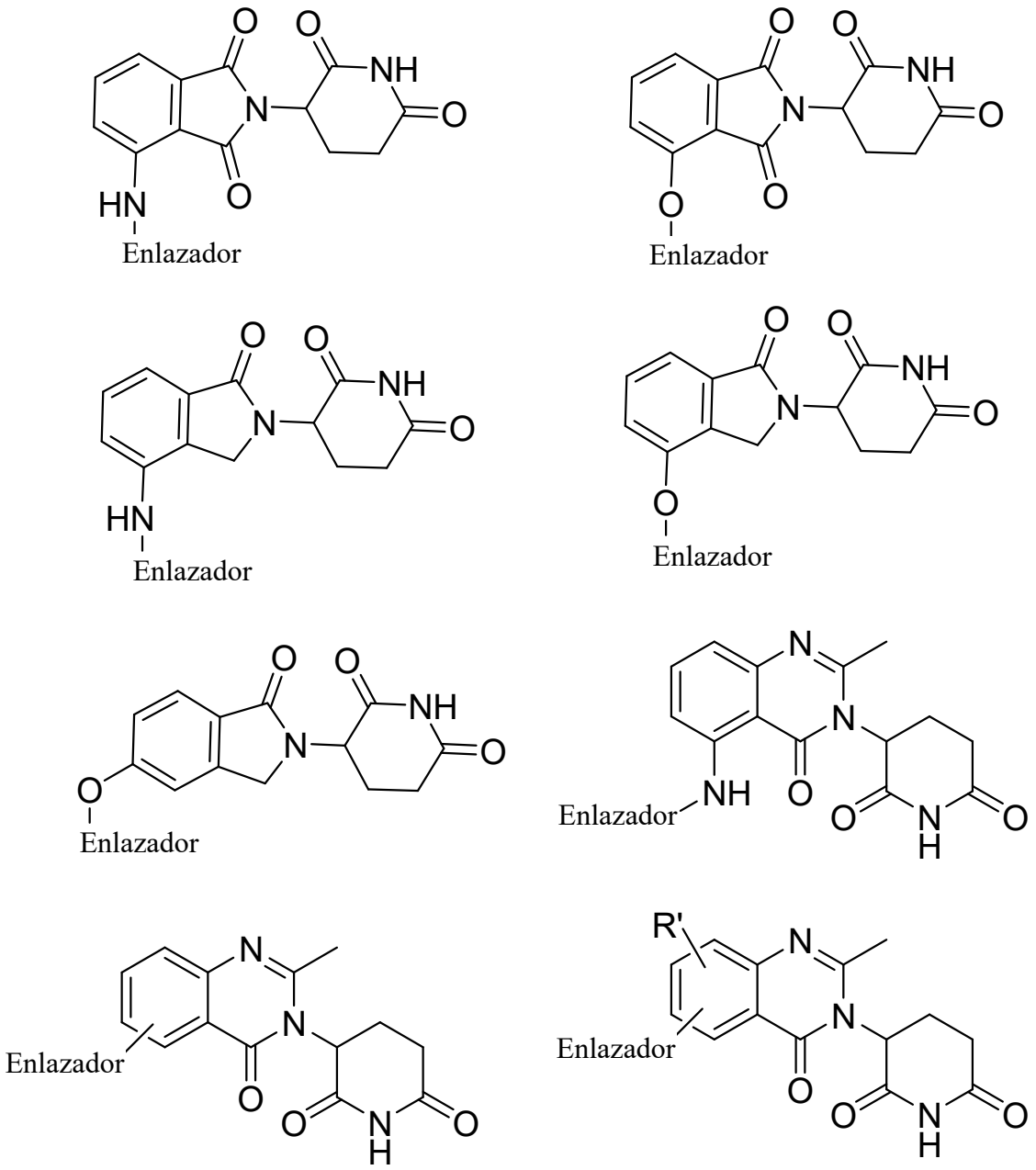

Enlazador
O
O
NH
N
O
S
O
O



,

en donde R’ es un halógeno.

[01245] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se representa por una estructura química seleccionada por:



.

[01246] 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 a una porción CLM o PTM; y

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.

[01247] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L se selecciona del grupo que consiste en:

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

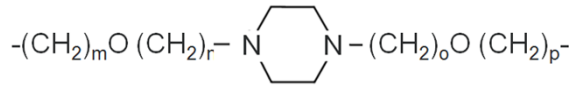
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

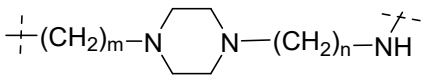
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

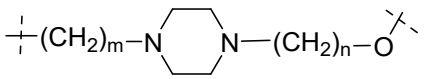
$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

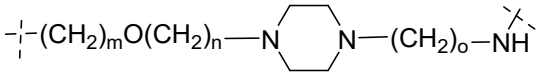
$-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

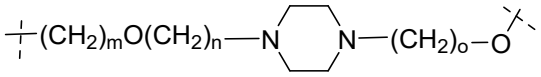
$-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$;

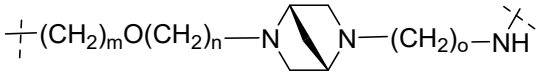

;

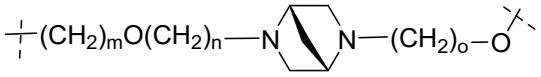

;

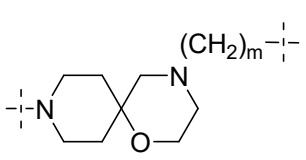

;

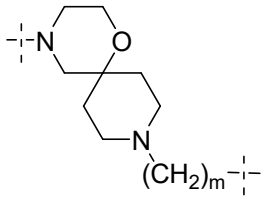

;

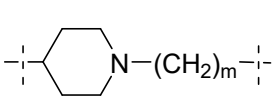

;

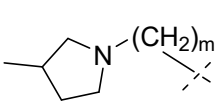

;

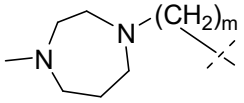



;

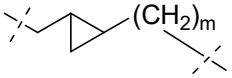

;

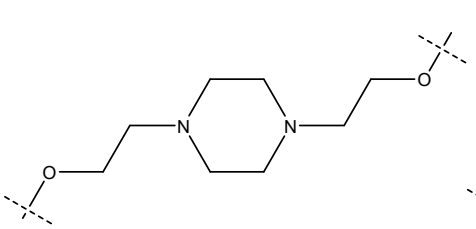

;

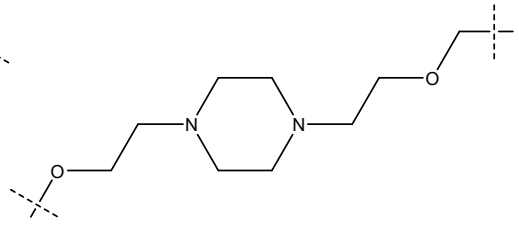

;

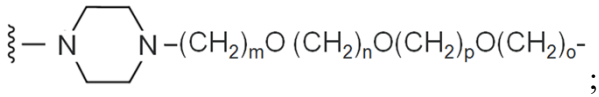


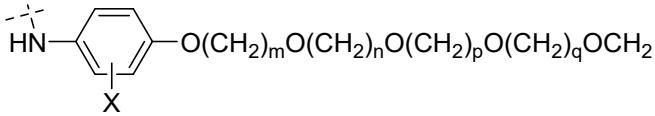

;

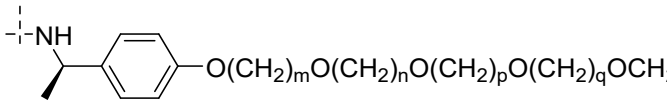

;

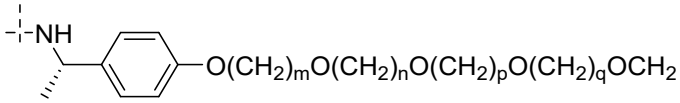


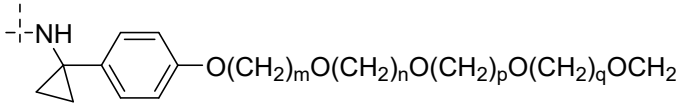

;

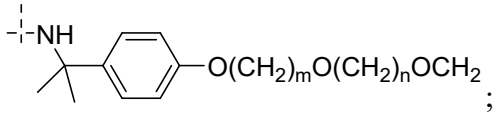

;

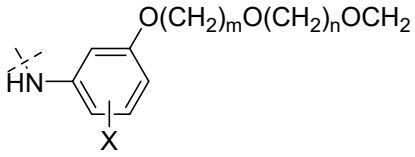

;

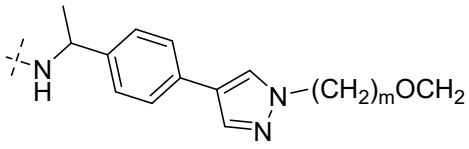

;


;


;


;


; y

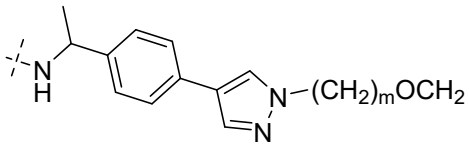

; en donde

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, 20;

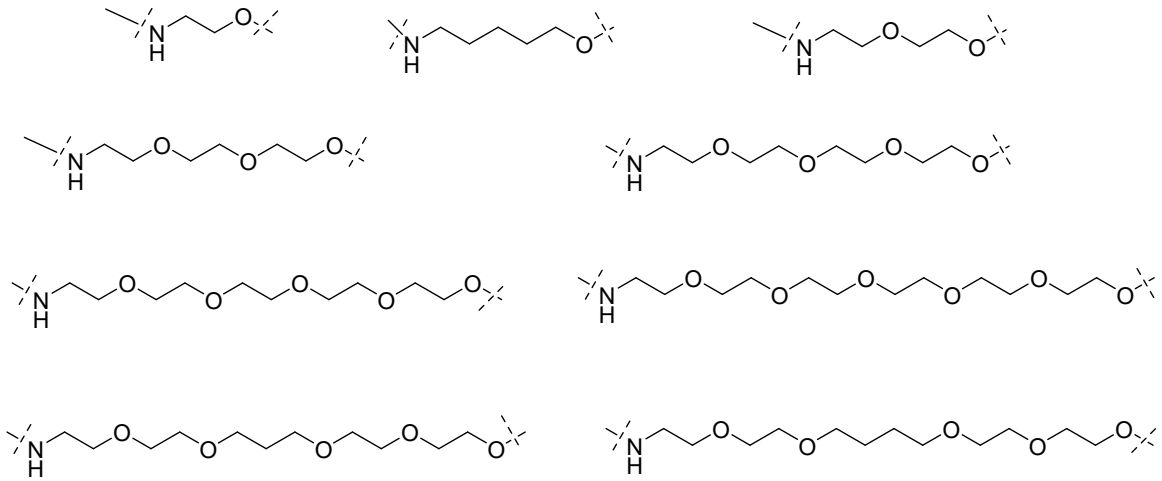
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

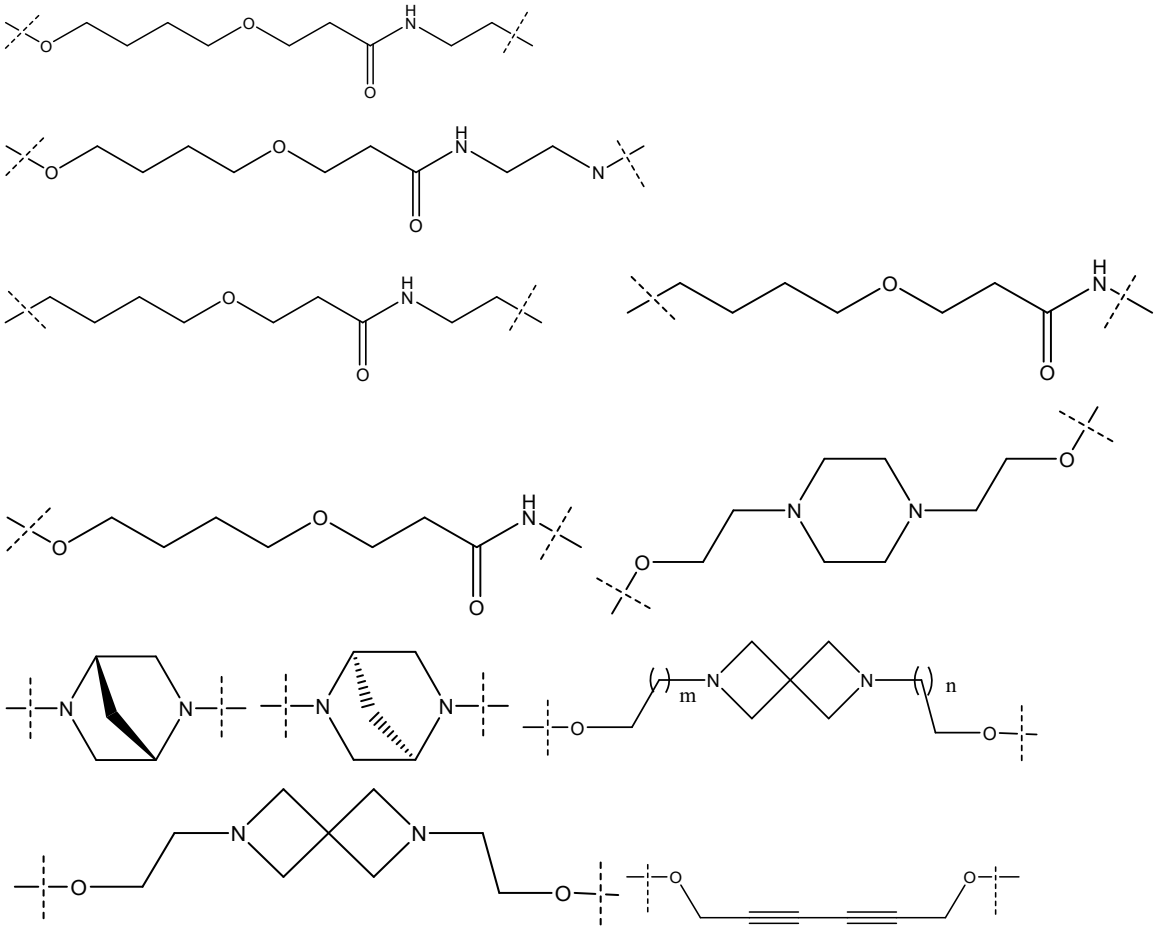
R del enlazador es H, metilo y etilo;

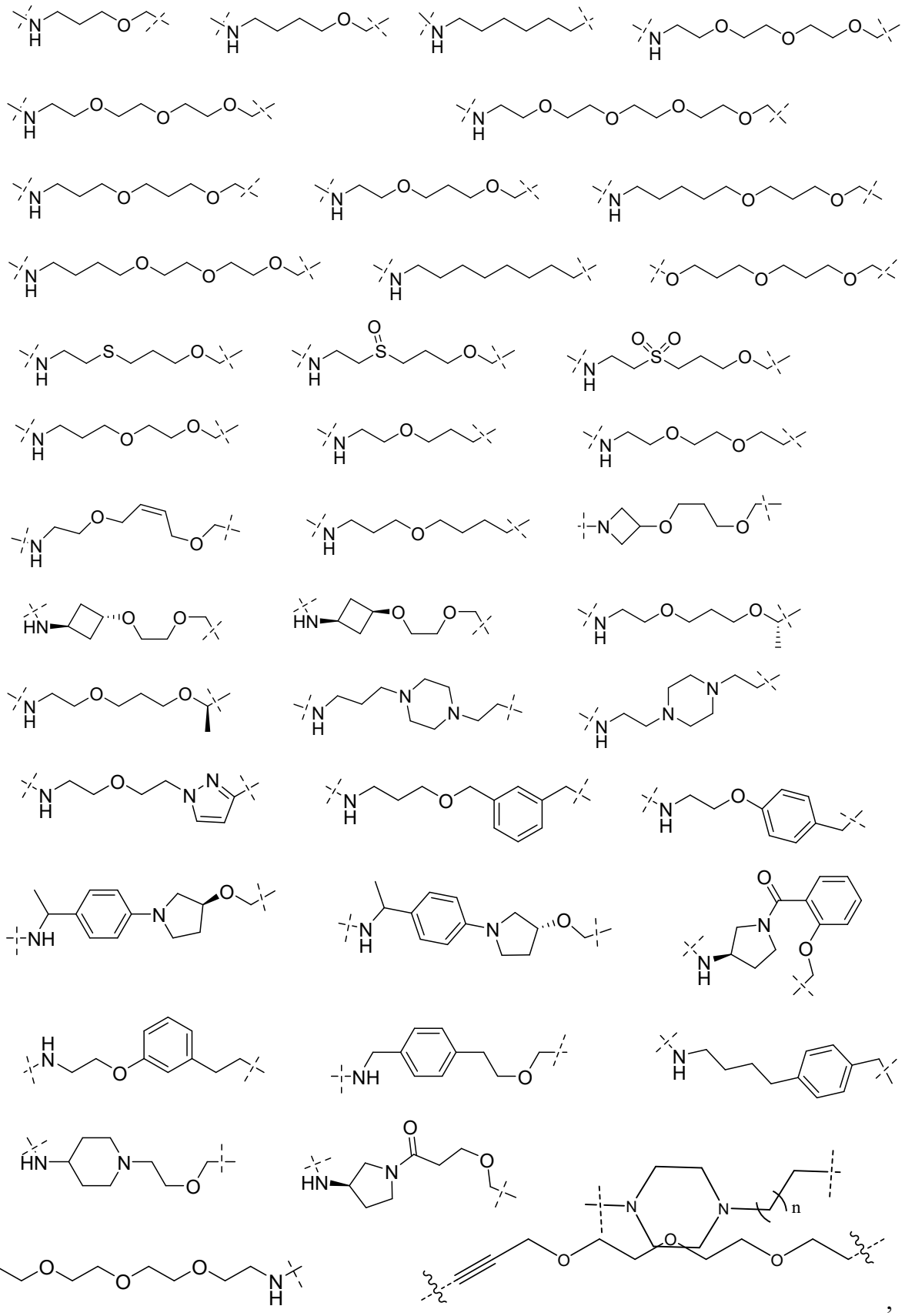
X del enlazador es H y F

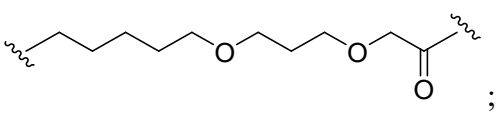
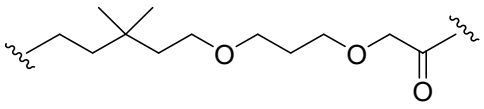
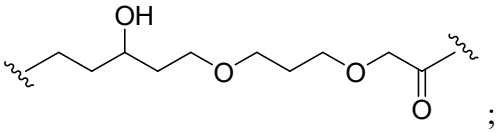
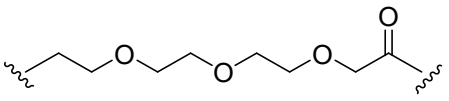
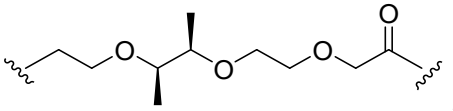
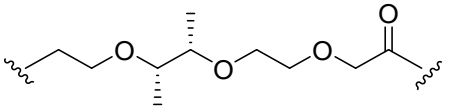
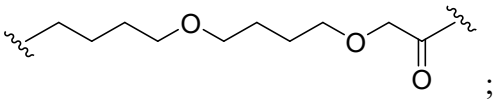
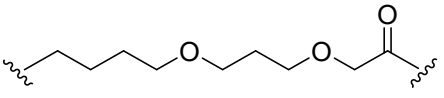
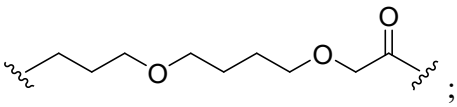
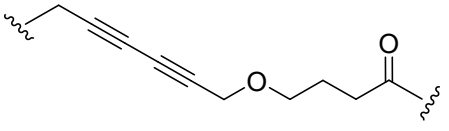
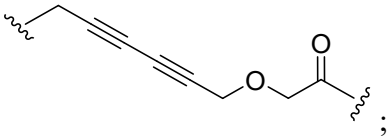
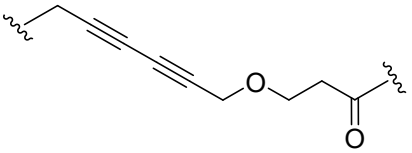
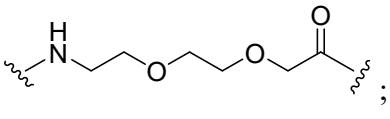
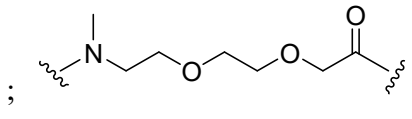


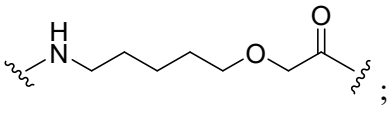
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5

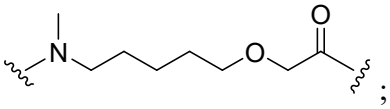
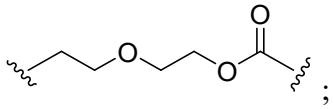
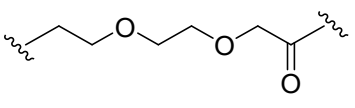
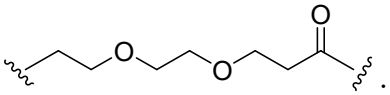
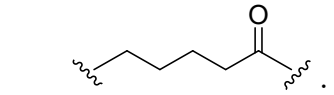
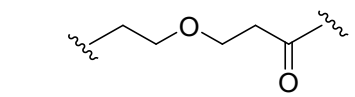
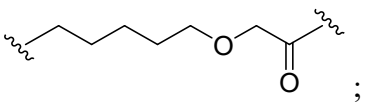
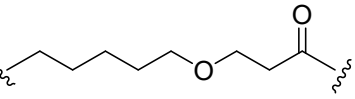
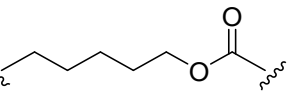
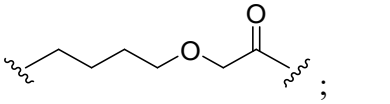
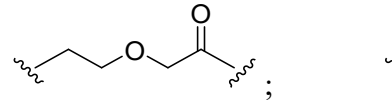
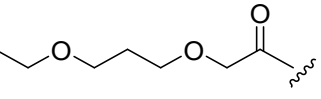
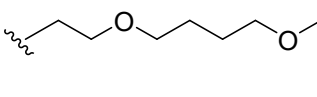
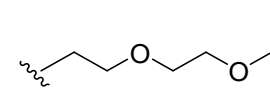
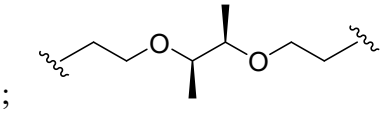
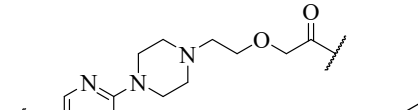
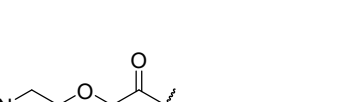




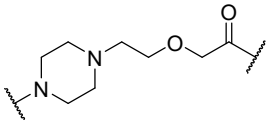
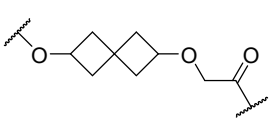


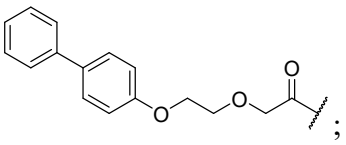
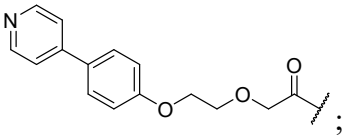
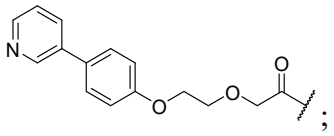
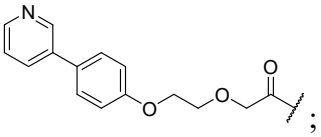
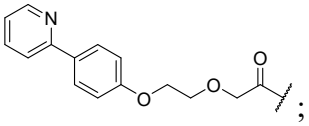
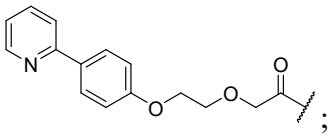
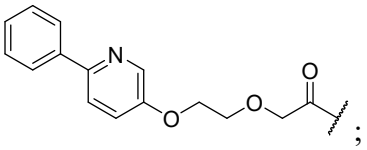
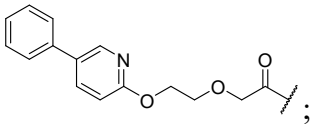
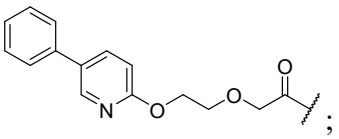
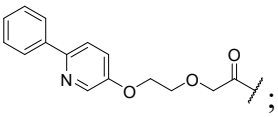
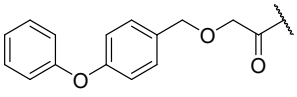
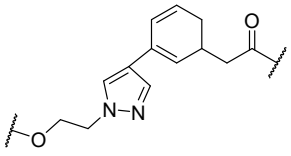
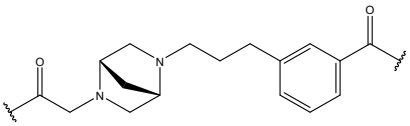
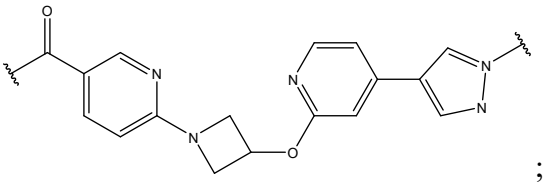
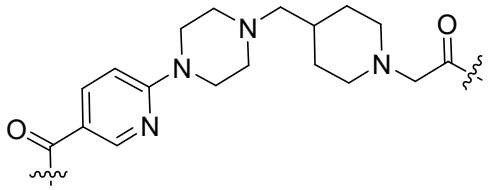
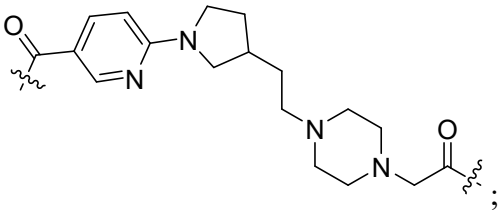
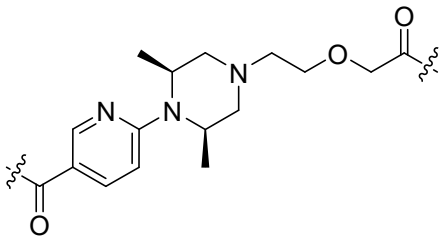
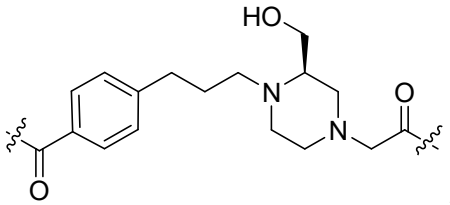
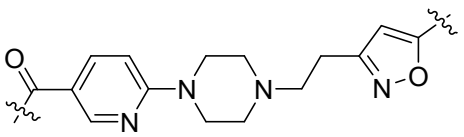
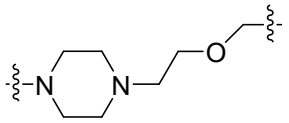
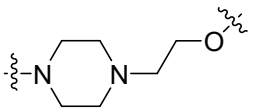
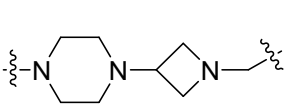
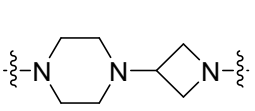

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

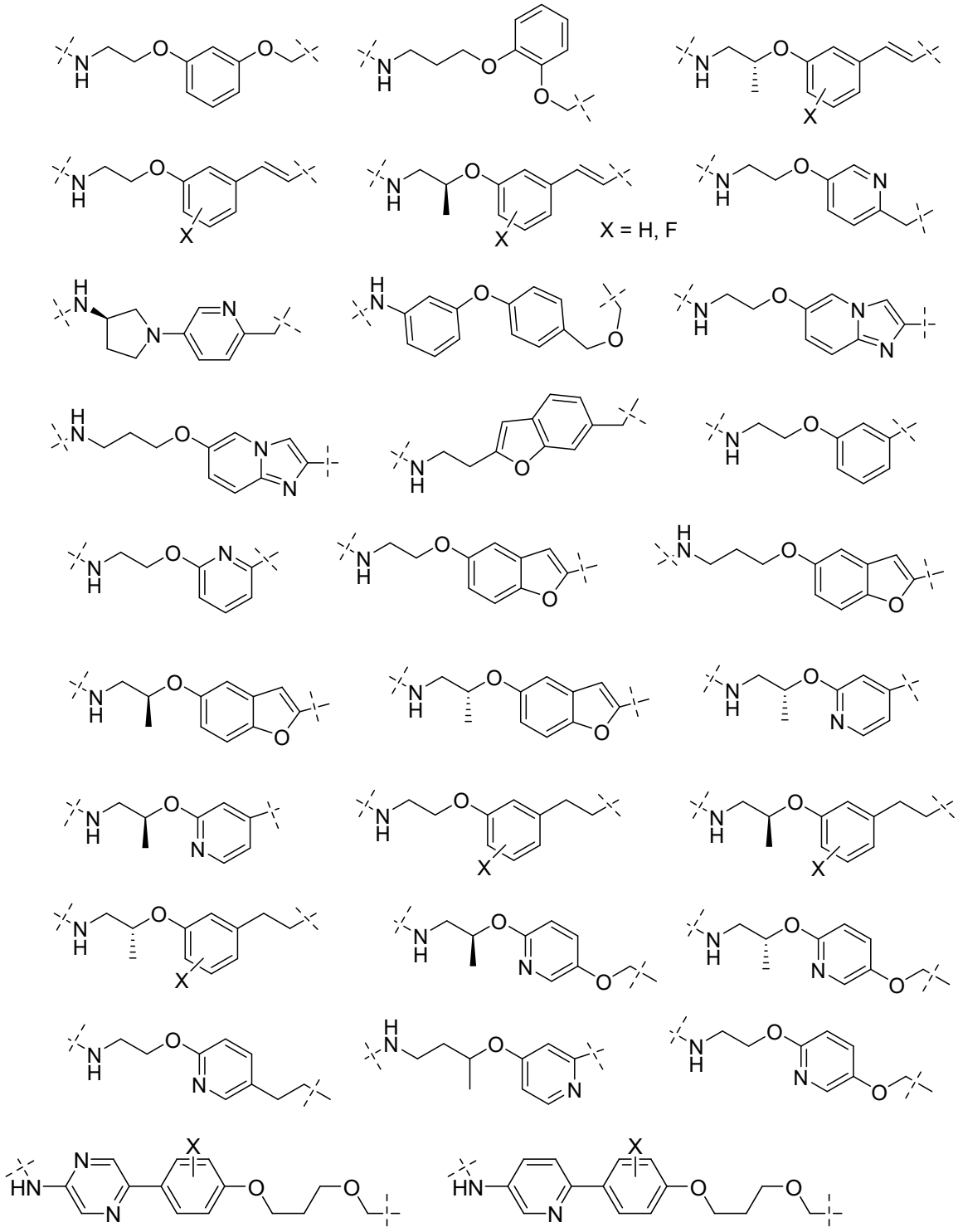
;

;

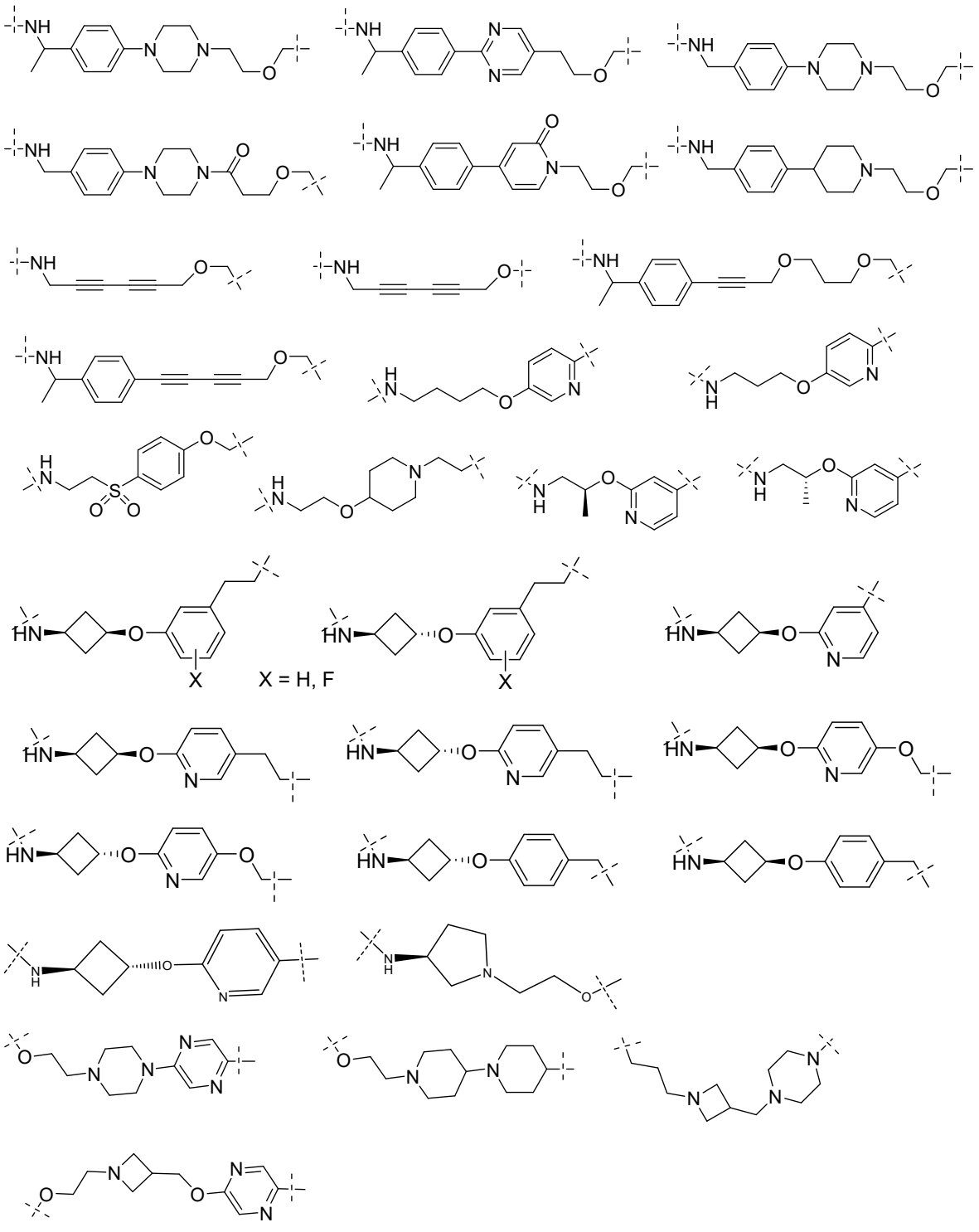
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

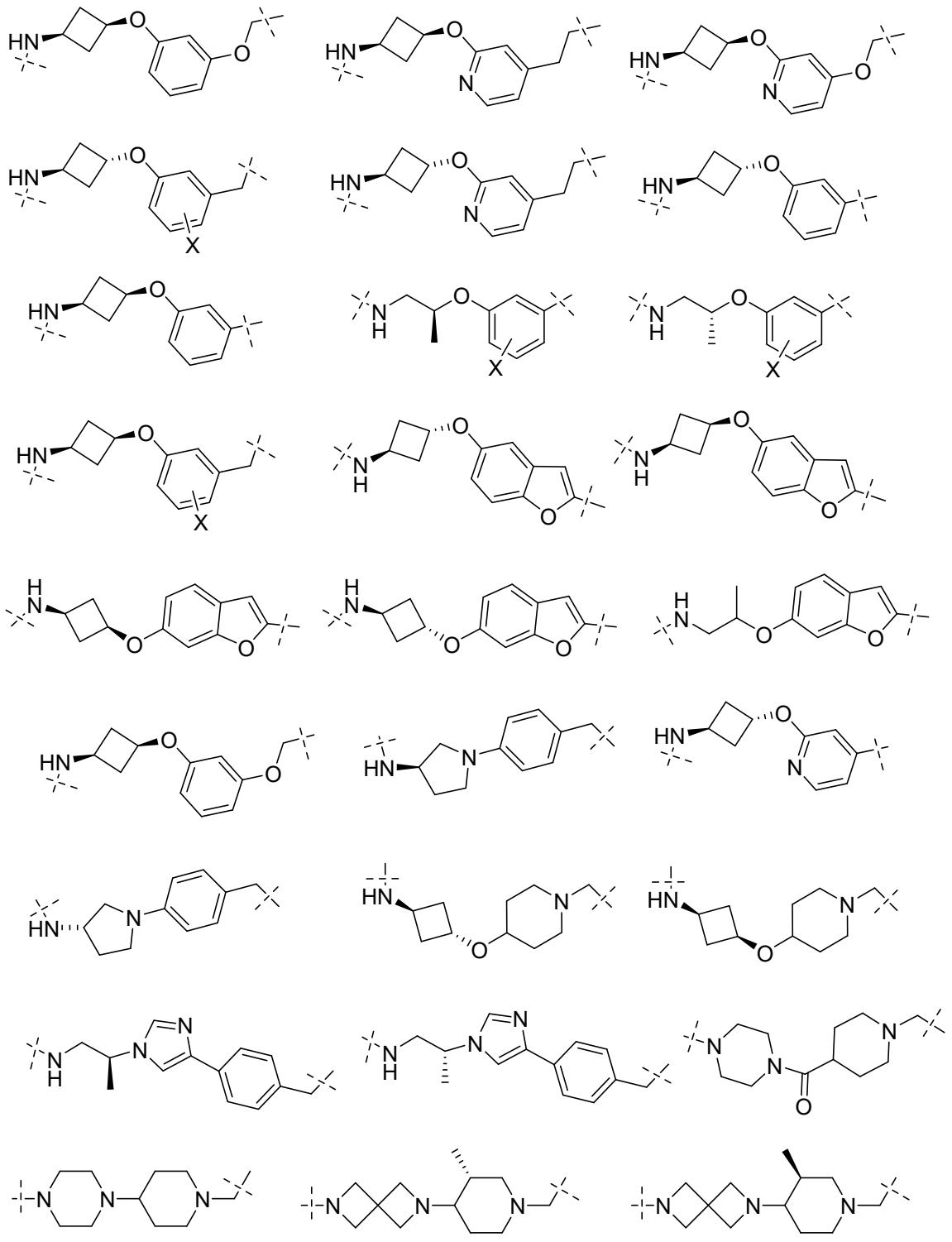
;

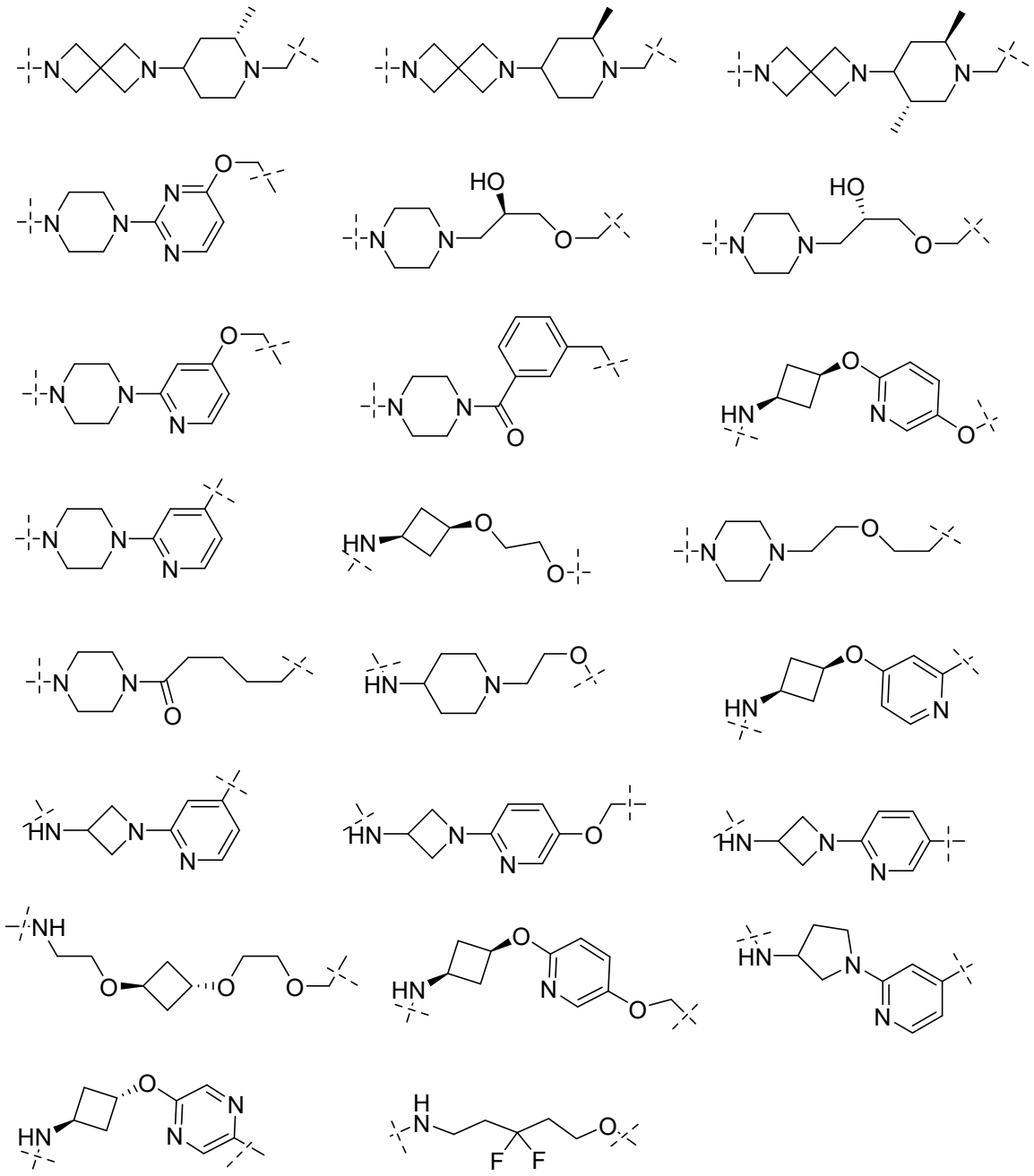
;

;

;

 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;


X = H, F

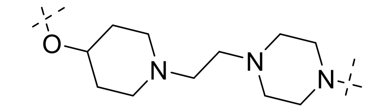
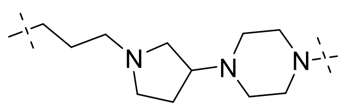
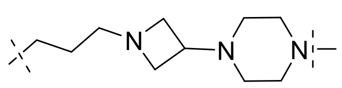

X = H, F

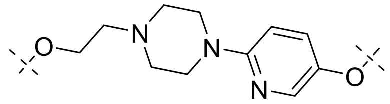
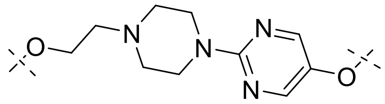
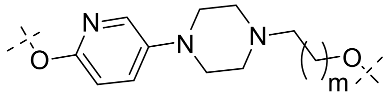


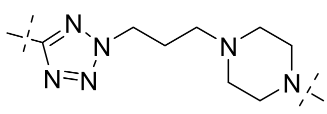
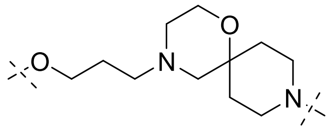
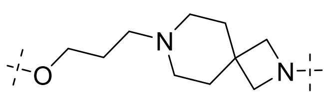


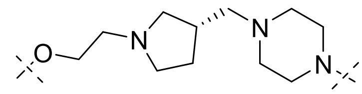
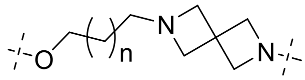
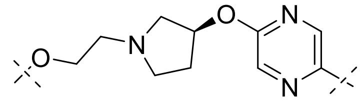
donde n y m del enlazador pueden ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

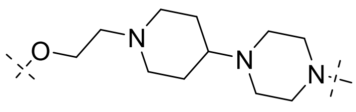
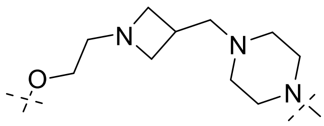
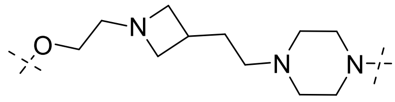
[01248] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L se selecciona del grupo que consiste en:

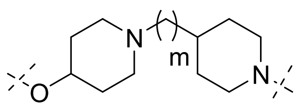
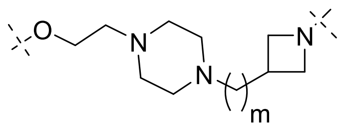
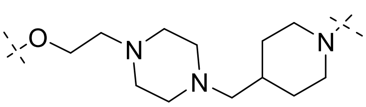




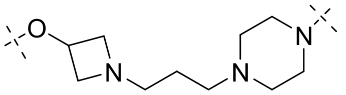
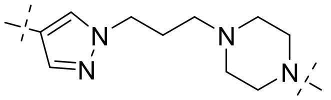
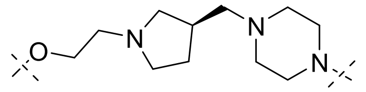




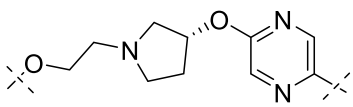
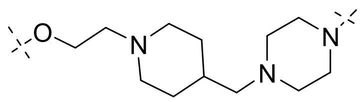
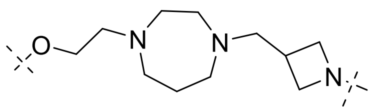




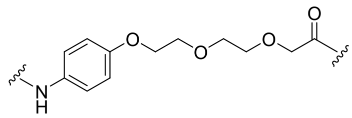
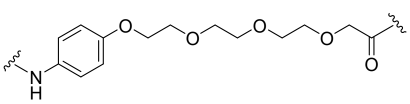




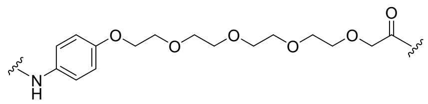
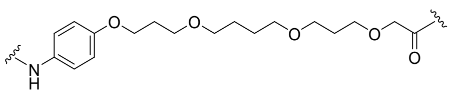




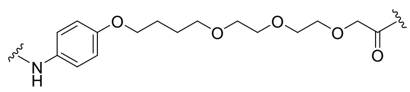
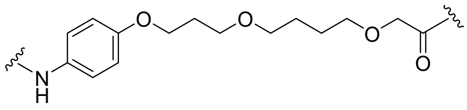




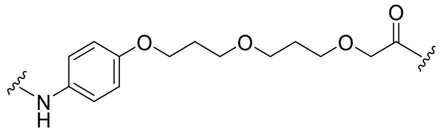
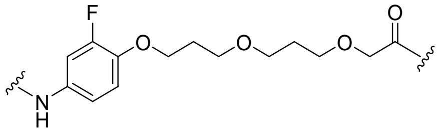




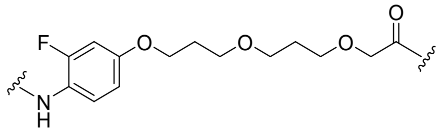
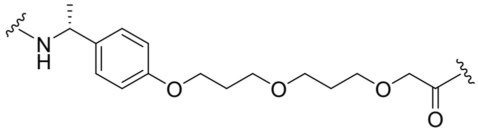




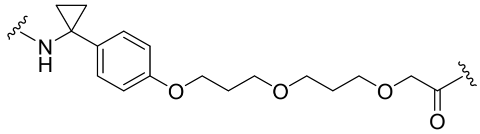
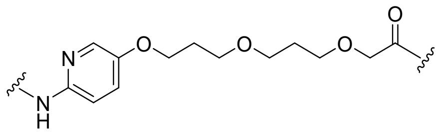
 ;  ;

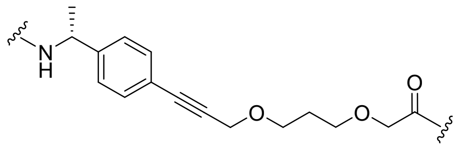
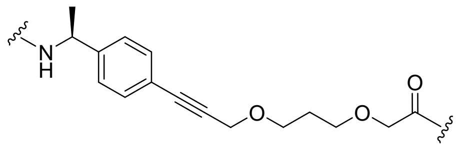
 ;  ;

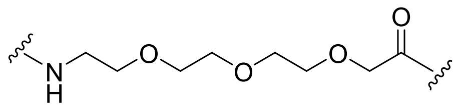
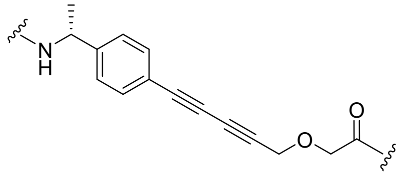
 ;  ;

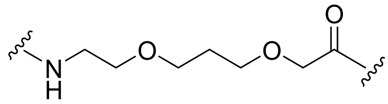
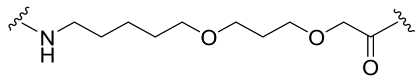
 ;  ;

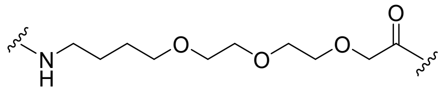
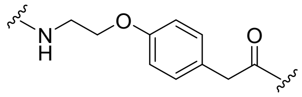
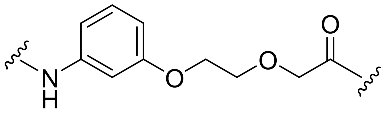
 ;  ;

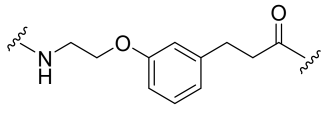
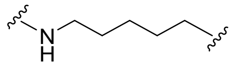
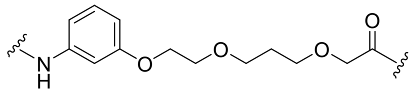
 ;  ;

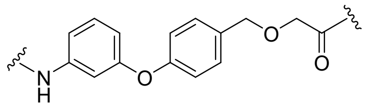
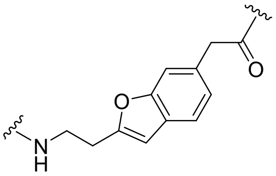
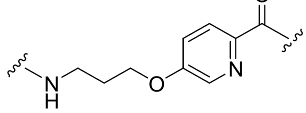
 ;  ;

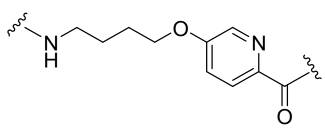
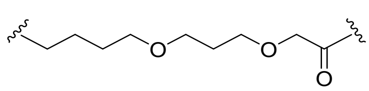
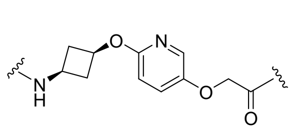
 ;  ;

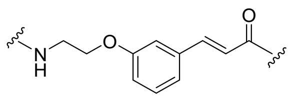
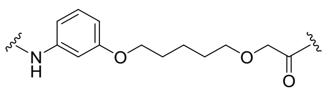
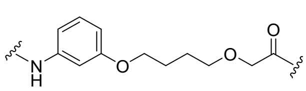
 ;  ;

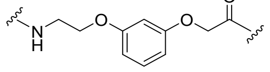
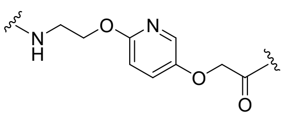
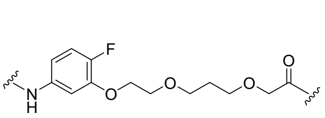
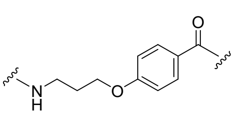
 ;  ;  ;

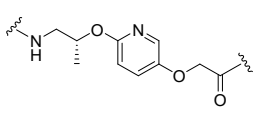
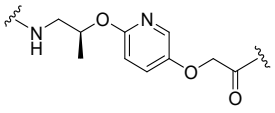
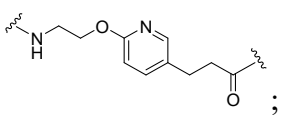
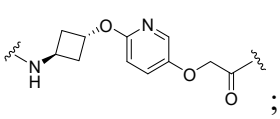
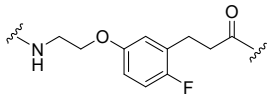
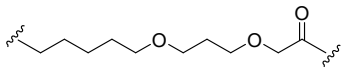
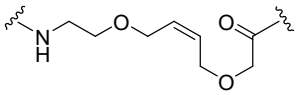
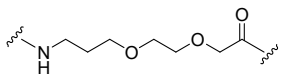
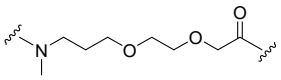
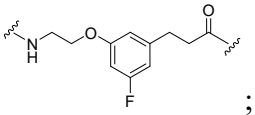
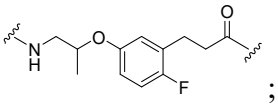
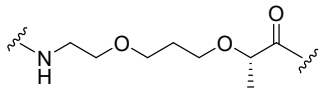
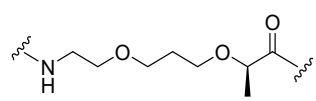
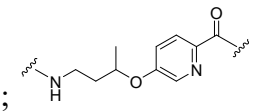
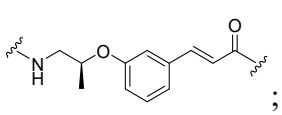
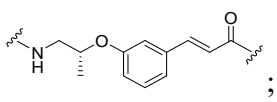
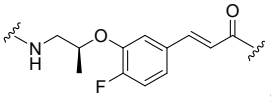
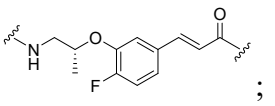
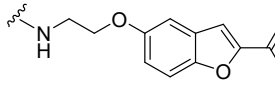
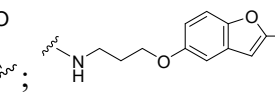
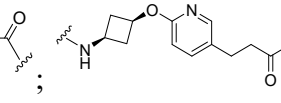
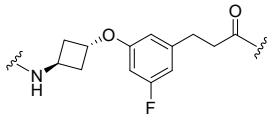
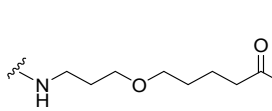
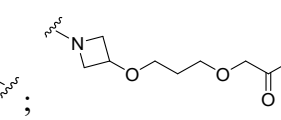
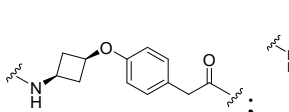
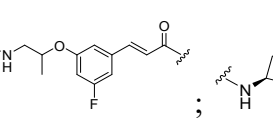
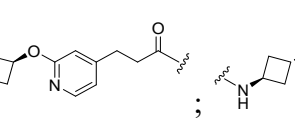
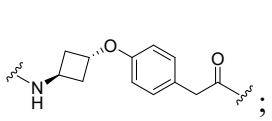
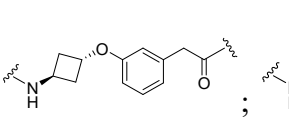
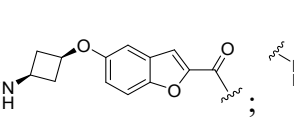
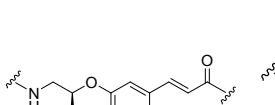
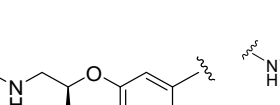
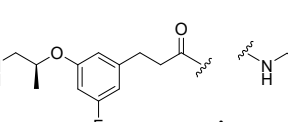
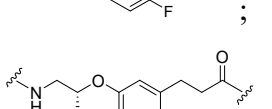
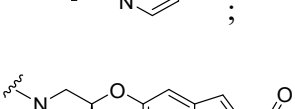
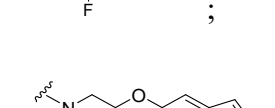
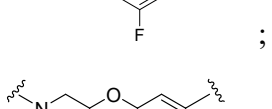
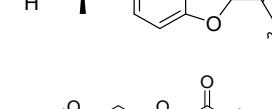
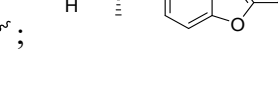
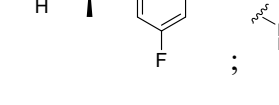
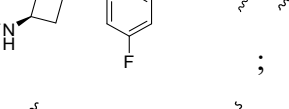
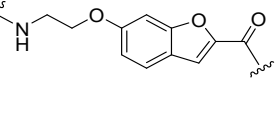
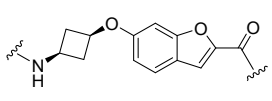
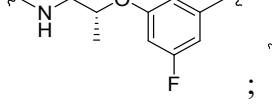
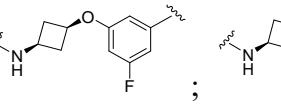
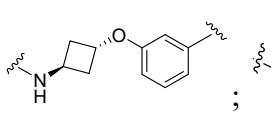
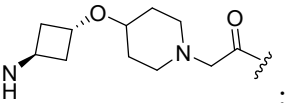
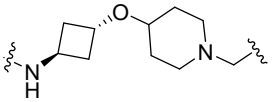
 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

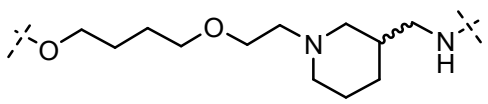
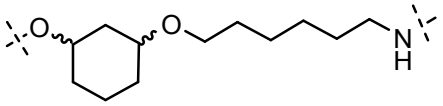
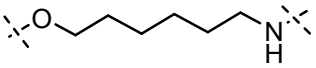
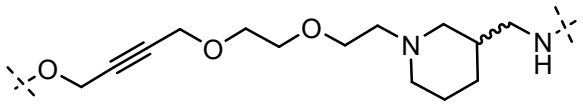
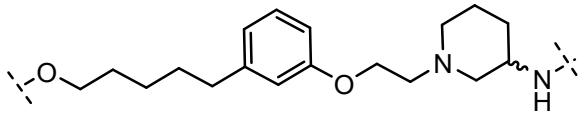
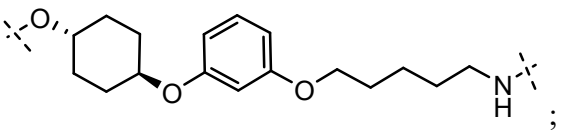
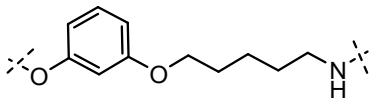
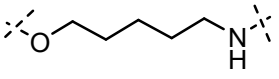
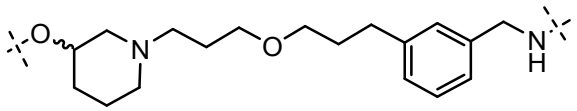
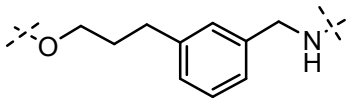
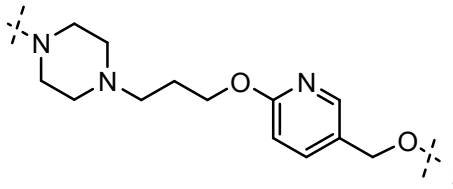
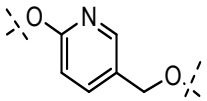
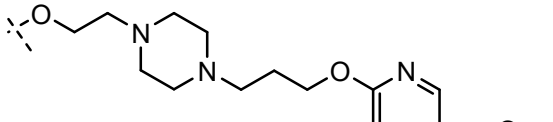
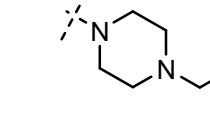
;

y

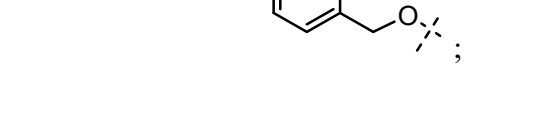
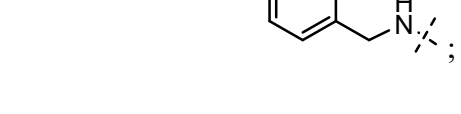
, en

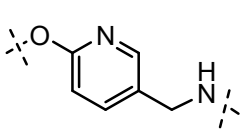
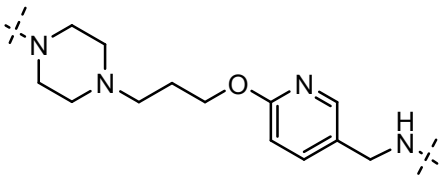
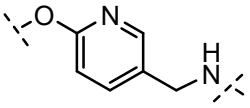
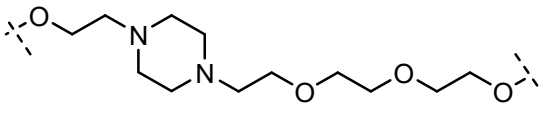
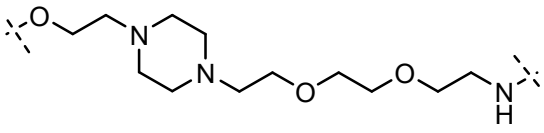
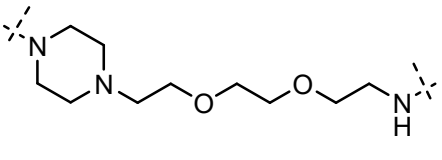
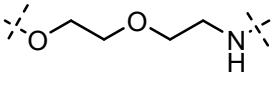
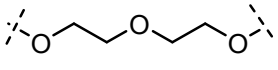
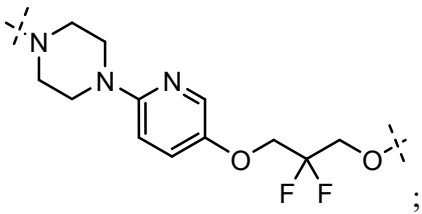
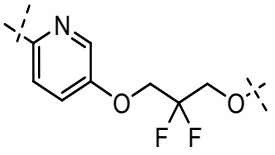
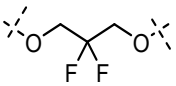
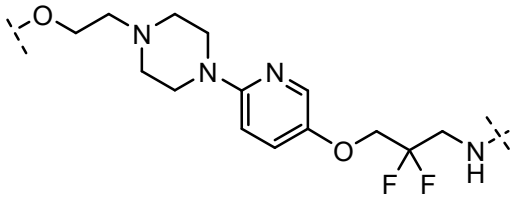
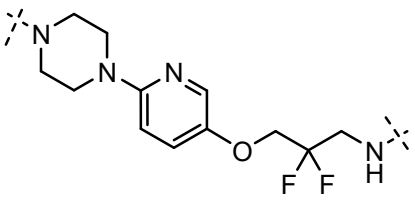
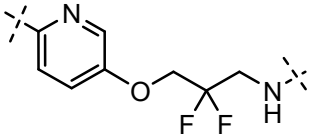
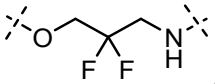
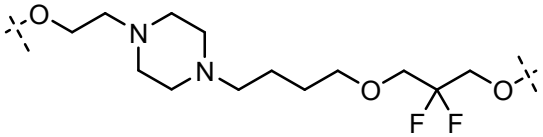
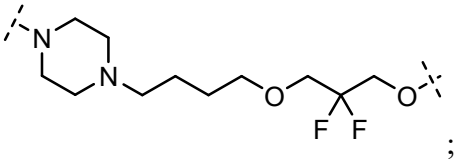
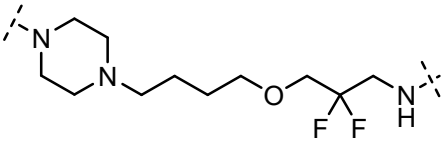
donde cada m y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

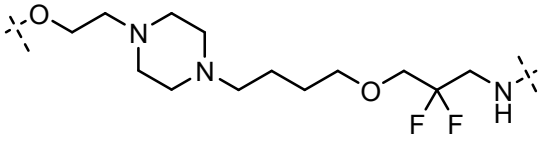
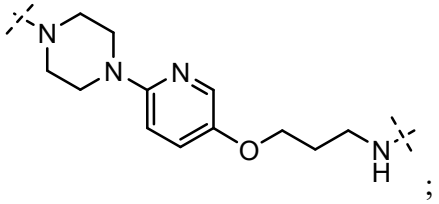
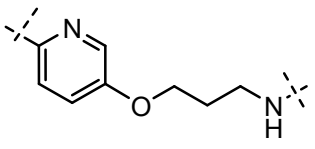
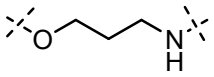
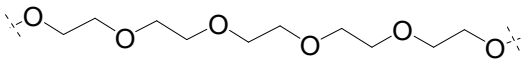
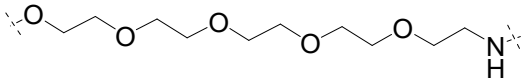
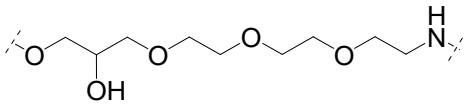
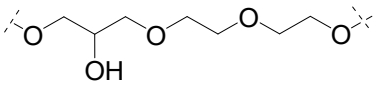
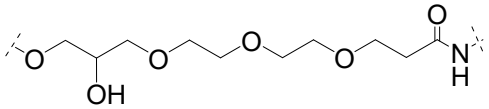
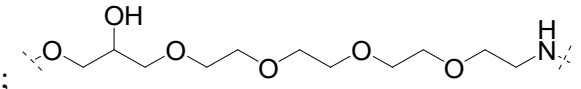
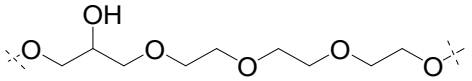
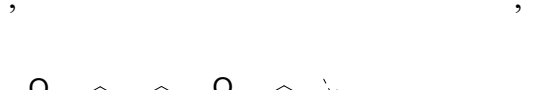
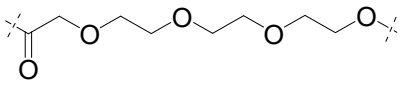
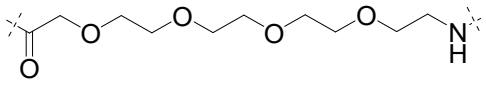
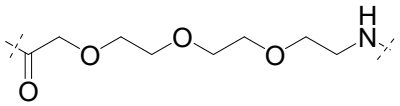
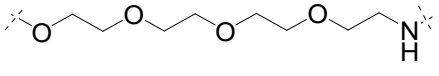
[01249] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

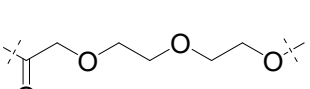
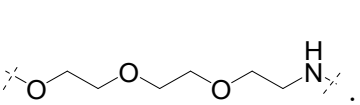
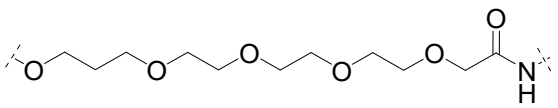
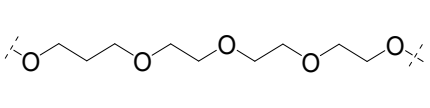
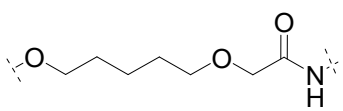
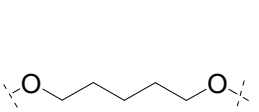
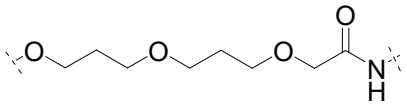

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;


;

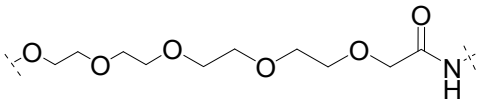
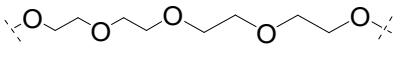
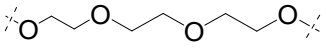
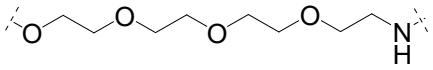
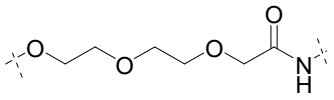
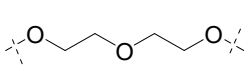
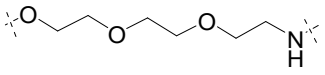
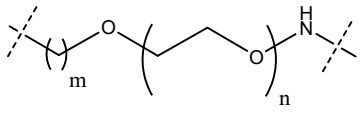
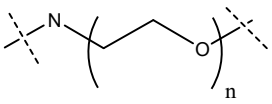
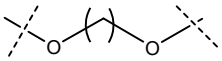
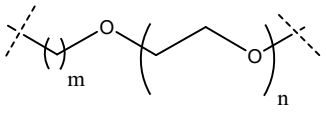
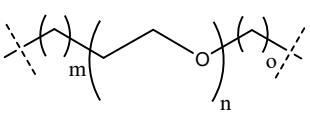
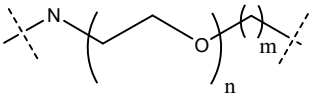
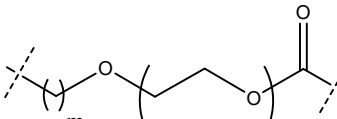
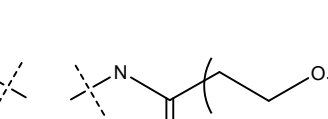
;

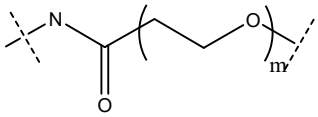
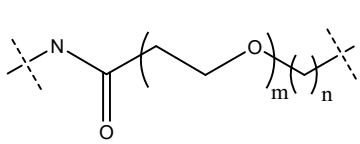
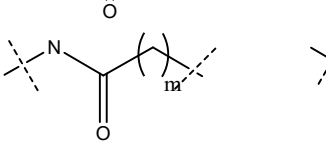
;

;

;


;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

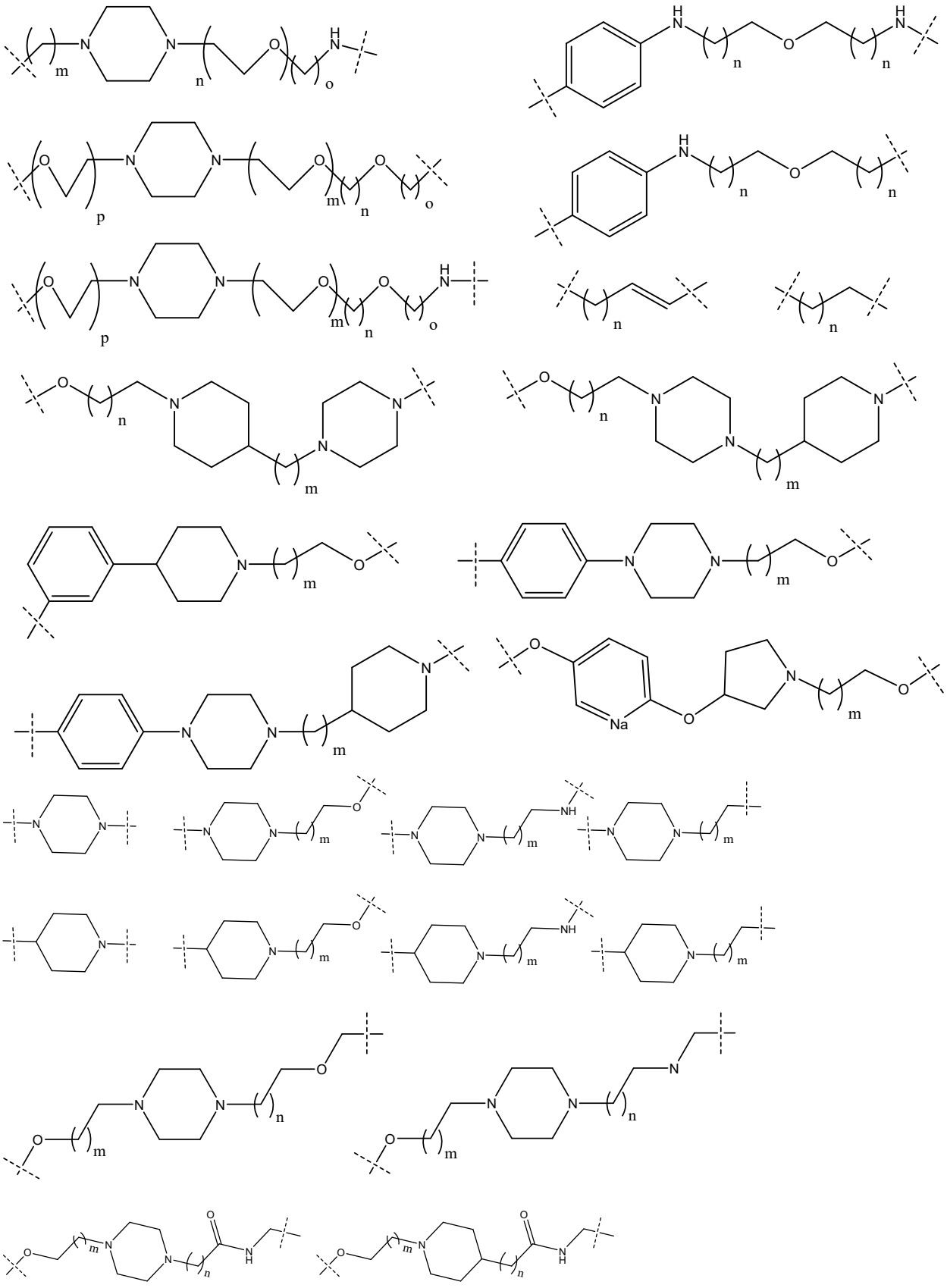

;

;

;

;

;


;

;

;

;


;

;

;

;

;

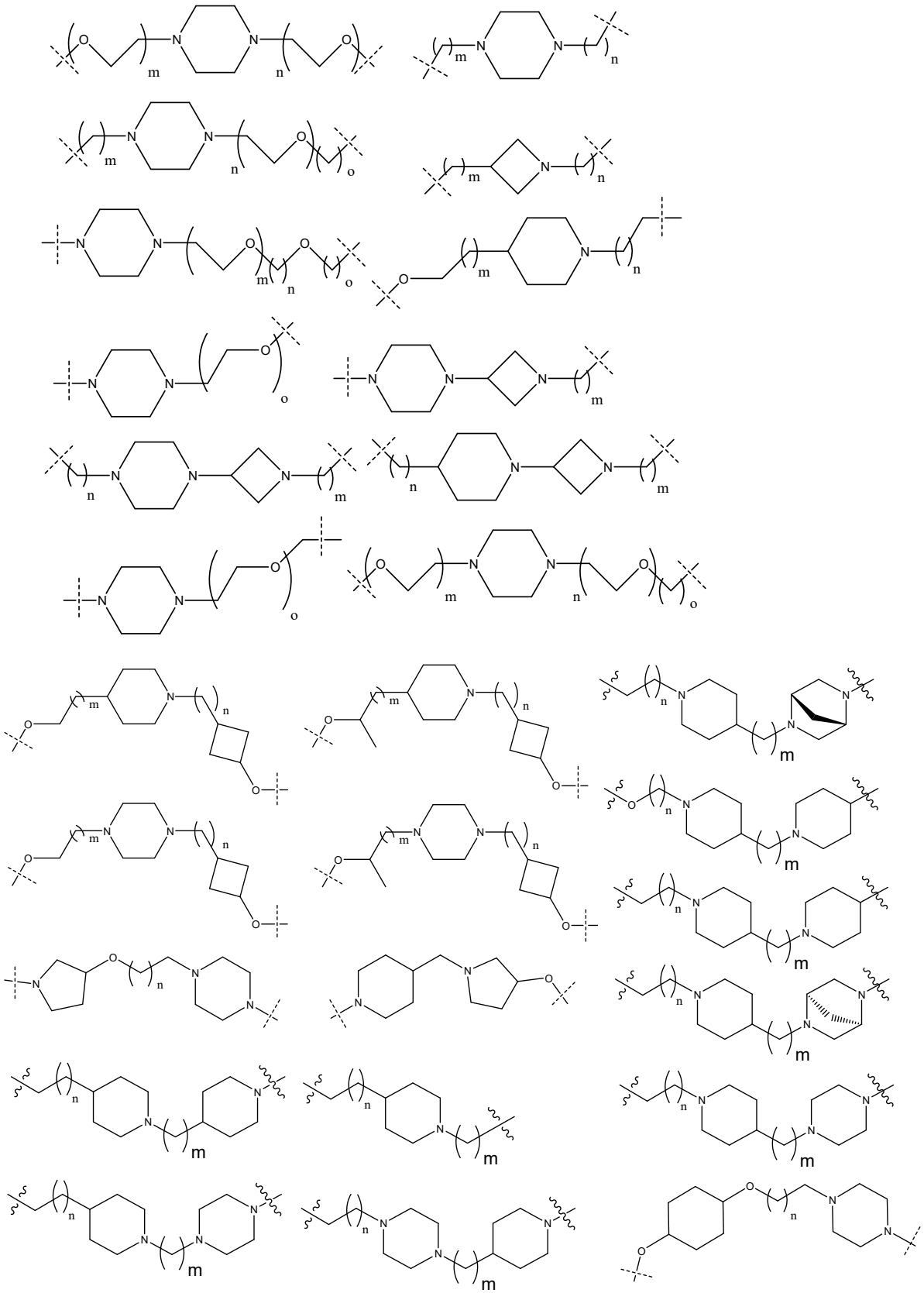
;

;

;

;

;

;

;

;

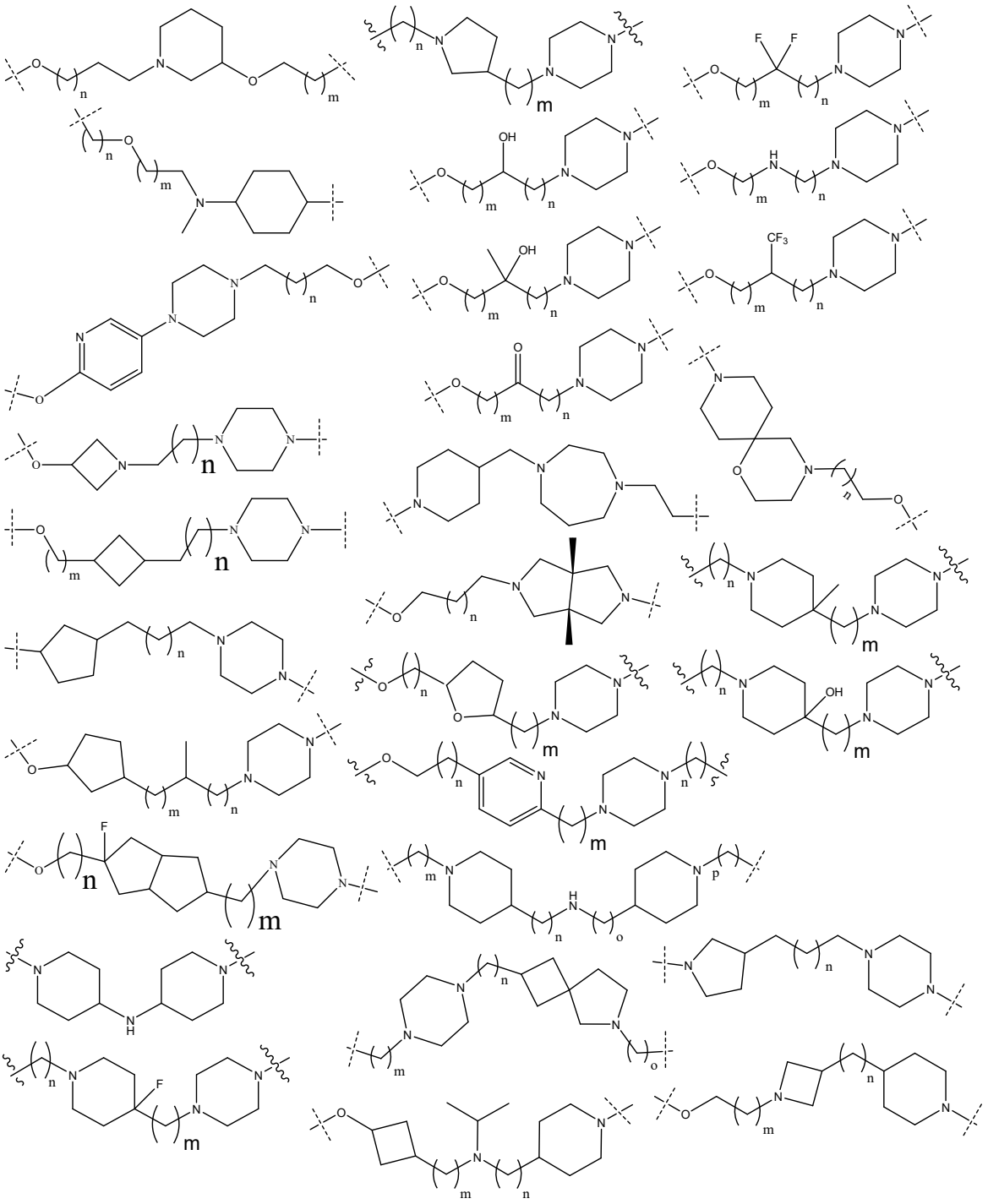

;

;

;

;

;

;

;









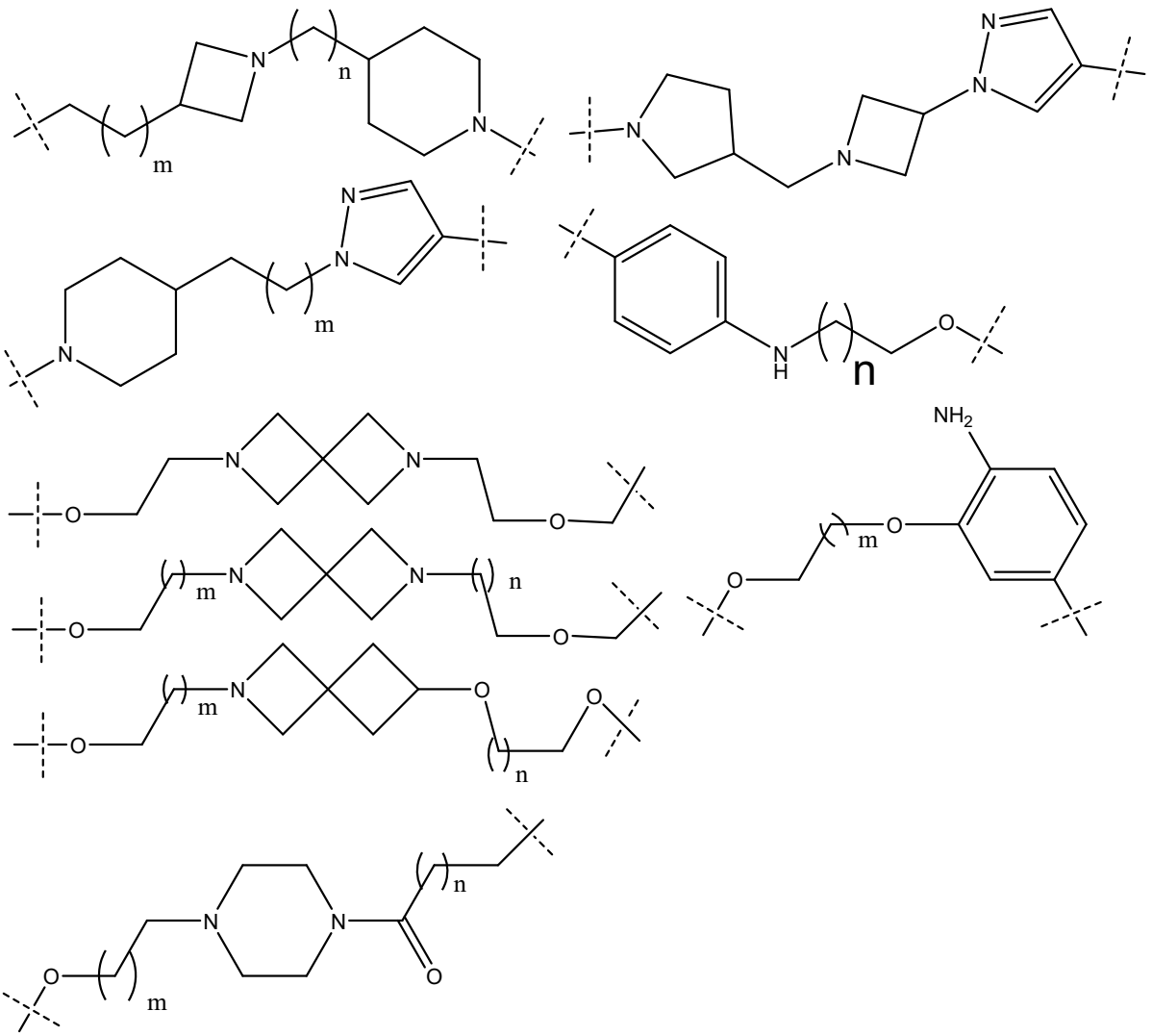





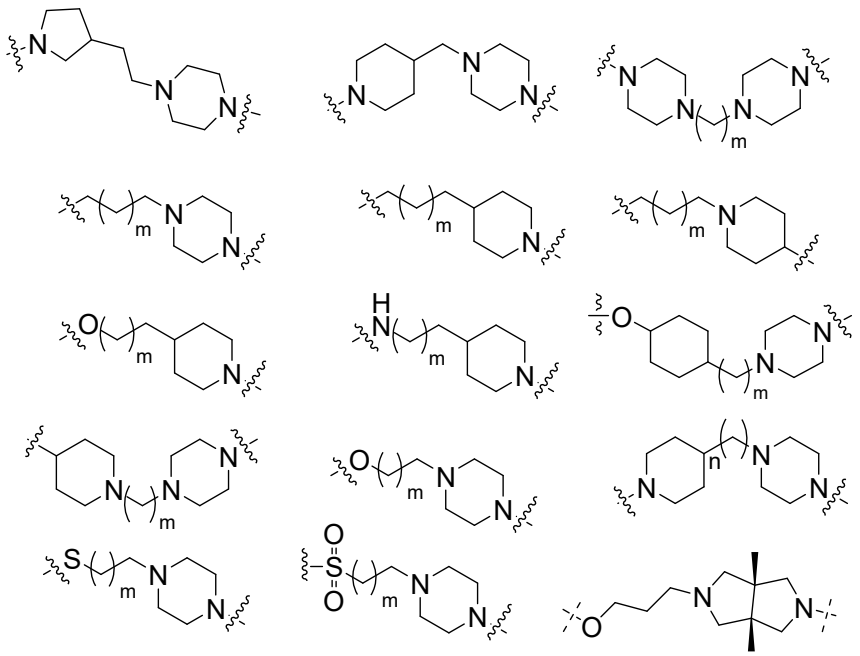


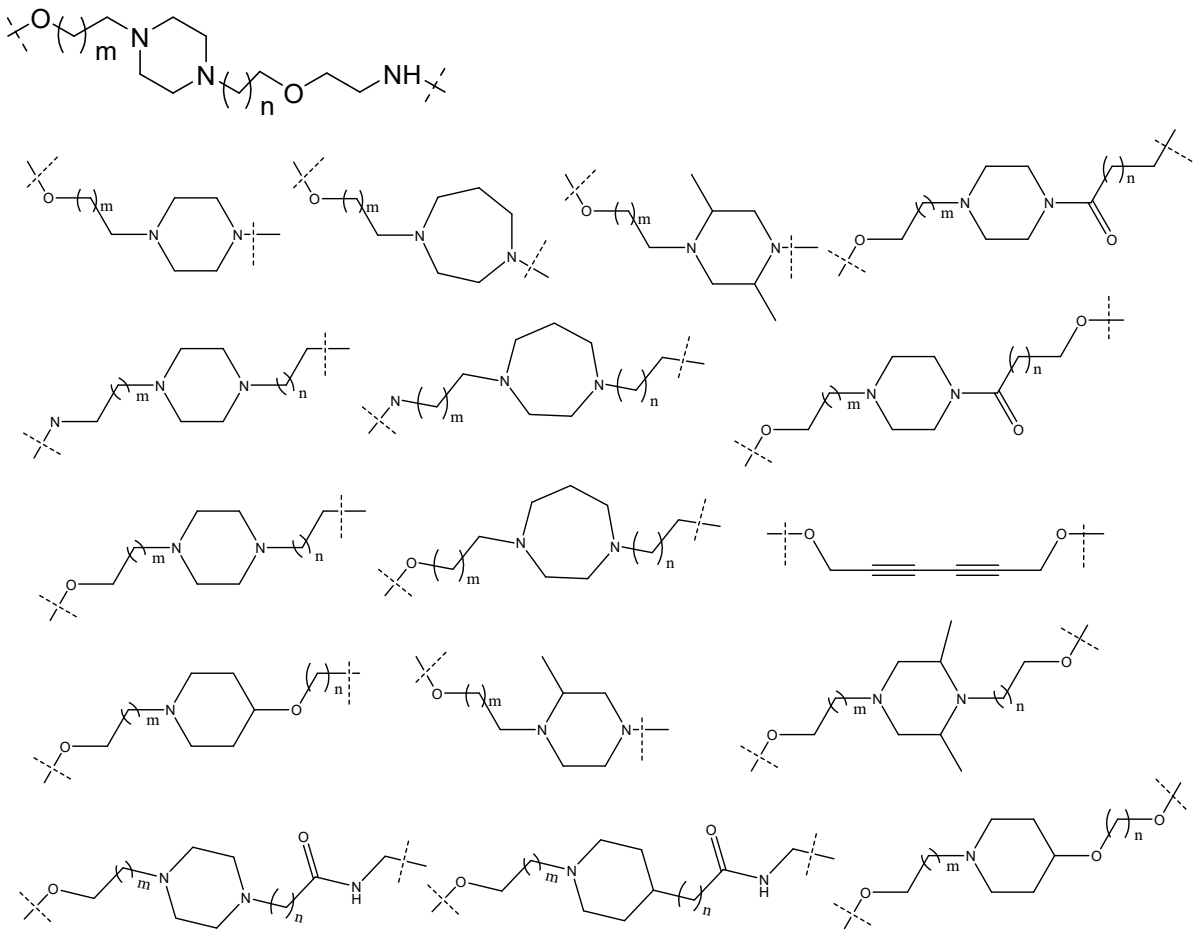


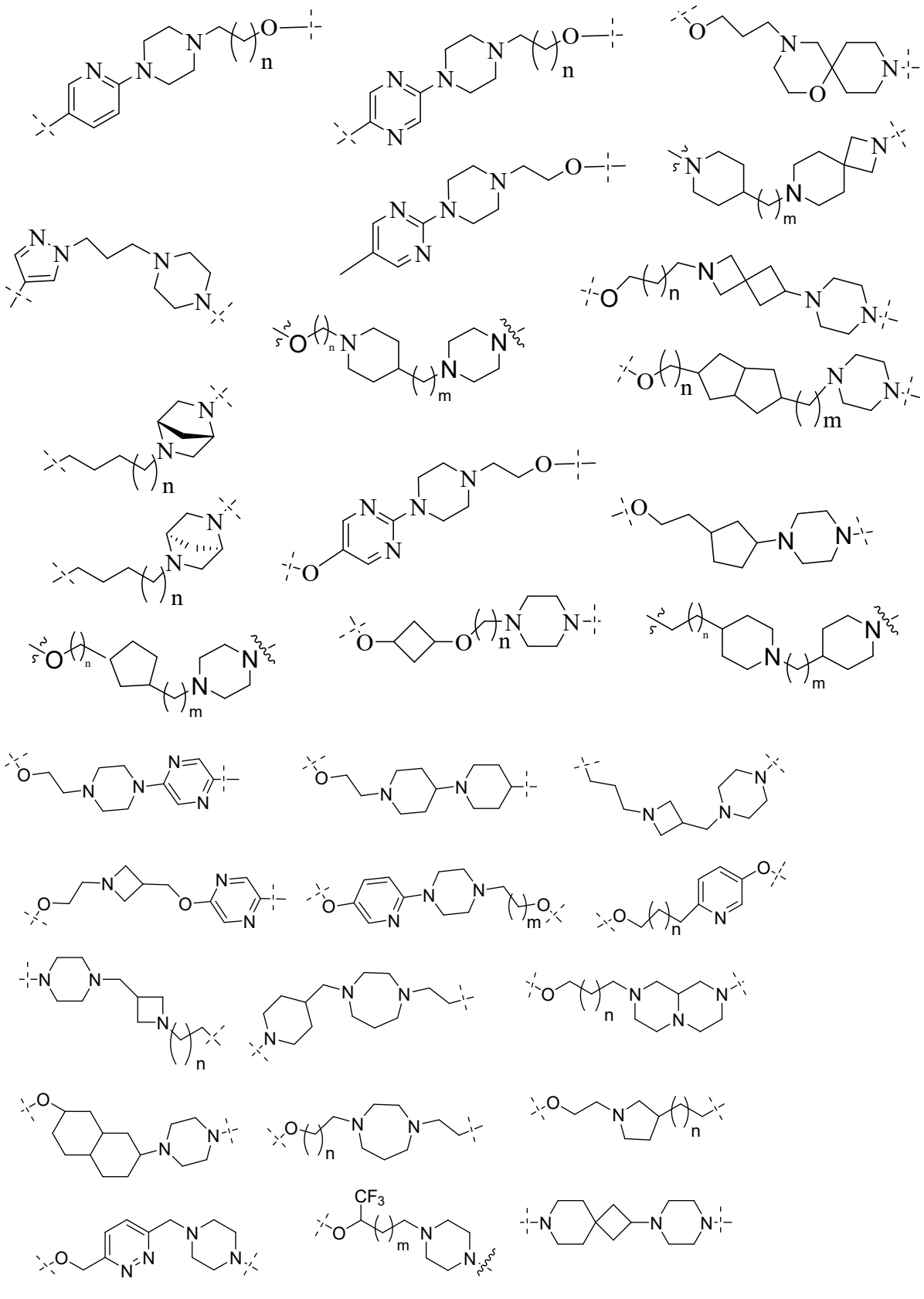


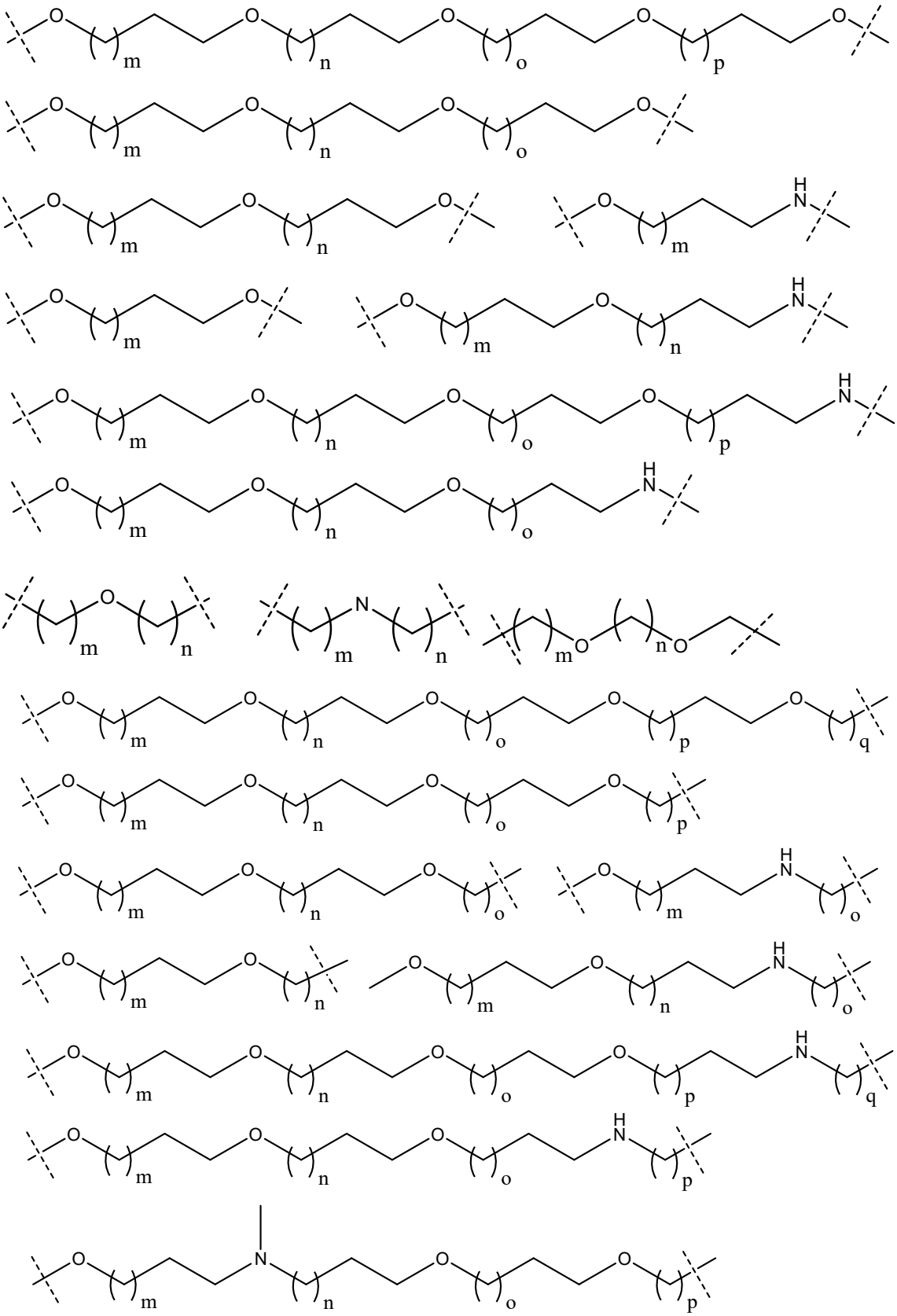


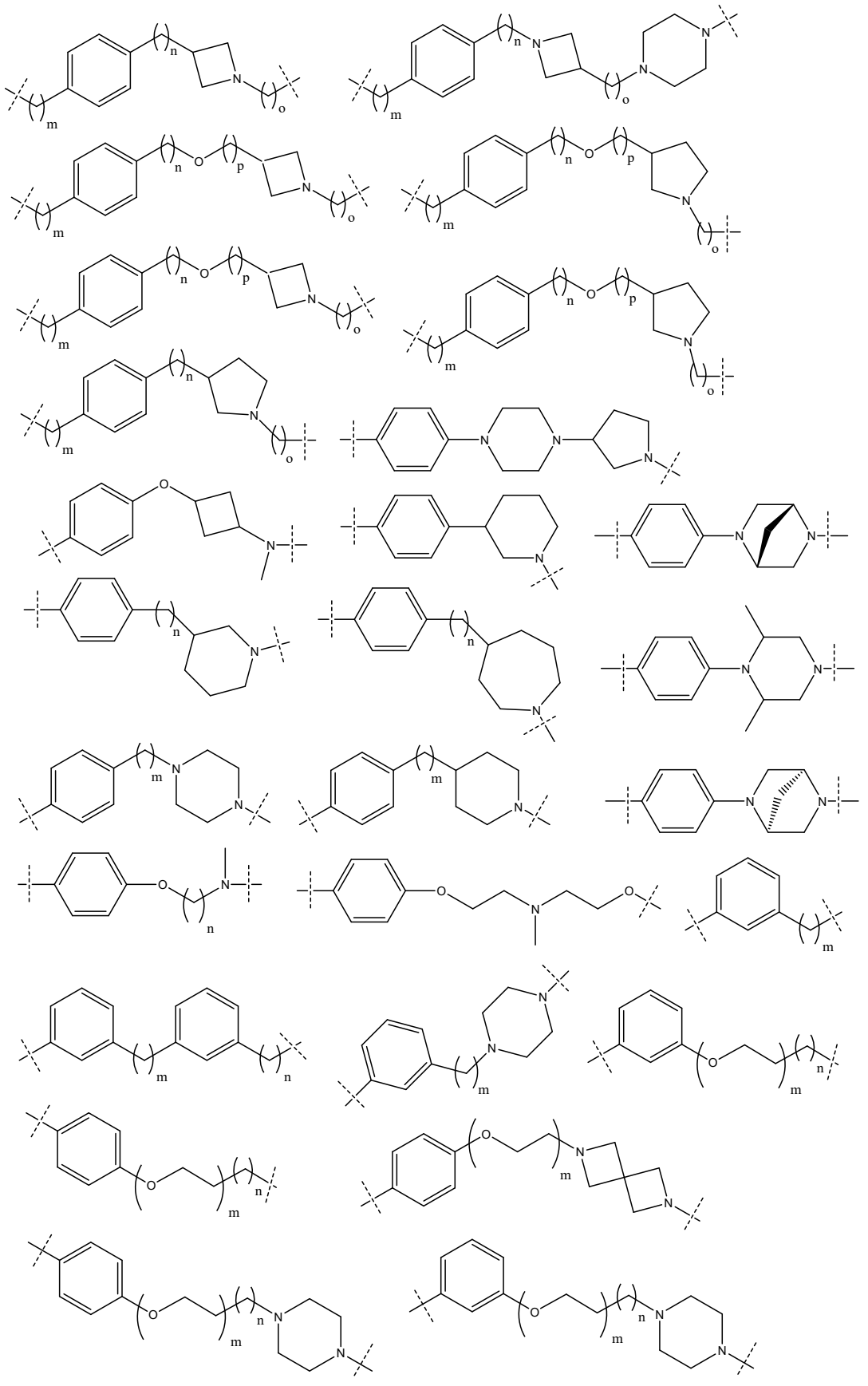


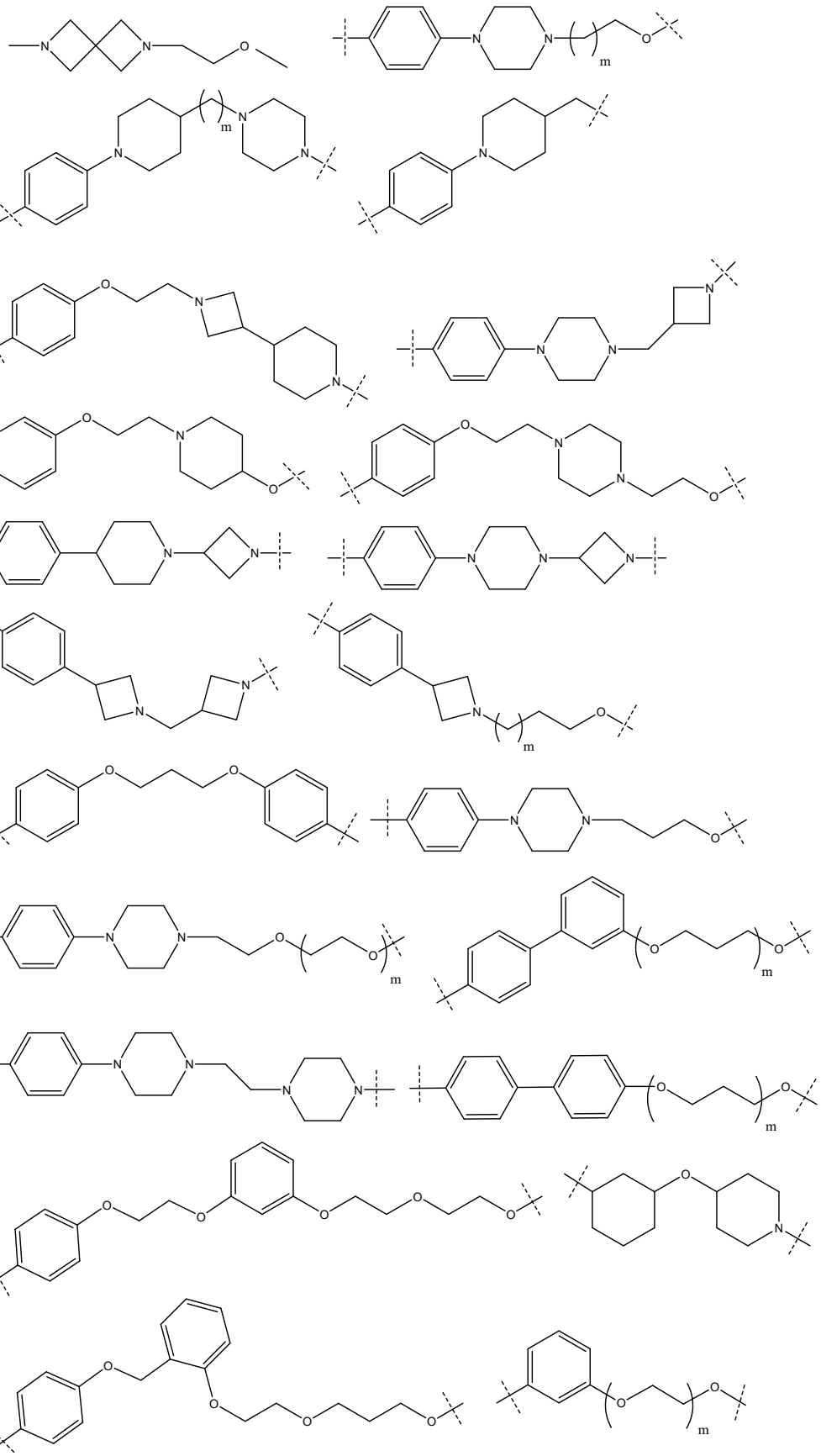


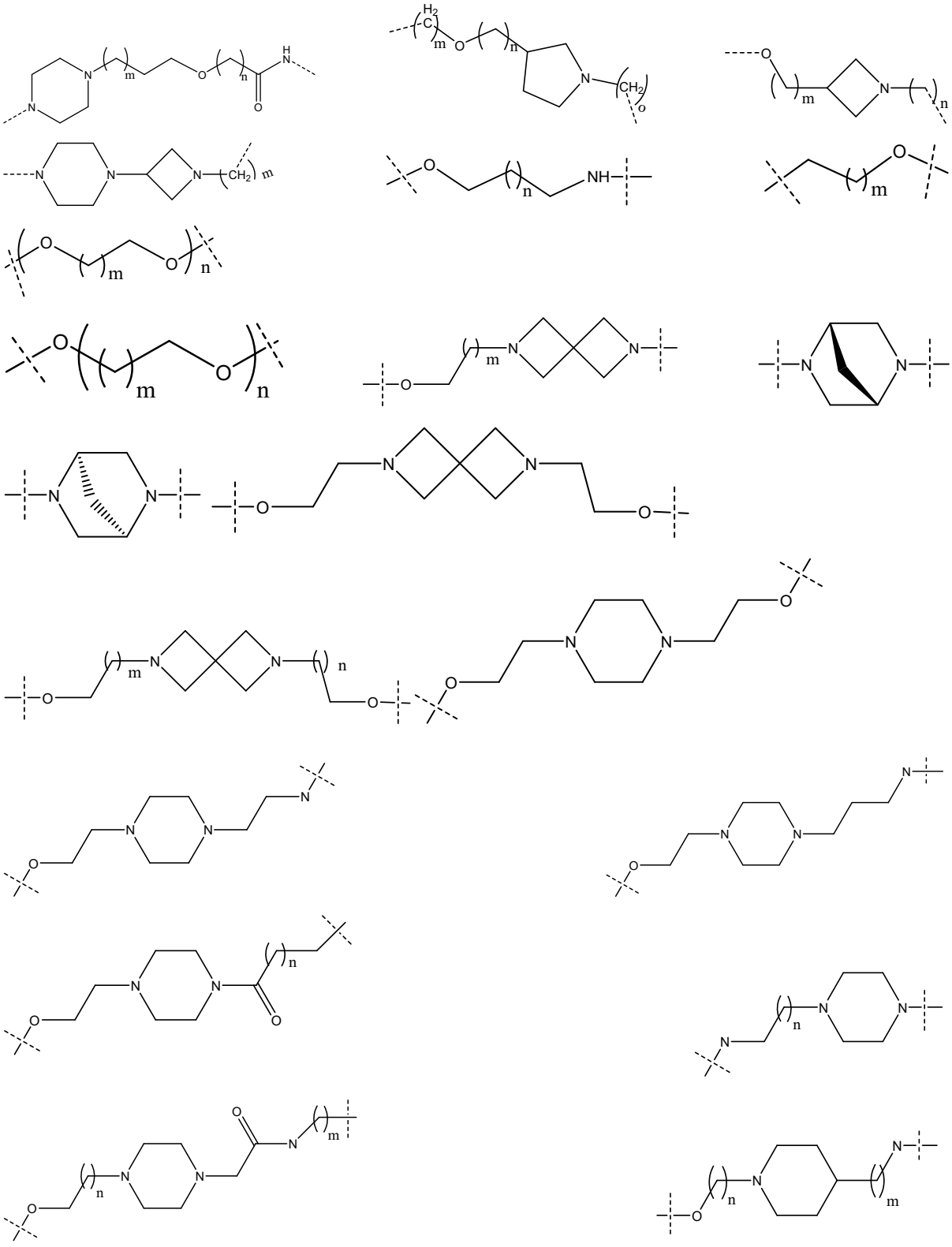


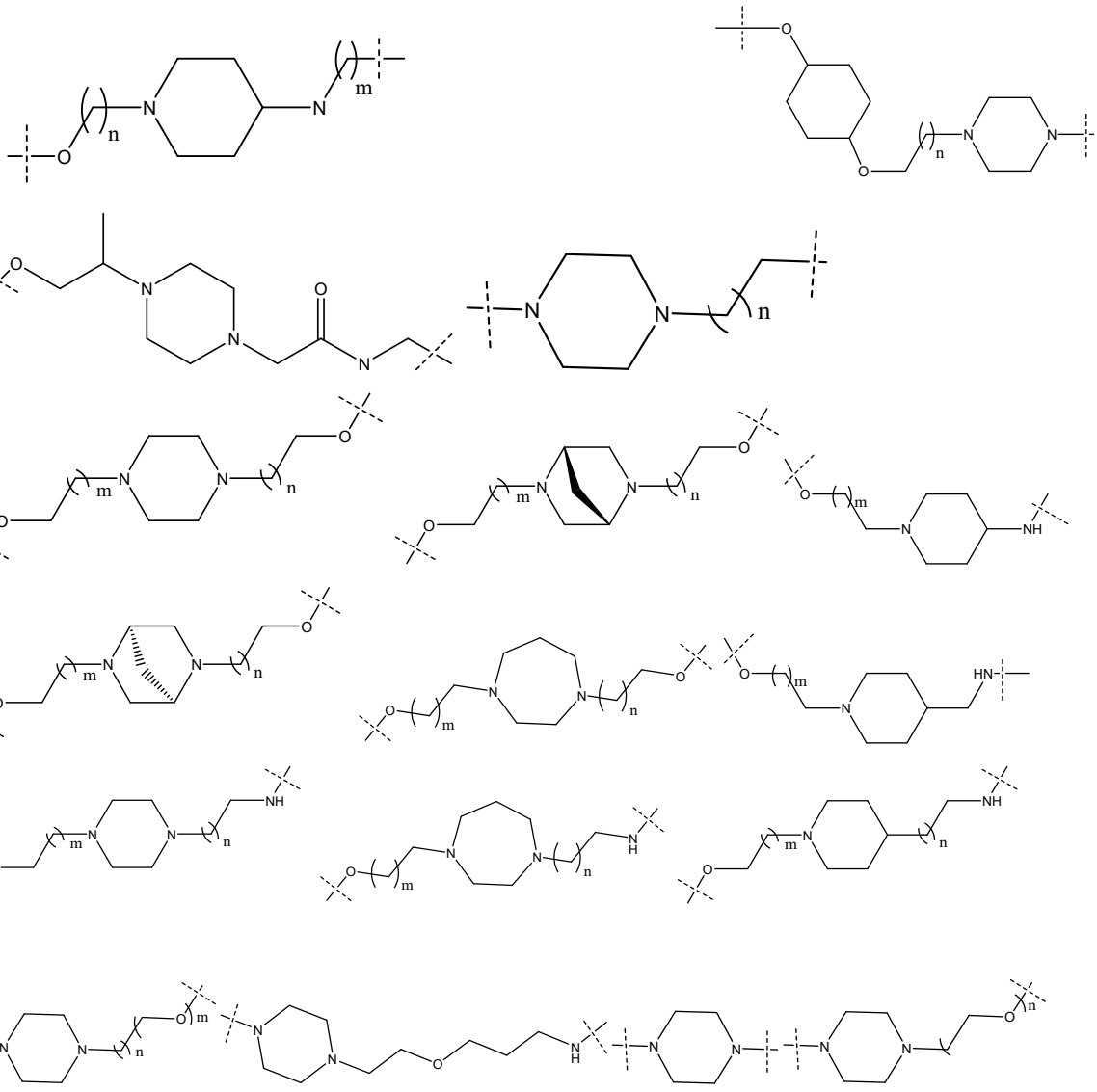


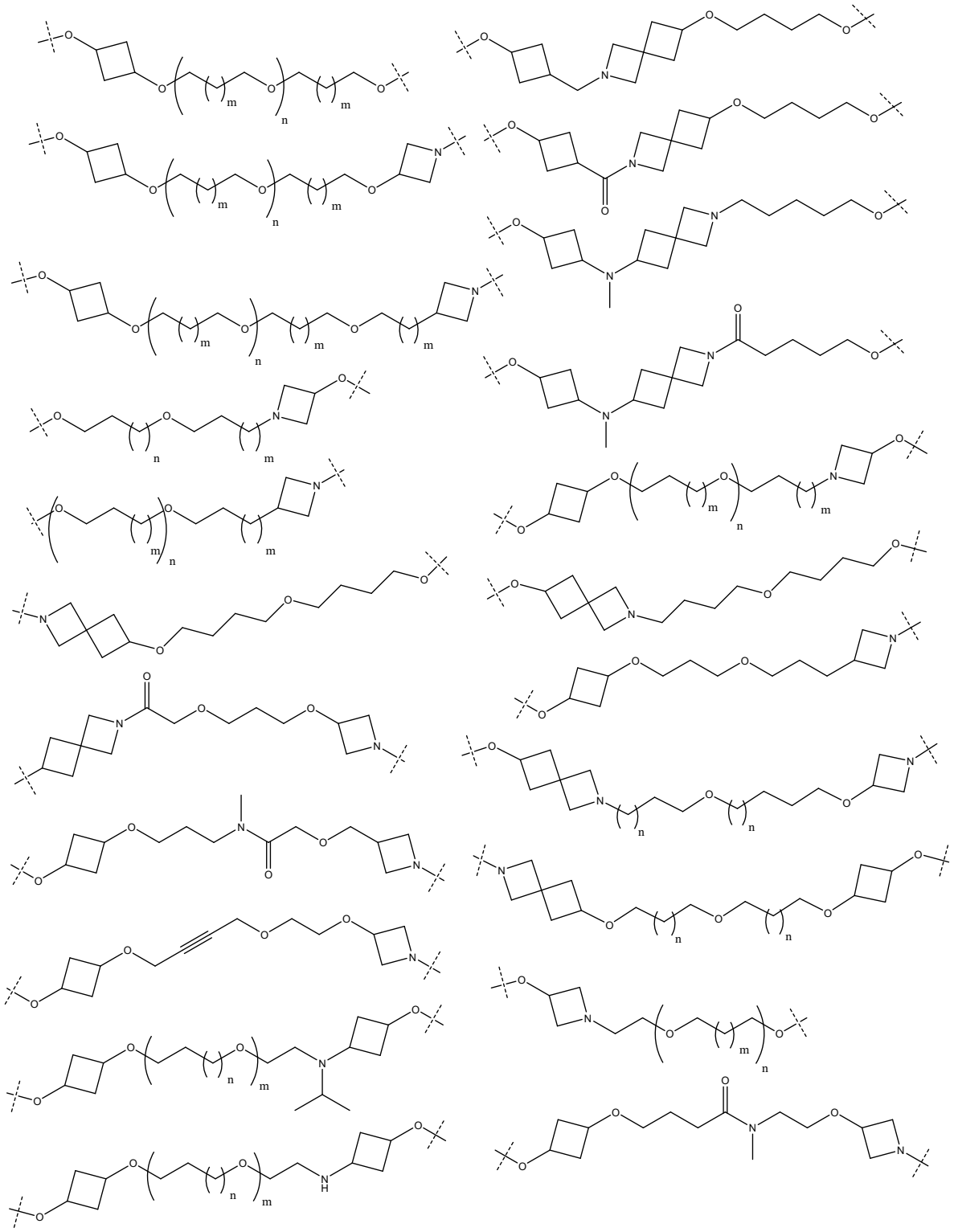


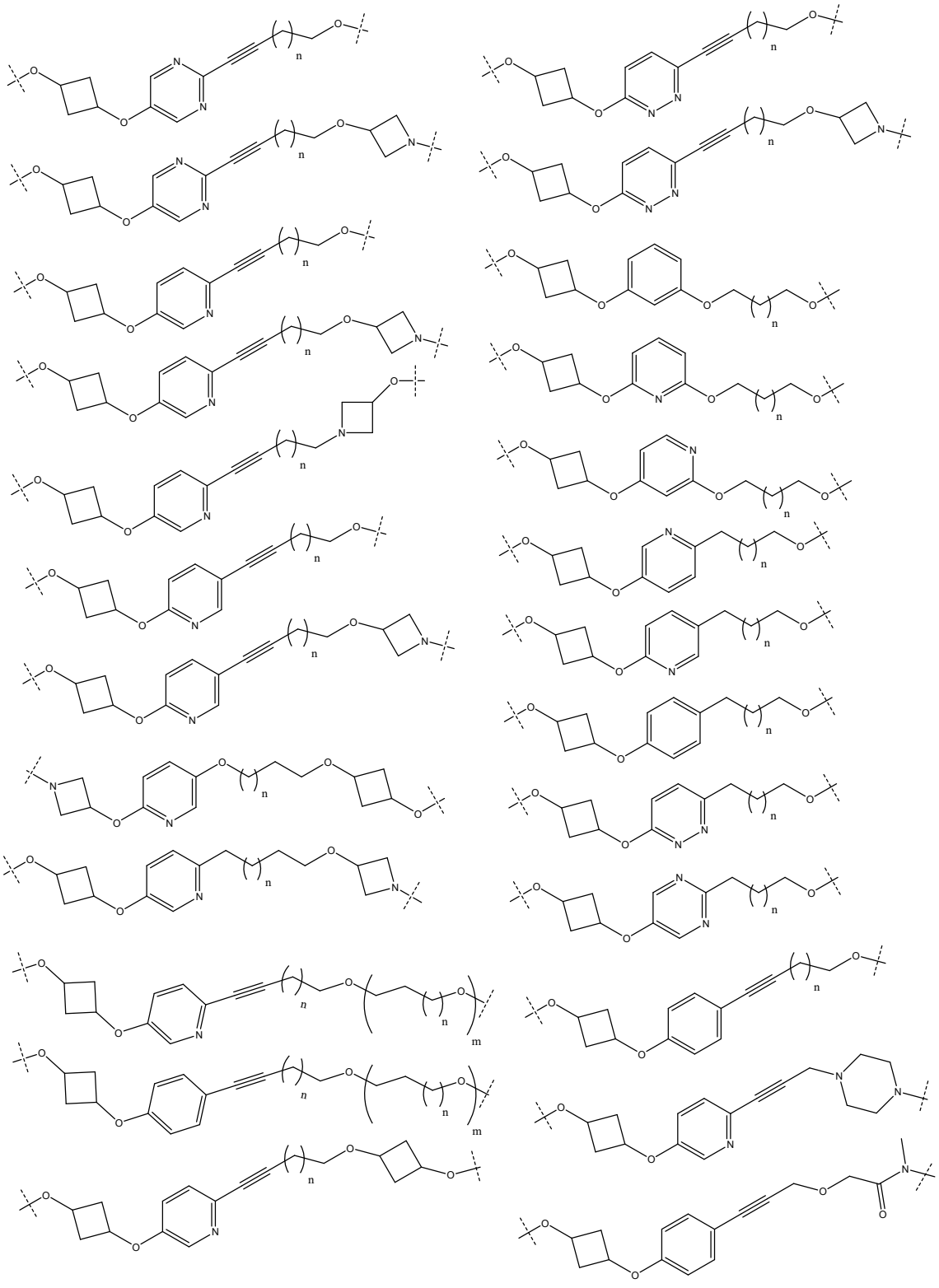


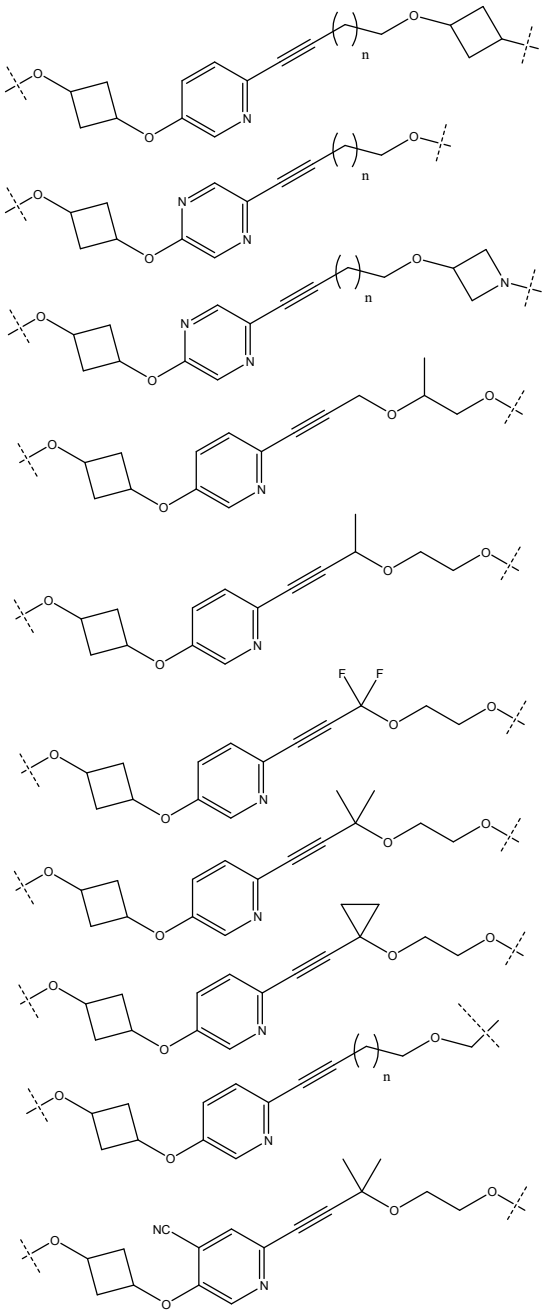


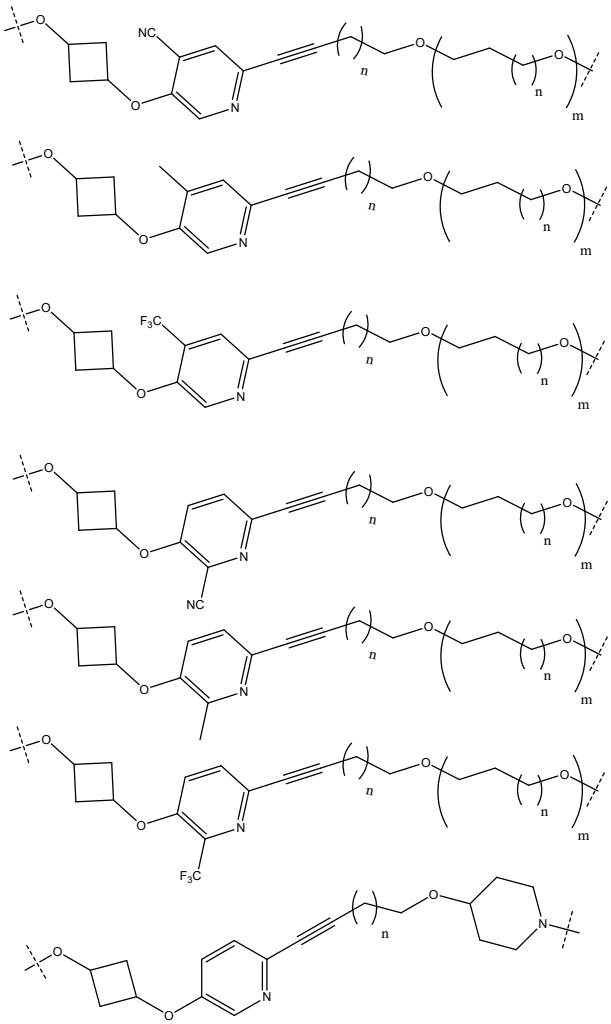


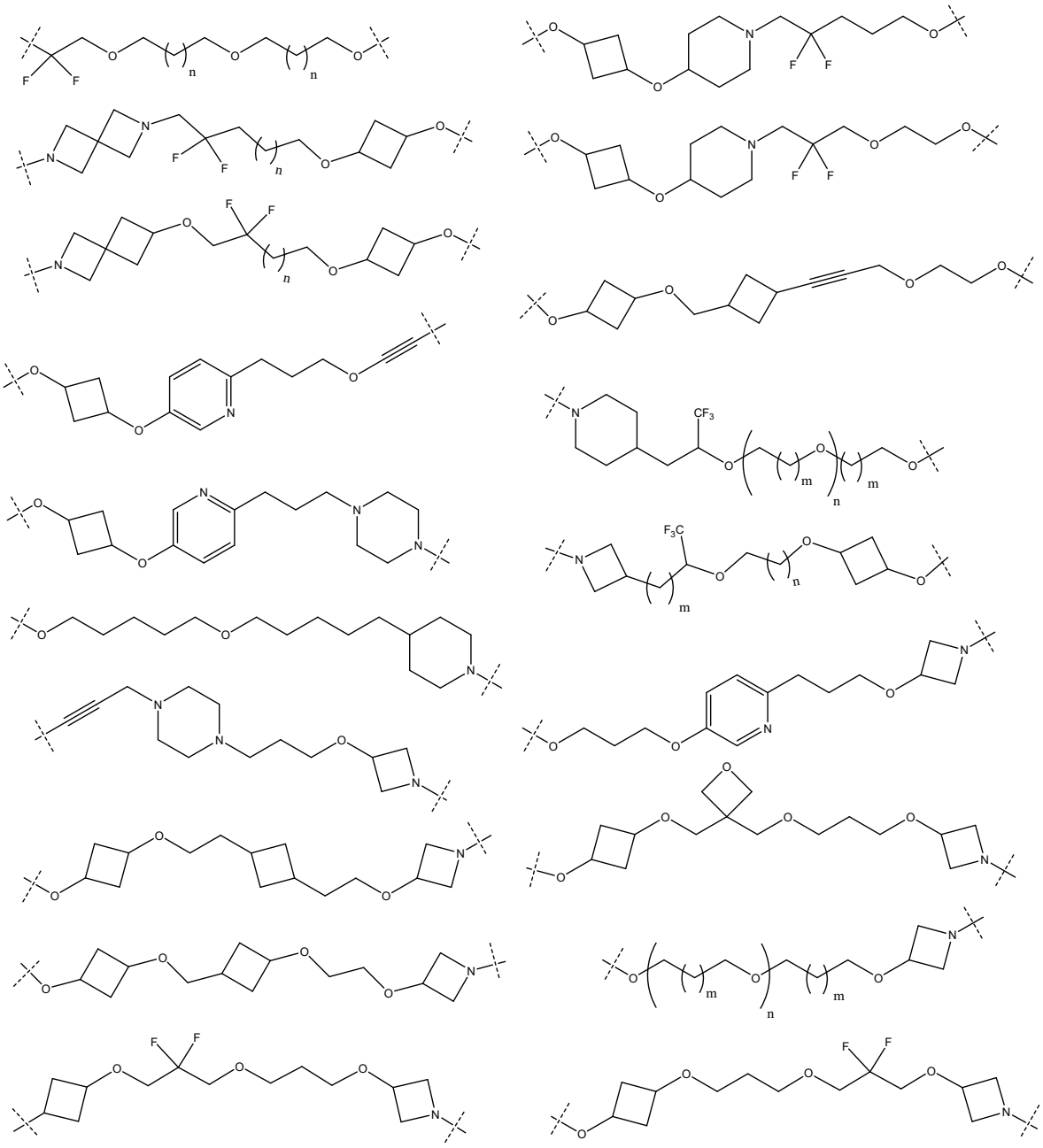


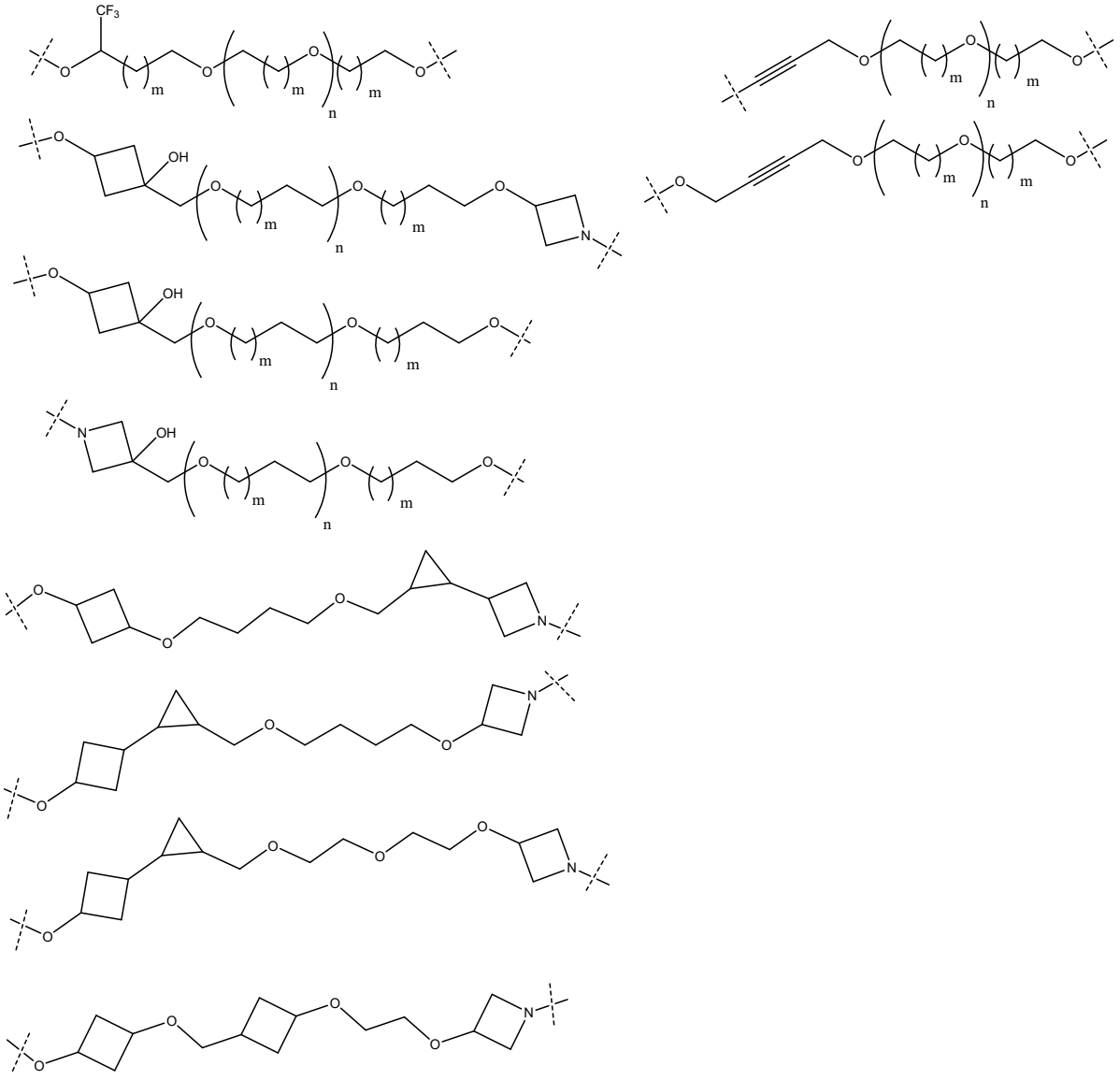


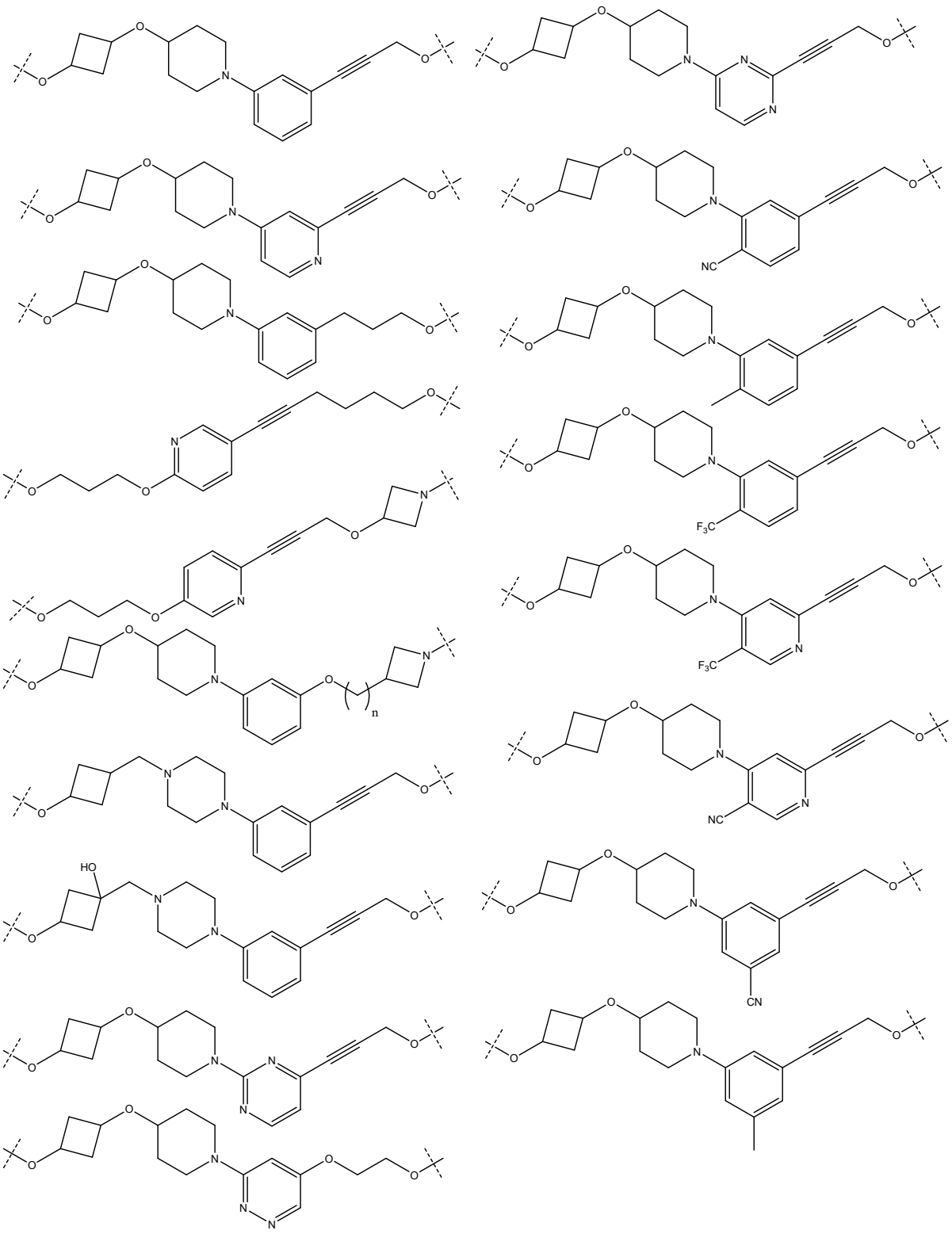


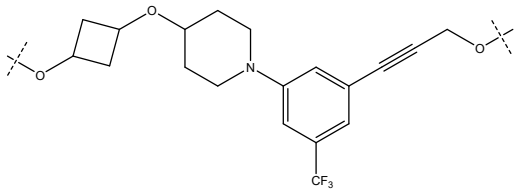


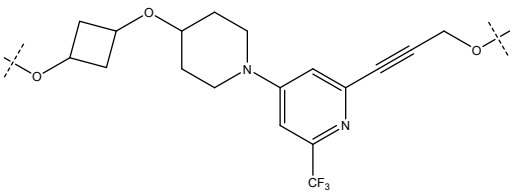


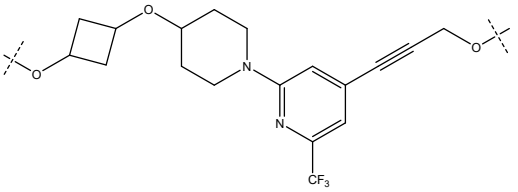


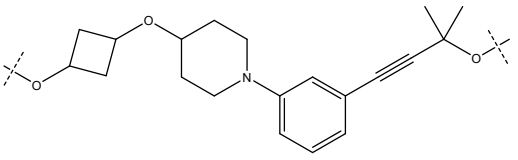


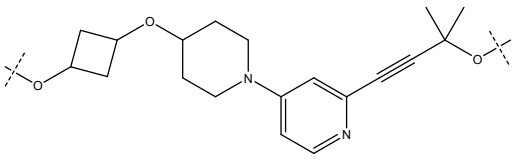


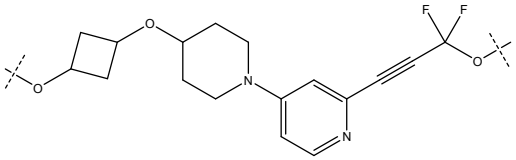


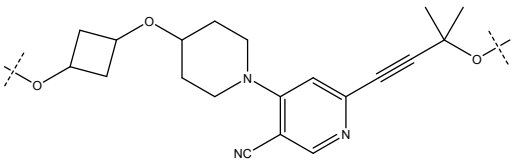


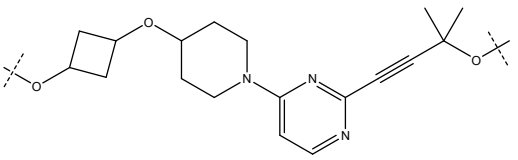


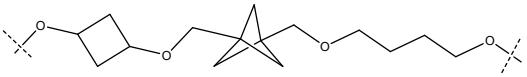


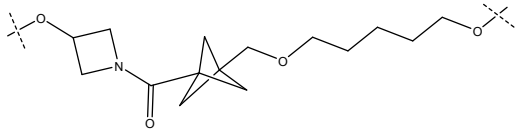


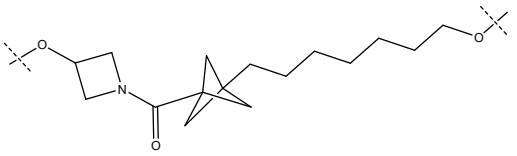


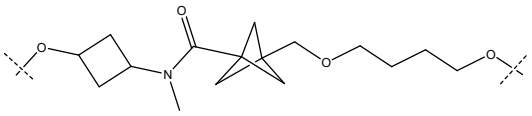


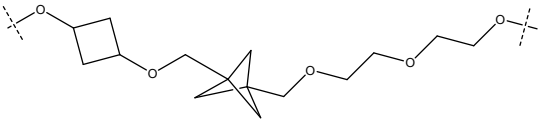




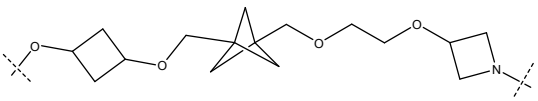


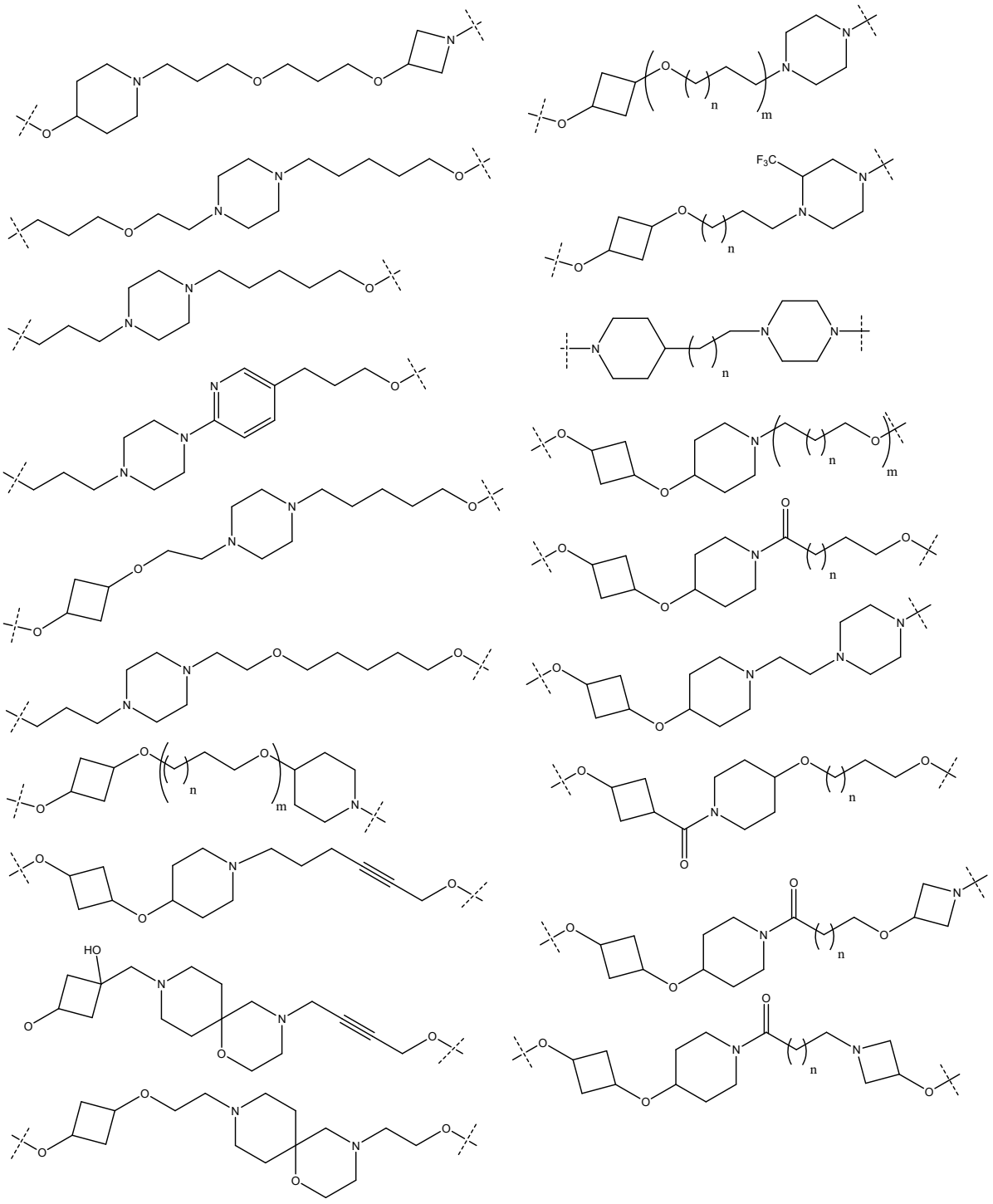


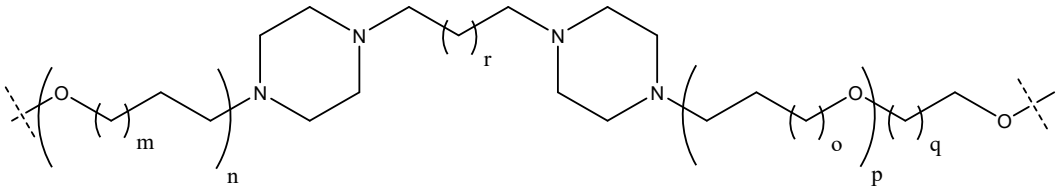


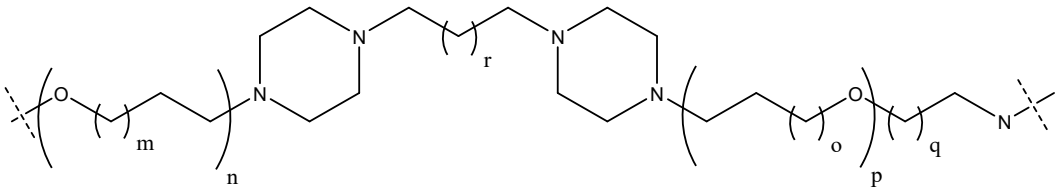


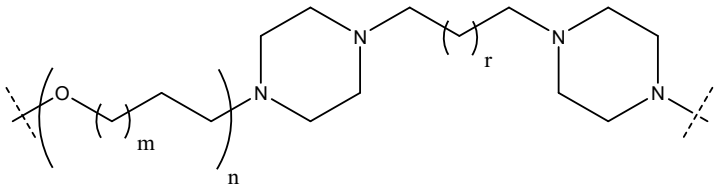


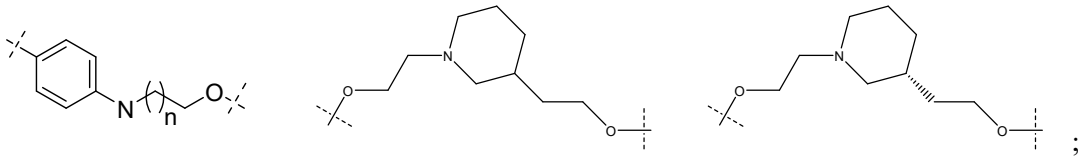




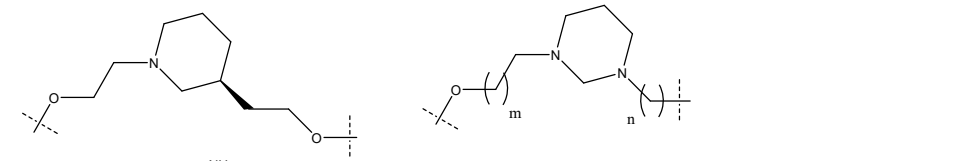


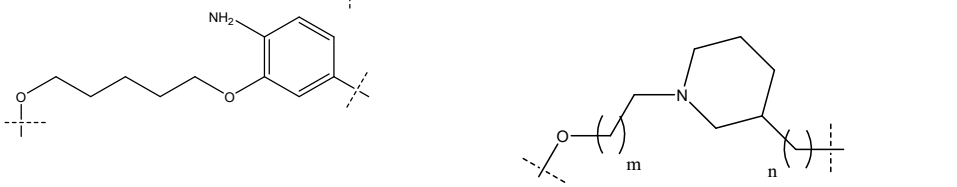


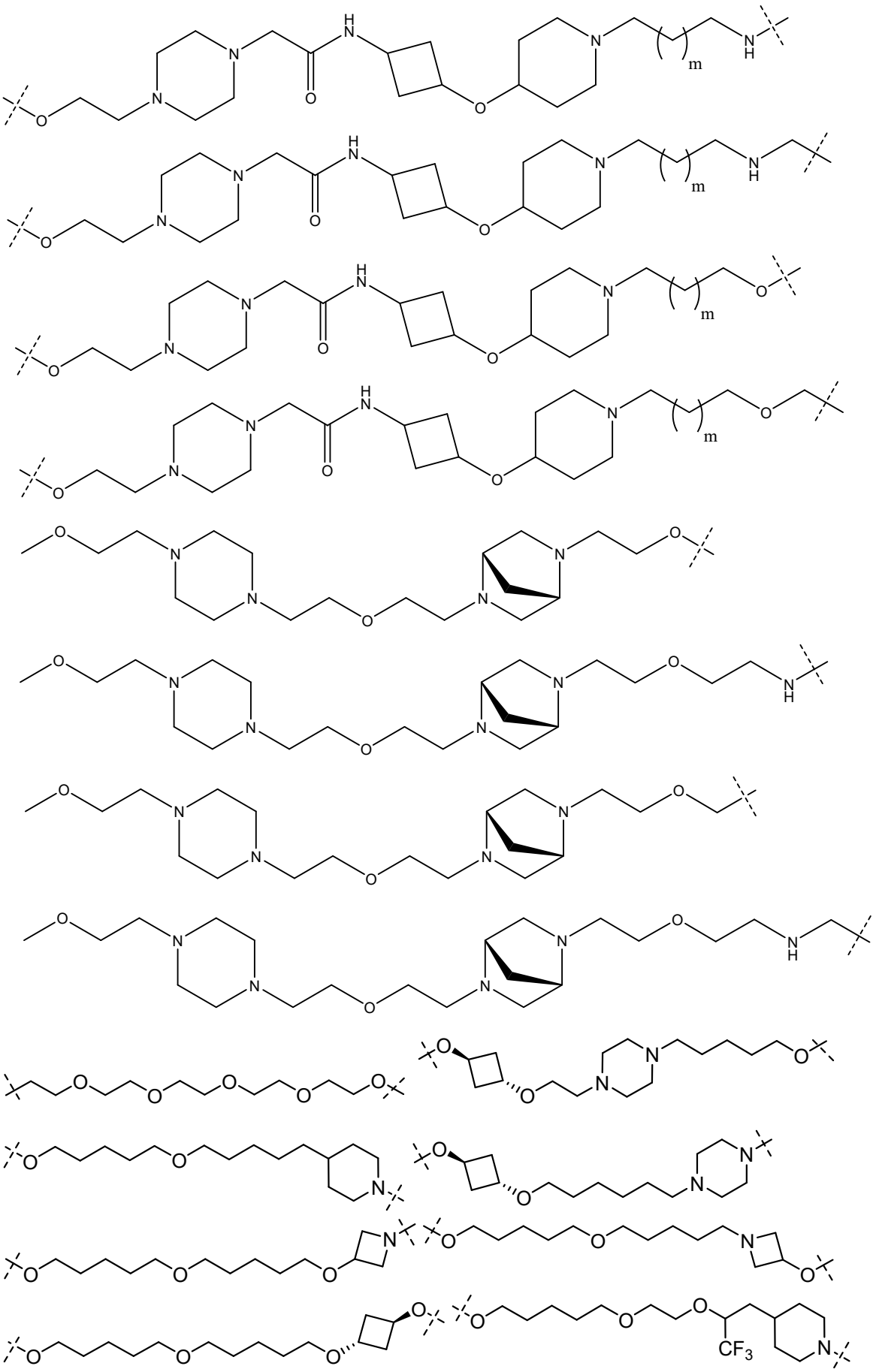


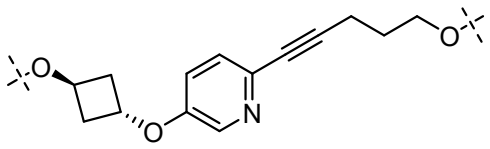


;



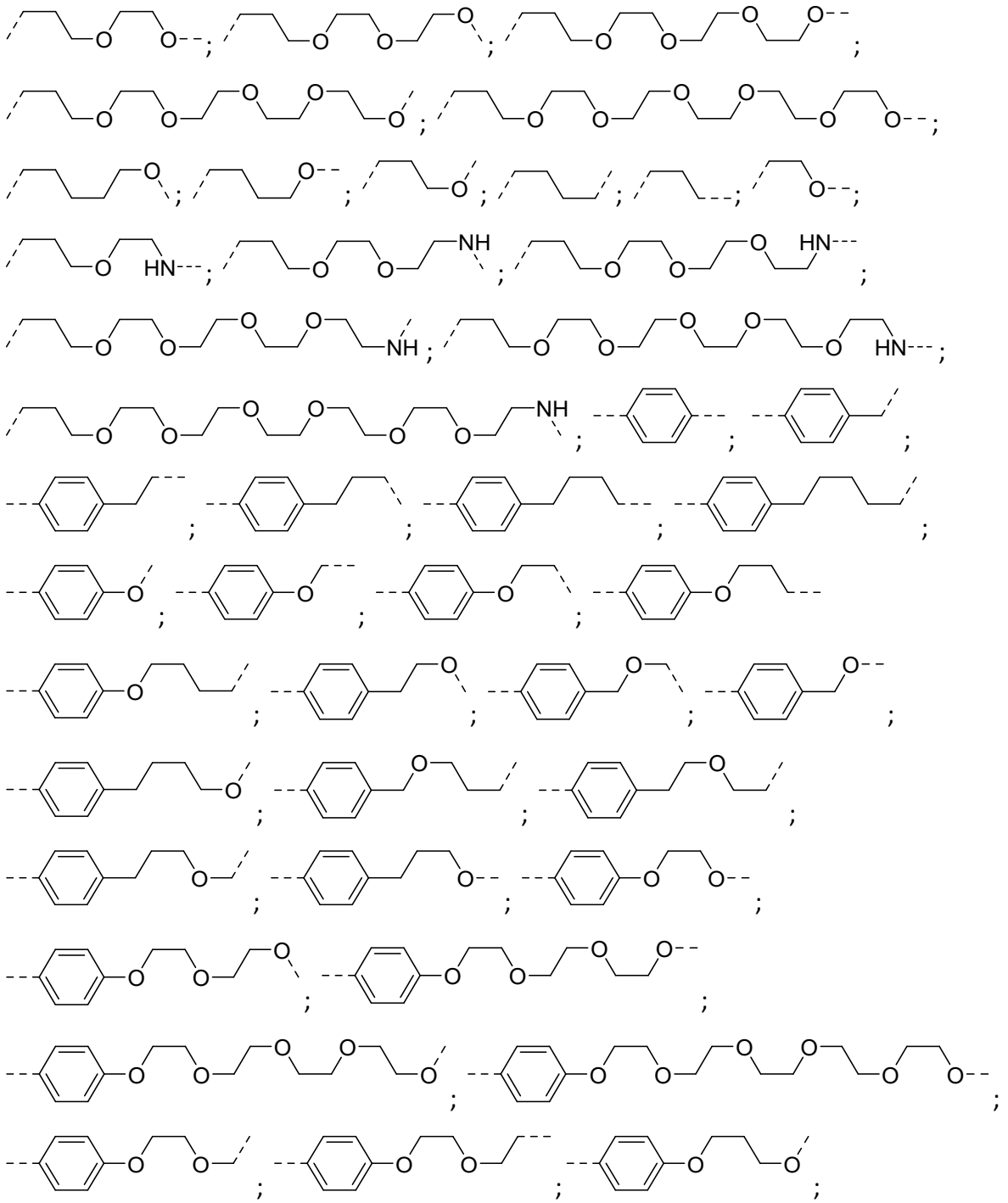


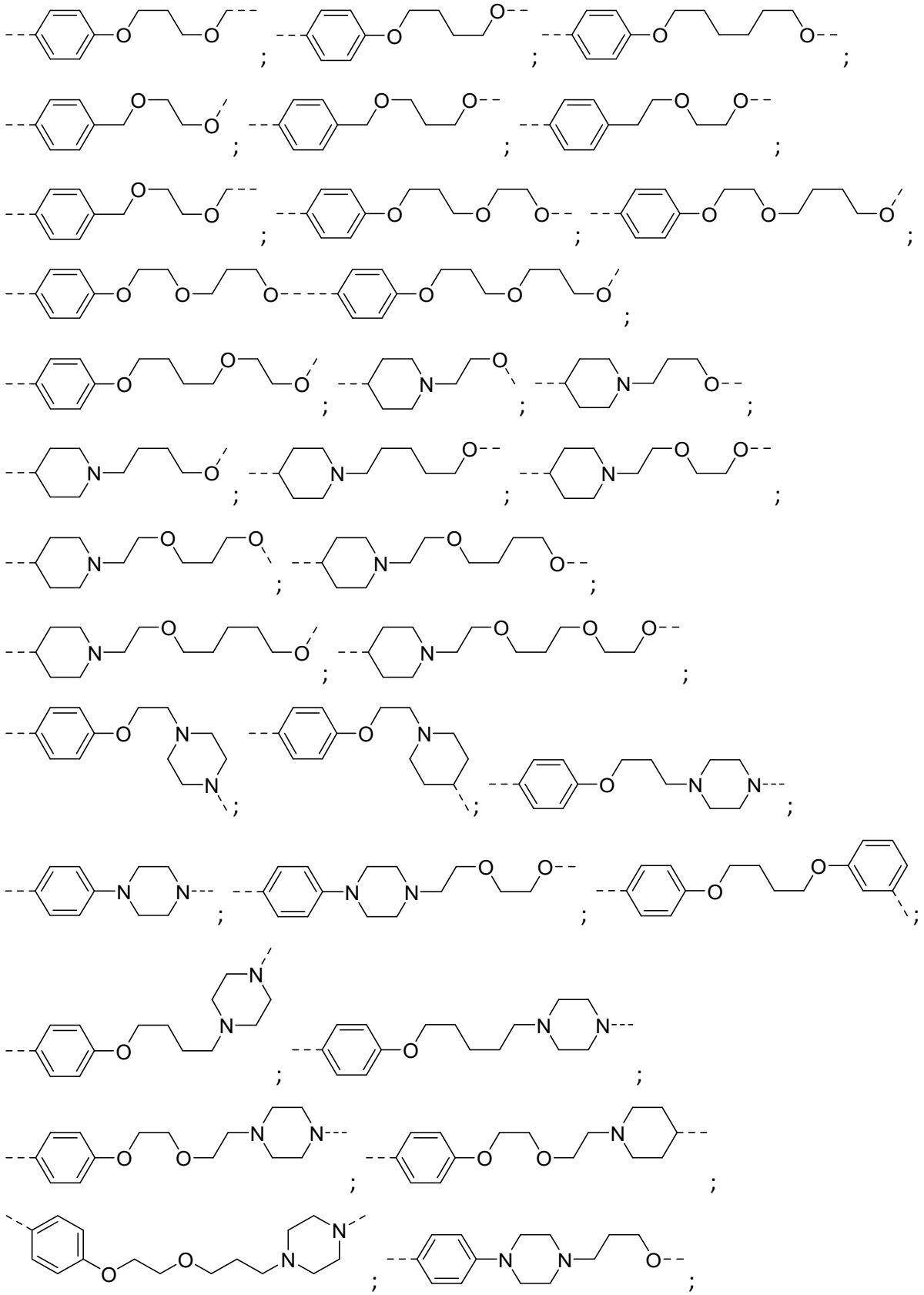


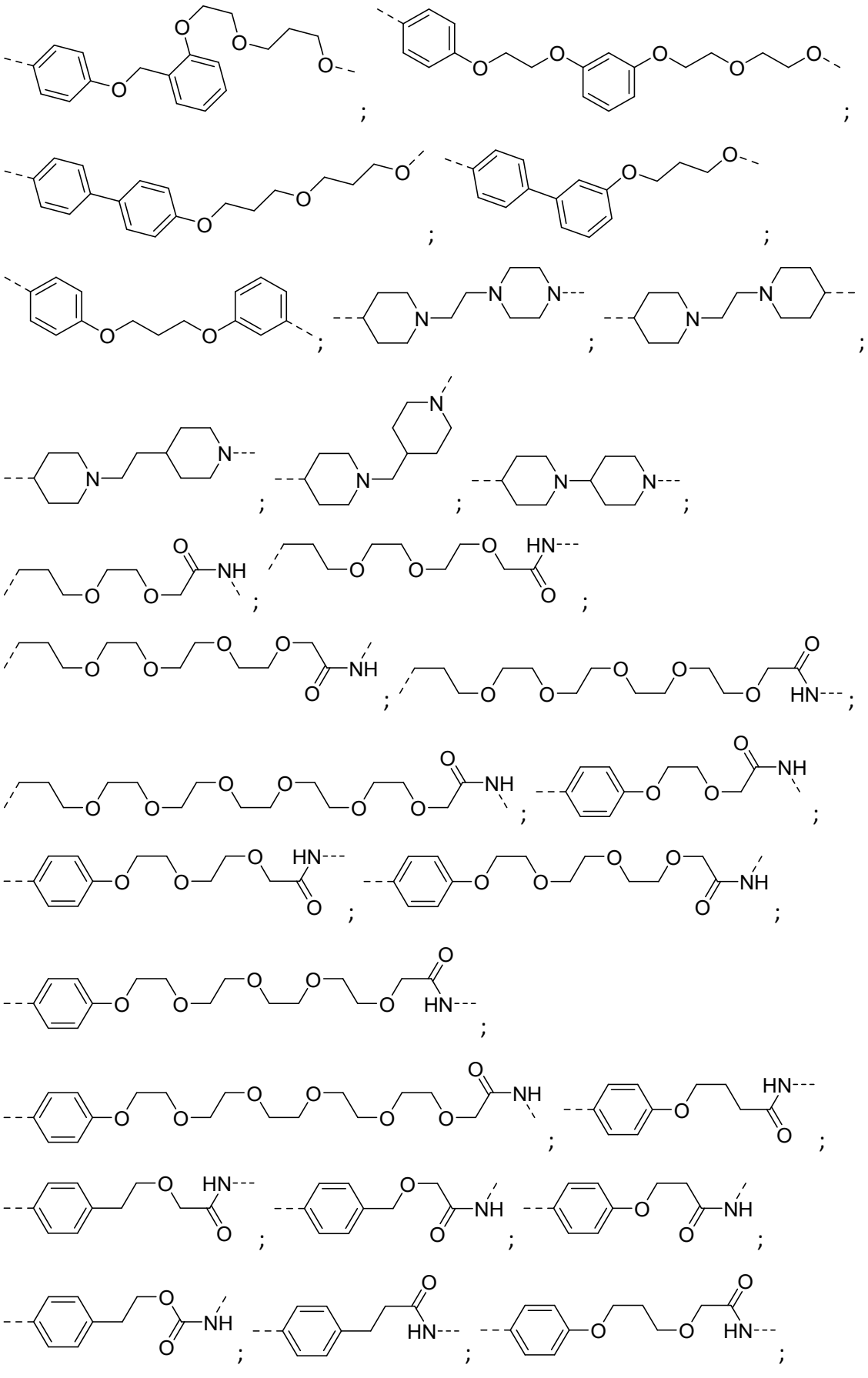


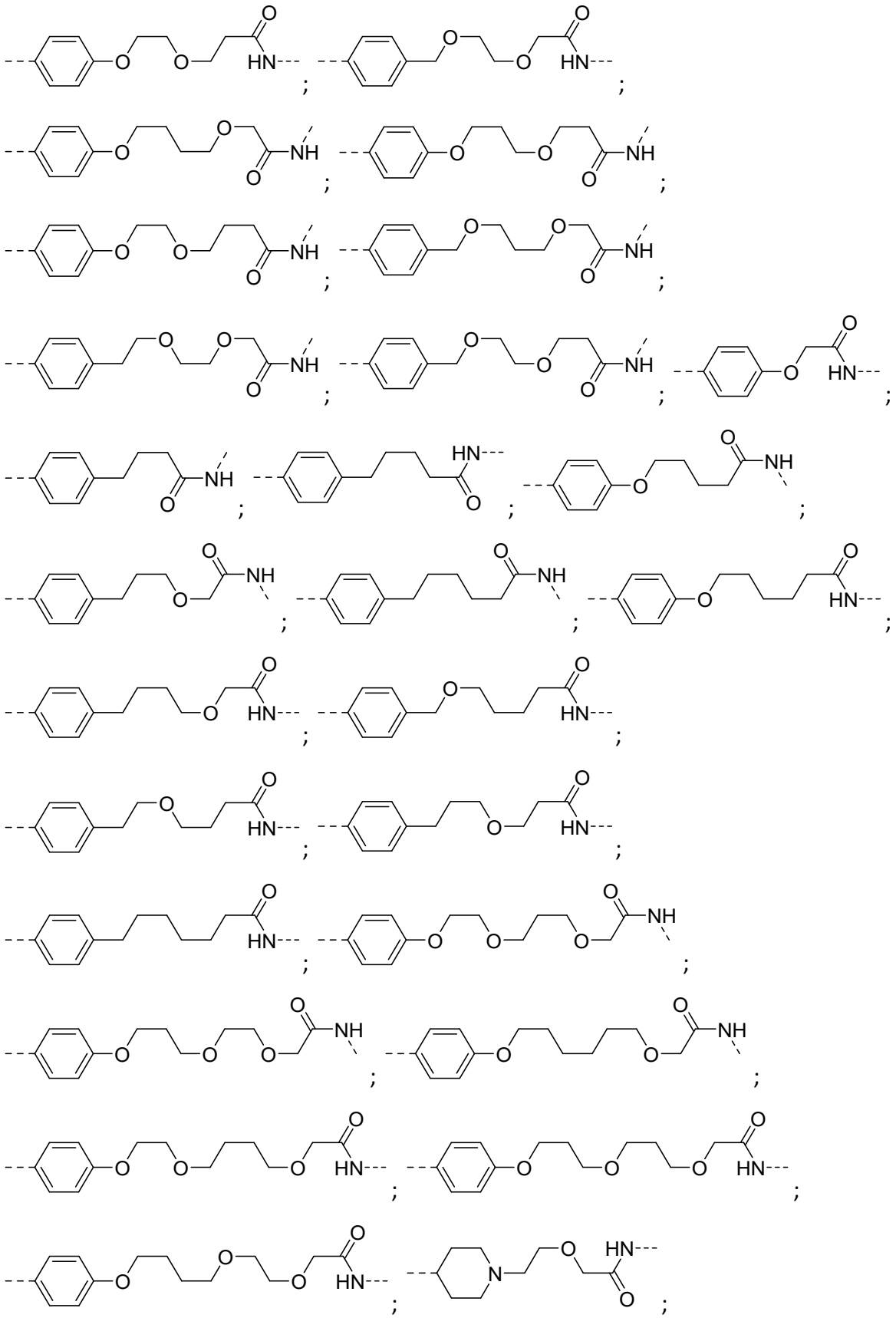
, en donde cada m, n, o, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

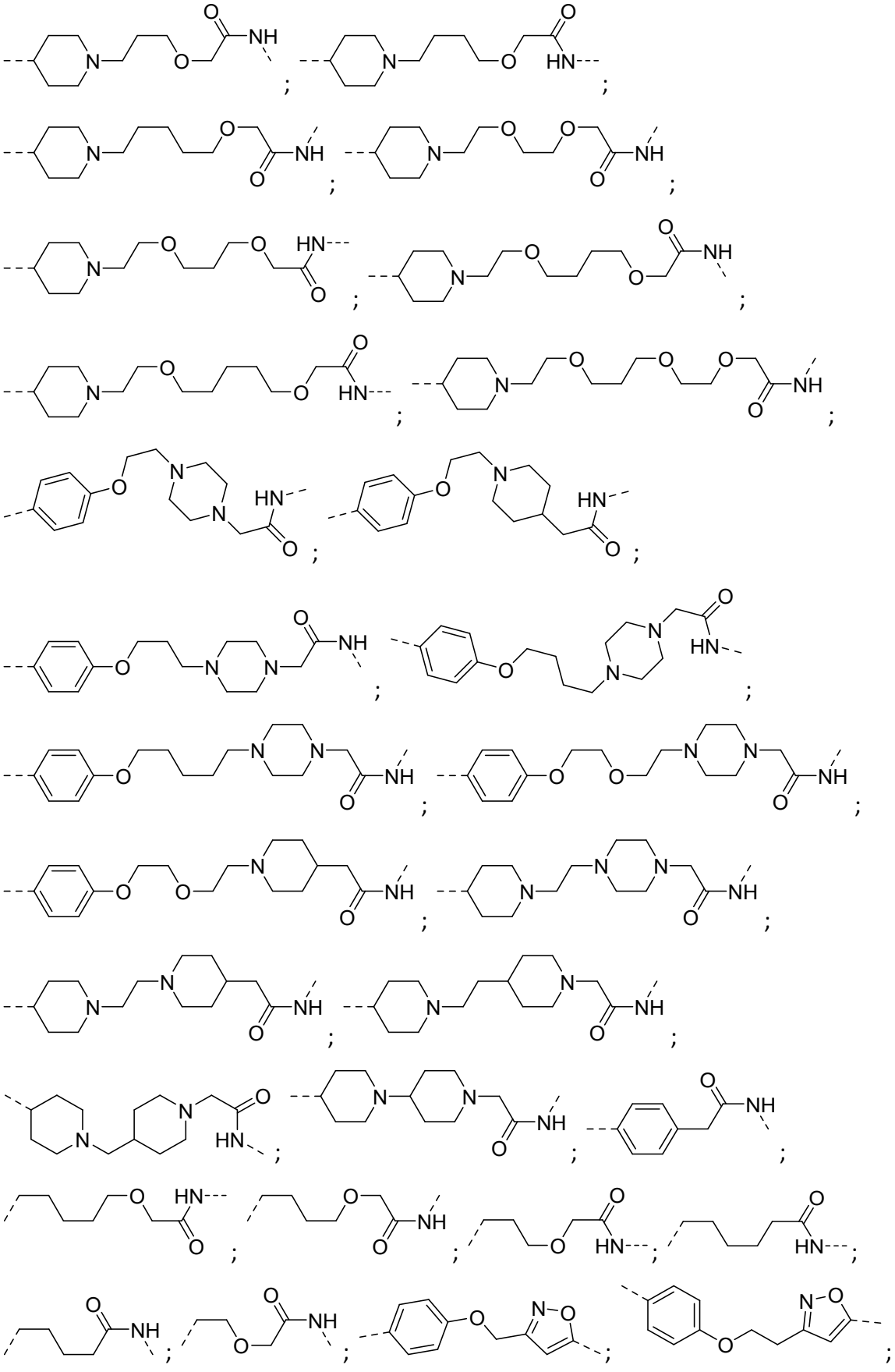
[01250] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

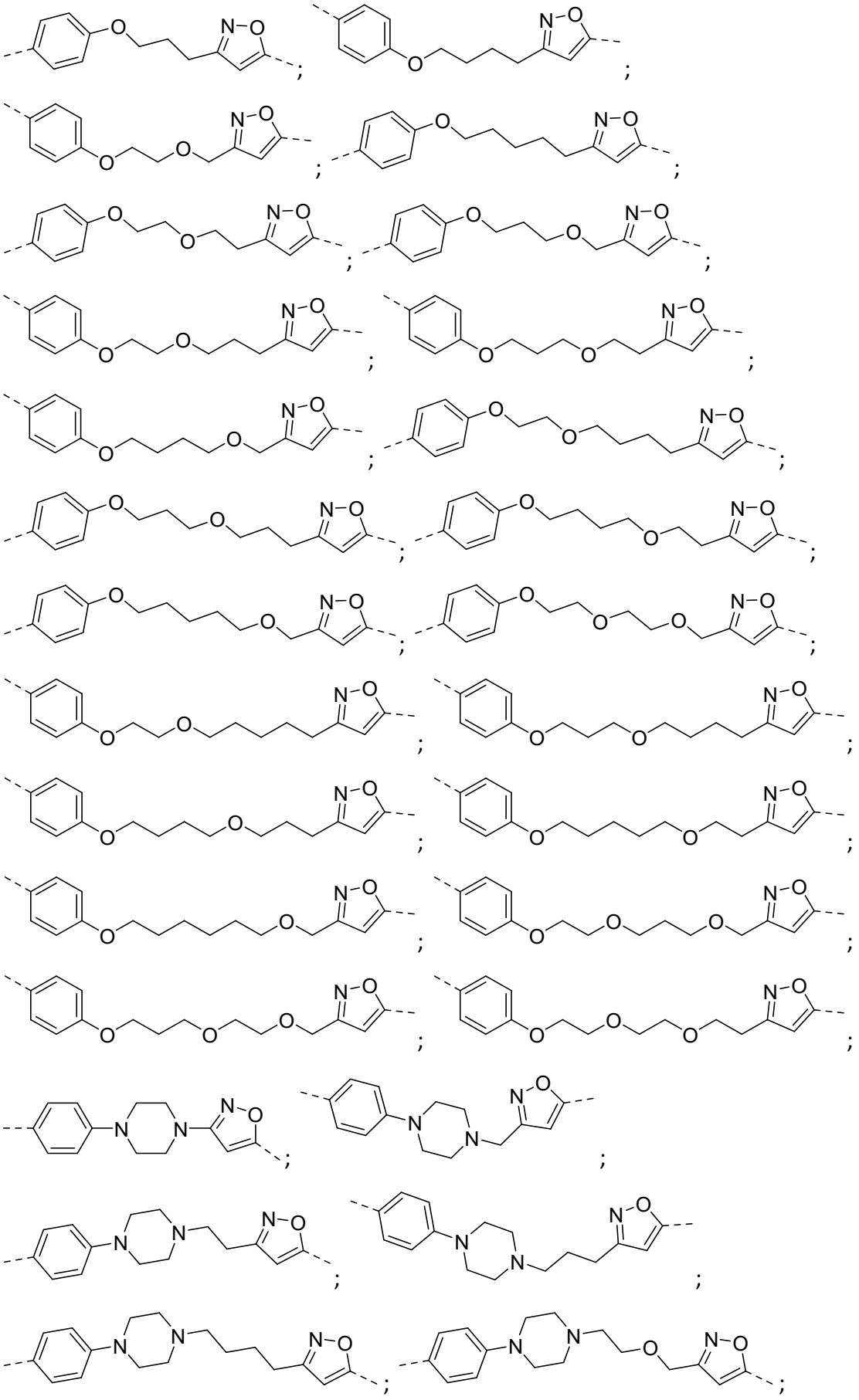


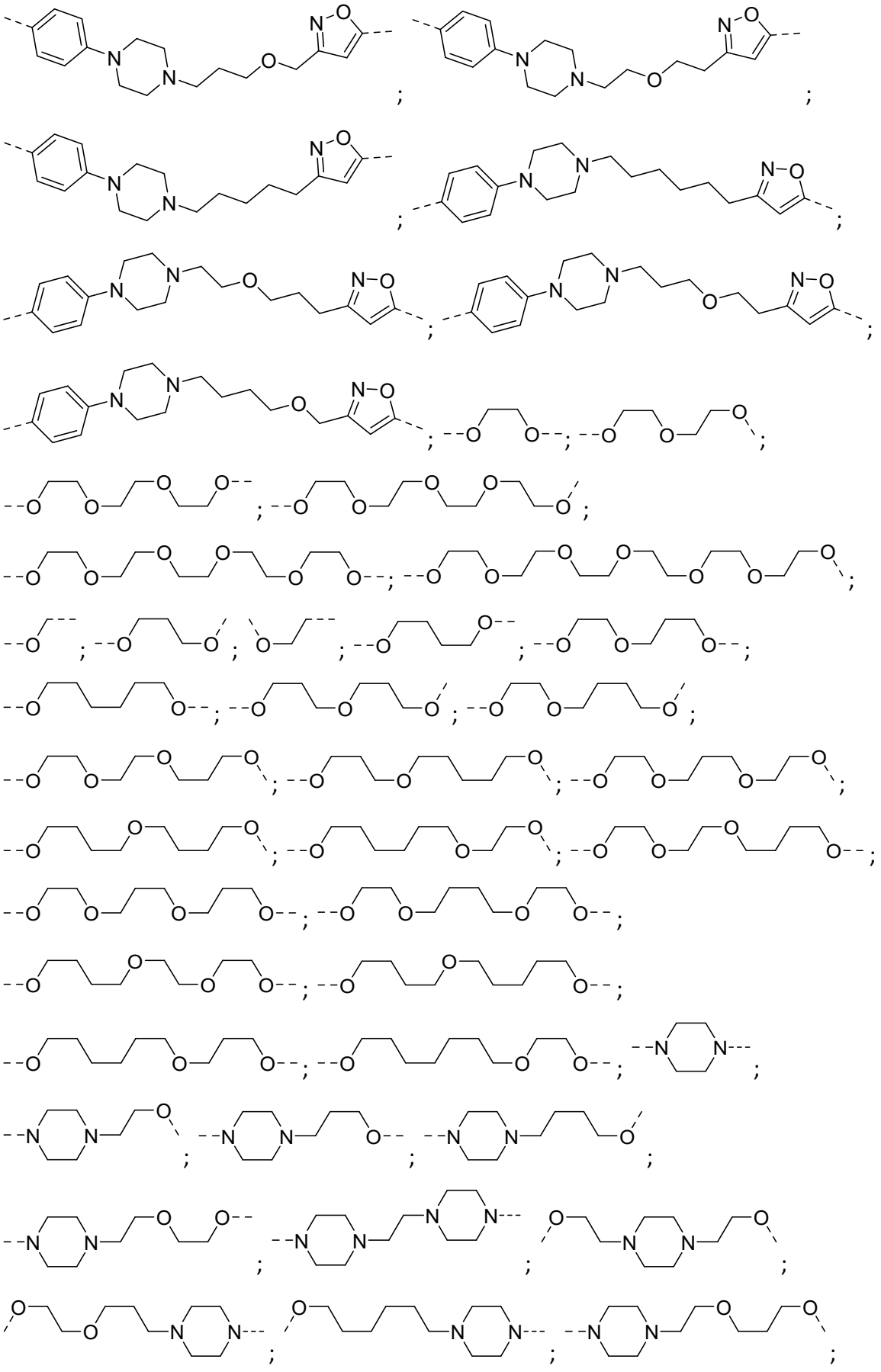


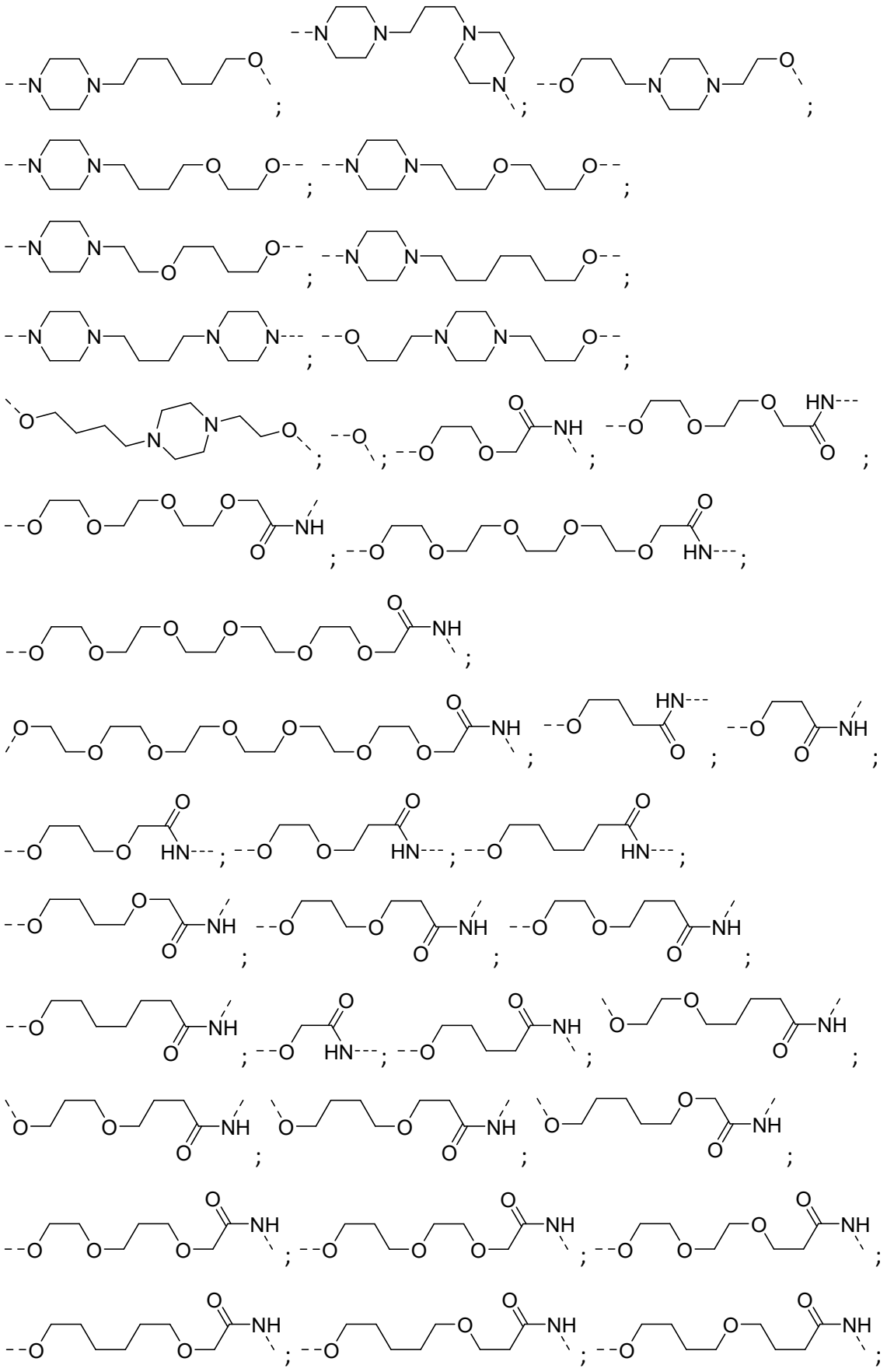


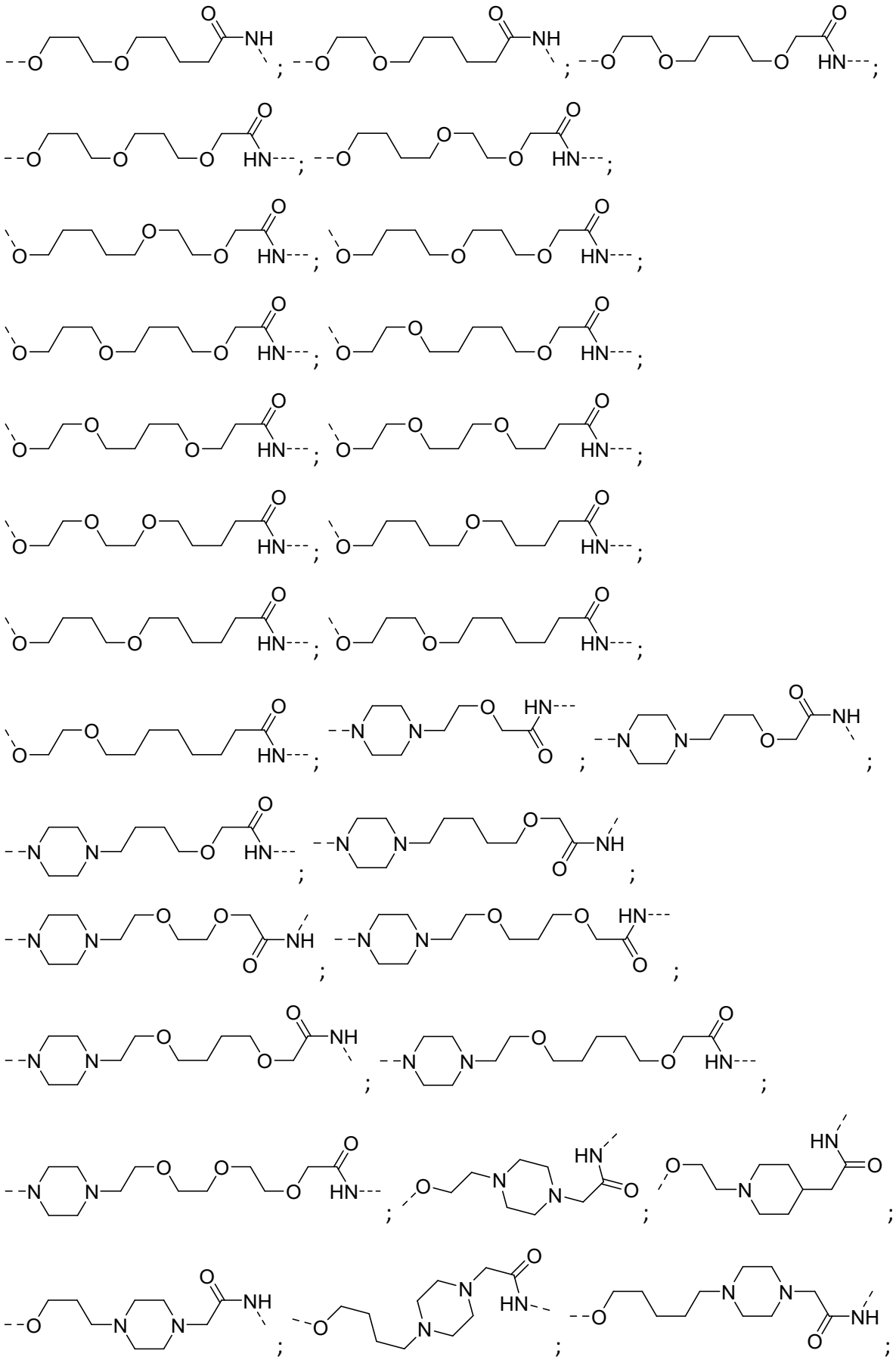


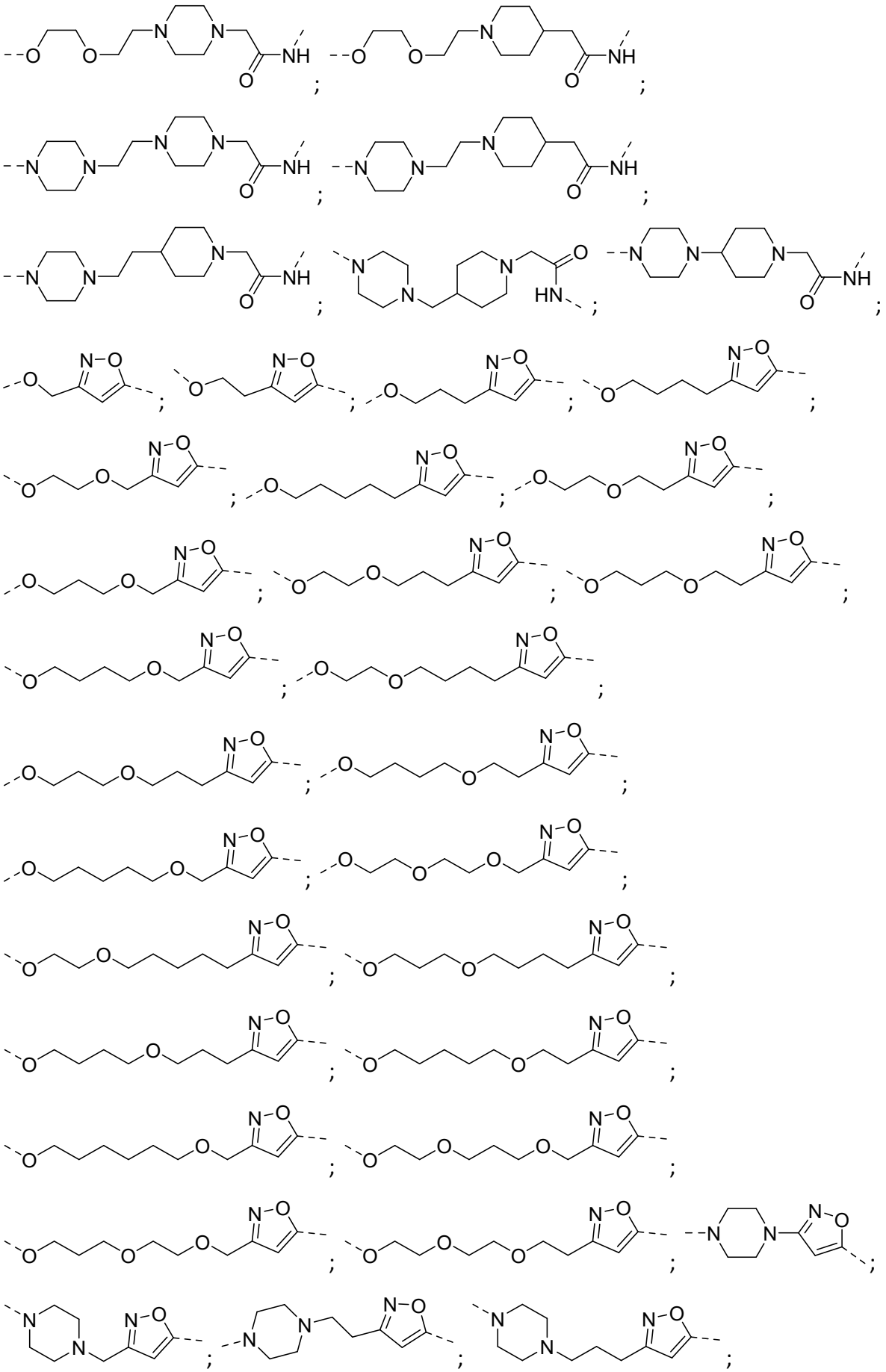


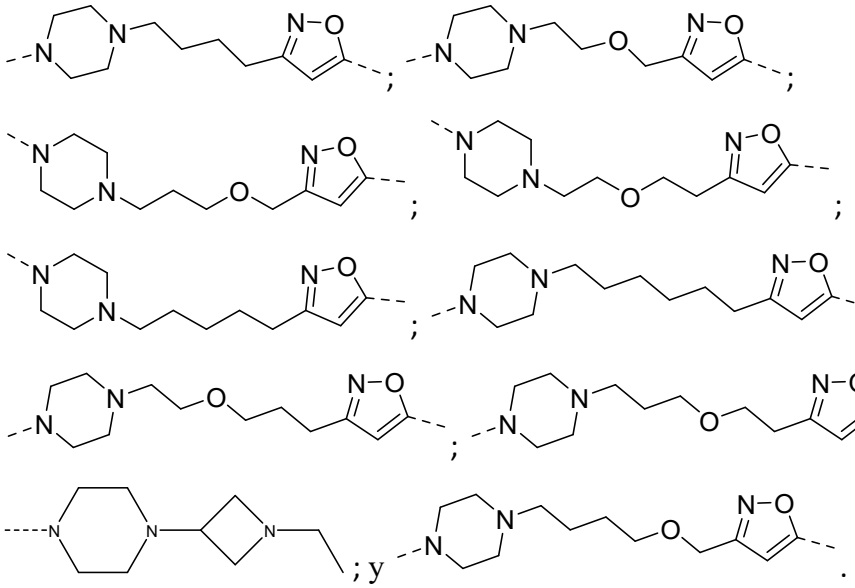




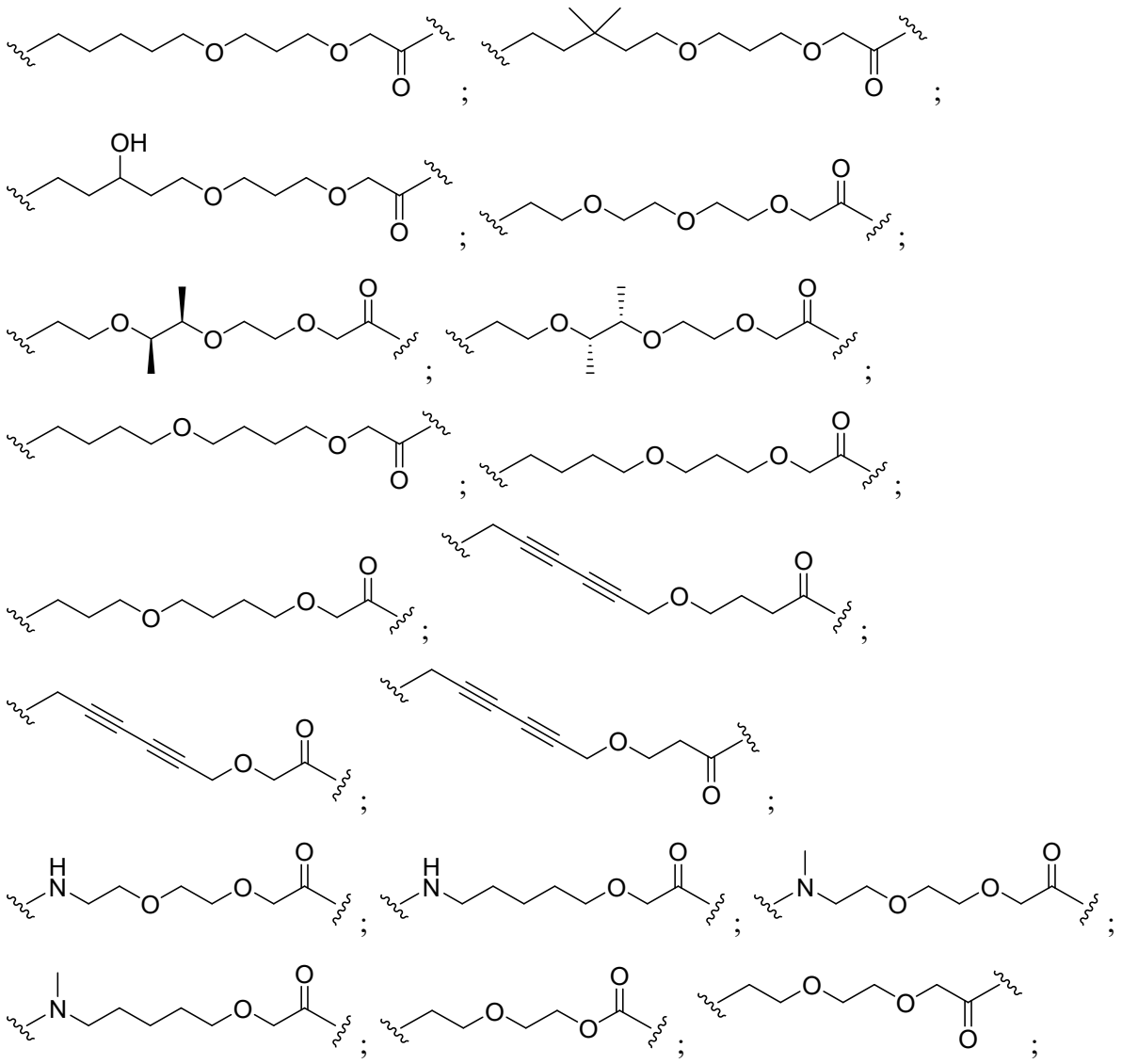


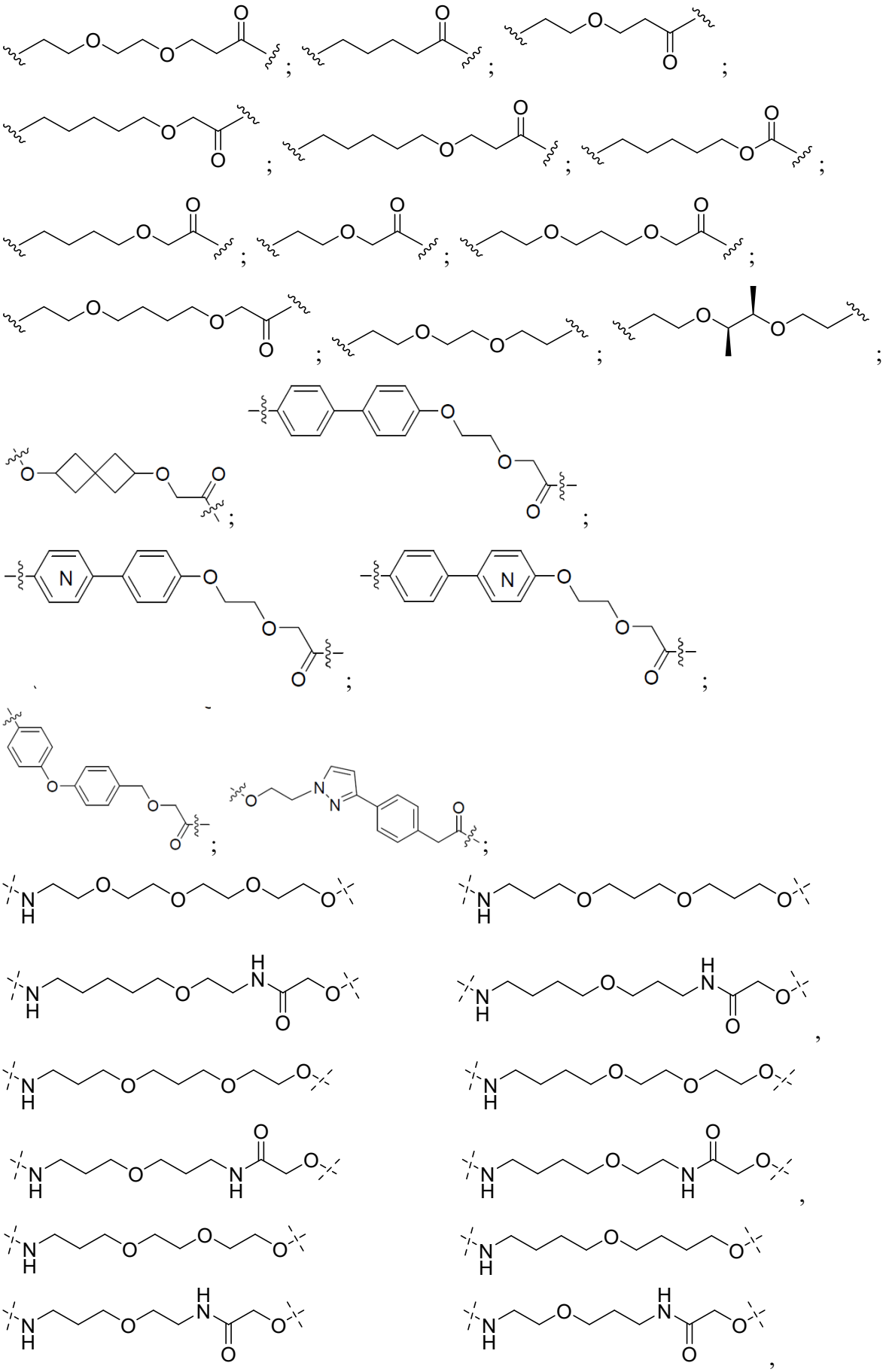


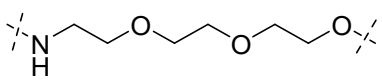
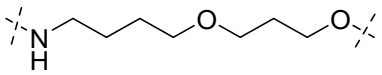
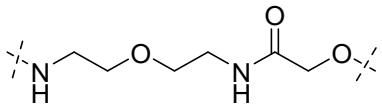
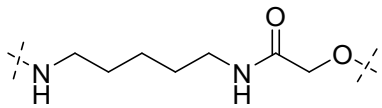
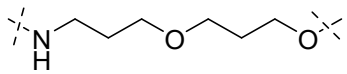
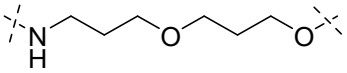
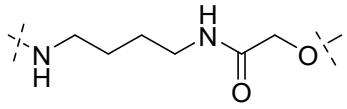
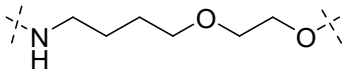
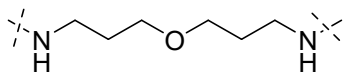
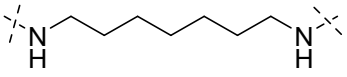
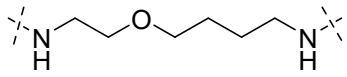
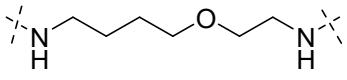
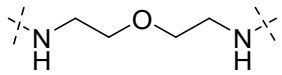
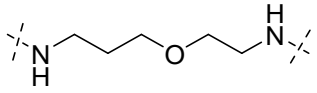


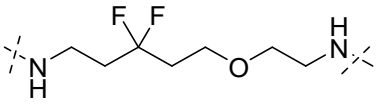
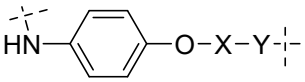
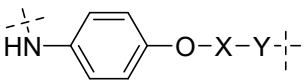
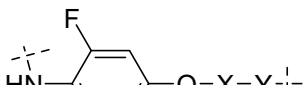
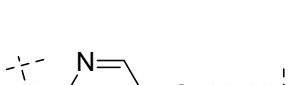
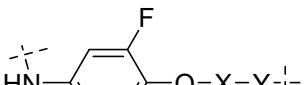


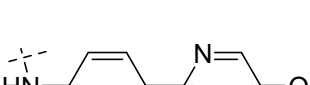
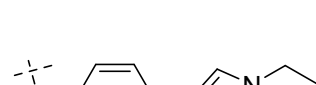
[01251] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona de:



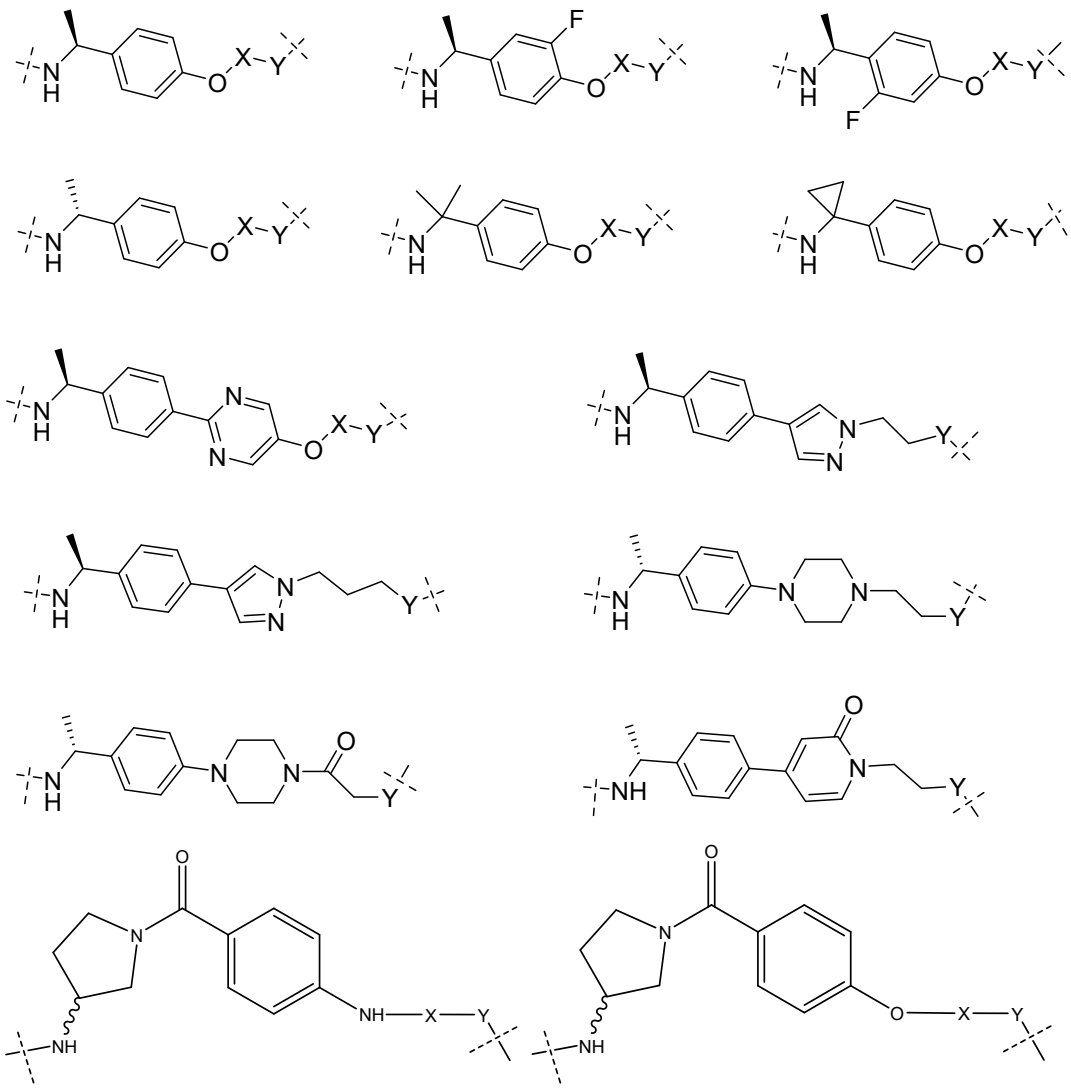






,




,




,




,

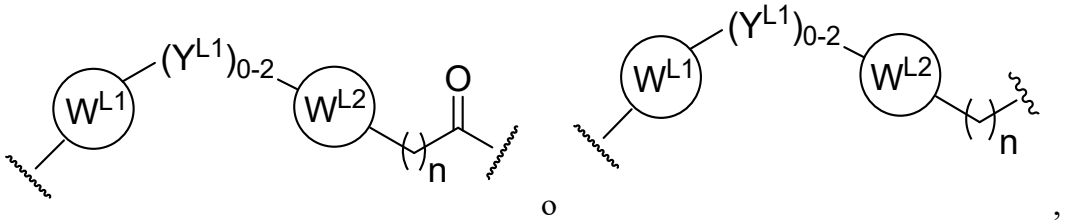


en donde:

"X" en las estructuras anteriores puede ser una cadena lineal con átomos que varían de 2 a 14, y la cadena mencionada puede contener heteroátomos tales como oxígeno; y

"Y" en las estructuras anteriores puede ser O, N, $S(O)_n$ (n = 0, 1, 2).

[01252] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de:



o

,

en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con R^Q, cada R^Q es independientemente un

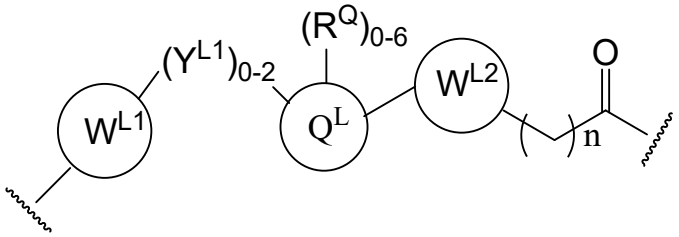
H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

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);

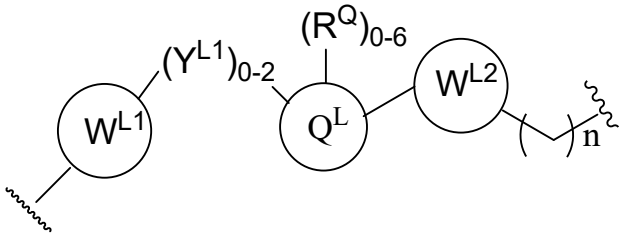
n es 0-10; y

una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o CLM.

[01253] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de:



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

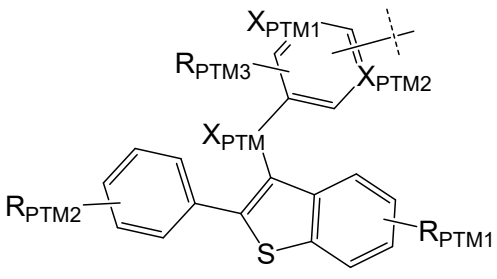
una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o CLM.

[01254] 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.

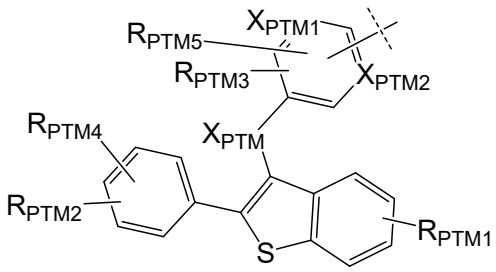
[01255] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto comprende múltiples ULM, múltiples CLM, múltiples PTM, múltiples enlazadores o cualquier combinación de estos.

[01256] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM tiene una estructura química que incluye al menos uno de (A), (B), (C), (D), (E), o una combinación de estos:

(A) una porción de unión al receptor de estrógeno (EBM) que comprende PTM-I o PTM-II:



PTM-I y



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;

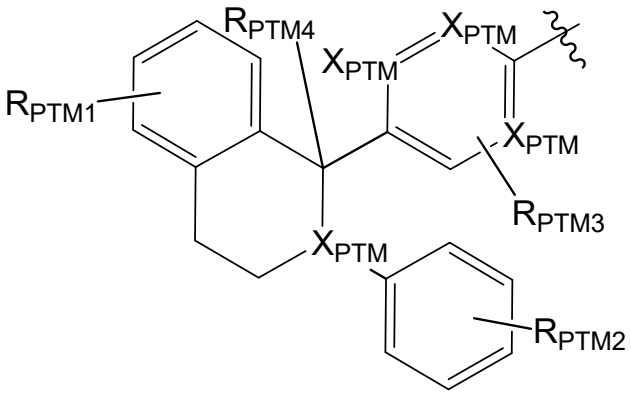
R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

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;

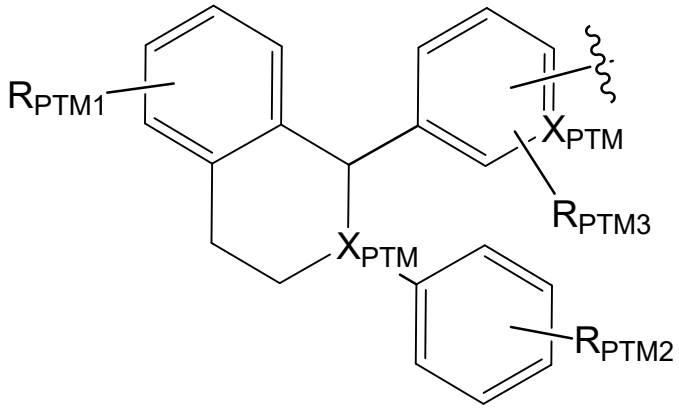
$_{PTM2}$ y al menos una R_{PTM3} en cada uno de los anillos respectivos; y el  indica el sitio de unión de al menos uno de enlazador, la CLM, una CLM', o una combinación de estos;

(B) una porción de direccionamiento a la proteína del receptor de estrógeno representado por la estructura química:



o

Fórmula (I_{PTM})



,

Fórmula (II_{PTM})

en donde:

cada X_{PTM} es independientemente CH, N;


indica el sitio de unión de al menos uno de enlazador, la CLM, una CLM', o una combinación de estos;

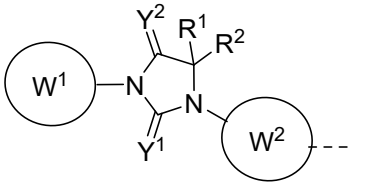
cada R_{PTM1} es independientemente OH, halógeno, alcoxi, metoxi, etoxi, $O(CO)R_{PTM}$, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono-, di- o tri- y el R_{PTM} es un grupo alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 carbonos o grupos arilos;

cada R_{PTM2} es independientemente H, halógeno, CN, CF_3, alquilo lineal o ramificado, alcoxi, metoxi, etoxi, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono- o di-;

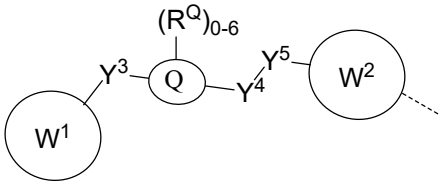
cada R_{PTM3} es independientemente H, halógeno, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono- o di-; y

R_{PTM4} es un H, alquilo, metilo, etilo.

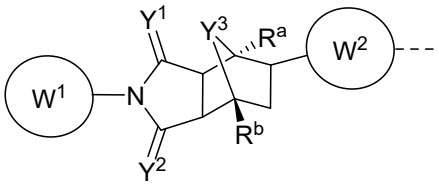
(C) una porción de unión (ABM) al receptor de andrógenos (AR) comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



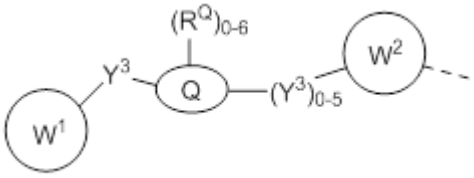
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; y



ABM-d ,

en donde:

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

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S, SO2, heteroarilo o arilo;

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

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

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), halógeno, C_{1-6} alcoxi, cíclico, heterocíclico o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

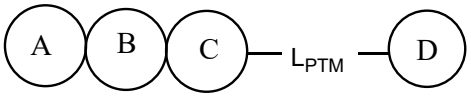
W^2 es un enlace, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} heteroalquilo, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclico, OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$CN;

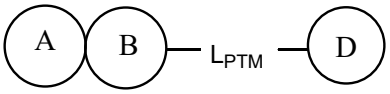
R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3}alquilo; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos uno del enlazador, la CLM, una CLM' o una combinación de estos;

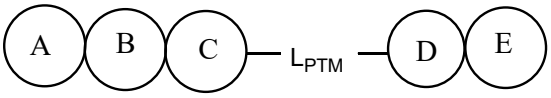
(D) una porción de direccionamiento a la proteína Tau que se representa por al menos uno de la Fórmula I-XI:



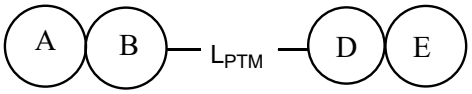
I



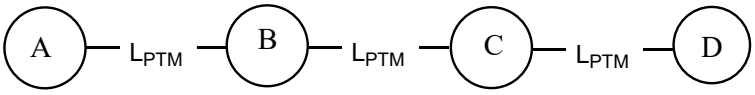
II



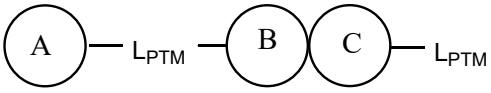
III



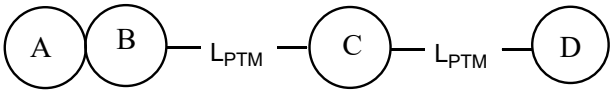
IV



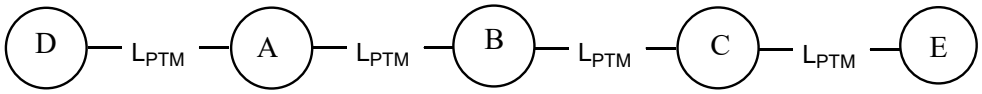
V



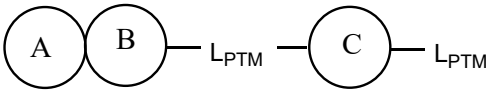
VI



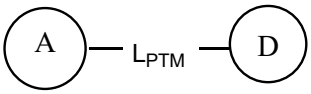
VII



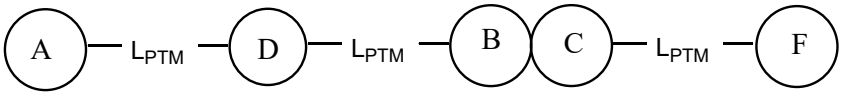
VIII



IX



X



XI

,

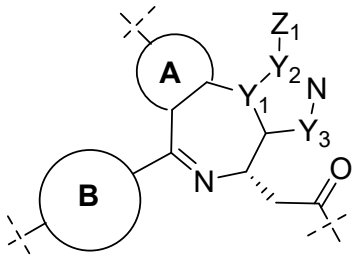
en donde:

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

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

R^1_{PTM} se selecciona de H o alquilo.

(E) un ligando de unión a diazepina o azepina tricíclicas BET/BRD4 que comprende un grupo de acuerdo con la estructura química PTM-a:



PTM-a ,

en donde:

Y_1, Y_2 y Y_3 se seleccionan independientemente del grupo de carbono, nitrógeno u oxígeno y junto con los átomos para formar un anillo aromático fusionado.

A y B se seleccionan independientemente del grupo de un anillo aromático de 5 miembros, un anillo aromático de 6 miembros, un anillo heteroaromático, un carbocíclico, un tiofeno, un anillo de pirrol, una piridina, una pirimidina, una pirazina, un anillo de pirazol cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, un anillo aromático y heteroaromático; en donde el anillo A se fusiona con la porción central de azepina (Y1=C) o diazepina (Y1=N); y

Z1 se selecciona del grupo de grupos metilo o analquilo, y

en donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos uno del enlazador, la CLM, una CLM' o una combinación de estos.

[01257] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, en la porción de direccionamiento a la proteína Tau, al menos uno de:

al menos uno de A, B, C, F, o una de sus combinaciones se selecciona de anillos arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos;

los anillos arilo y heteroarilo de A, B, C, D y E de PTM se sustituyen opcionalmente con 1–8 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano, en donde los dichos grupos alquilo y alquenilo además se sustituyen opcionalmente; o

una de sus combinaciones.

[01258] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula I y:

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

L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y

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

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

[01259] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula I y:

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

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

L_{PTM} es un enlace; y

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

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

[01260] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula III o IV y:

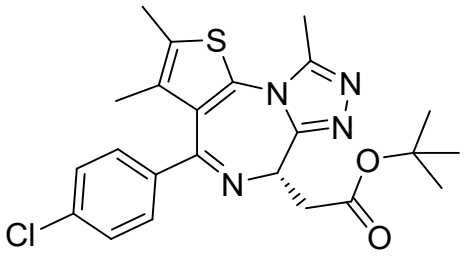
A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

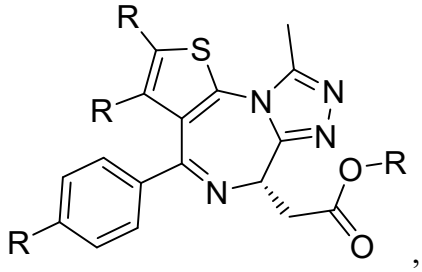
L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y

D y E son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

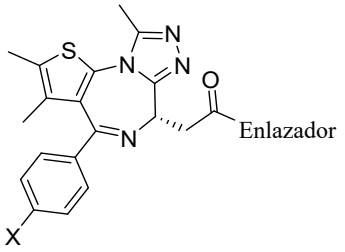
en donde A, B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano.

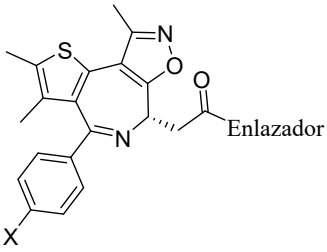
[01261] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



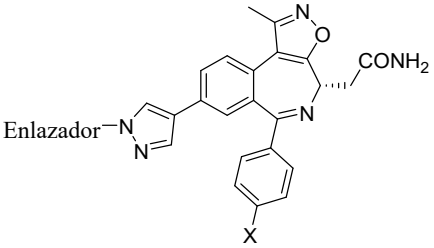
,


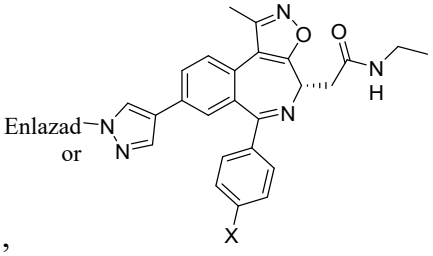
,



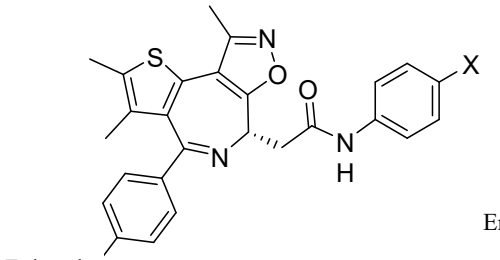
X = Cl, Br, F, H ,


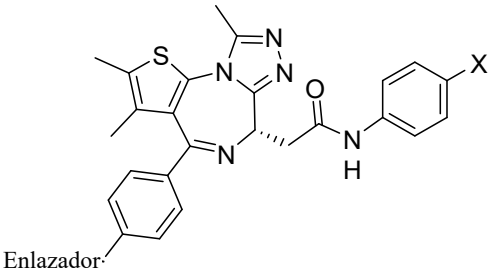
X = Cl, Br, F, H ,



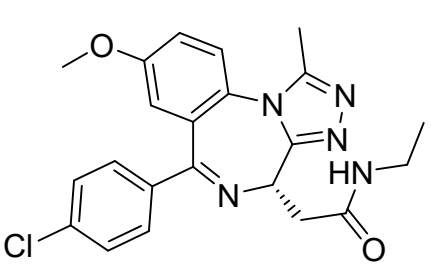
X = Cl, Br, F, H ,


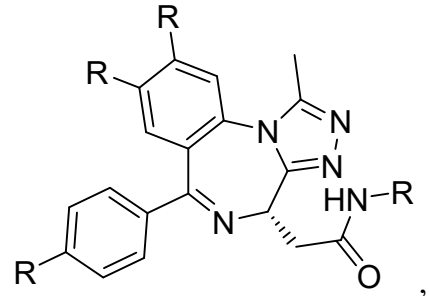
X = Cl, Br, F, H ,



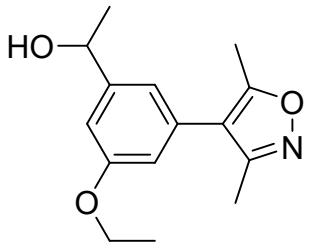
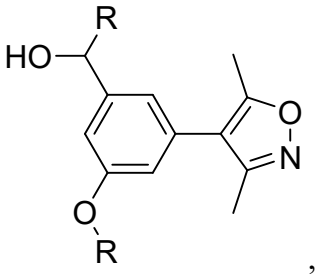
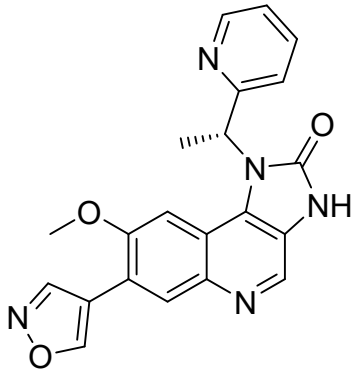
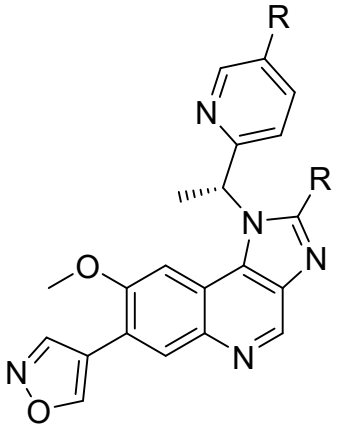
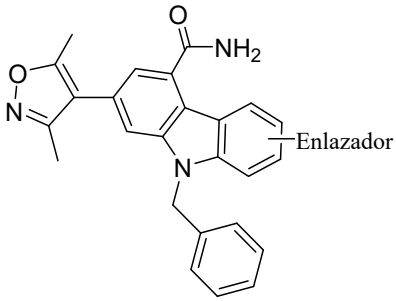
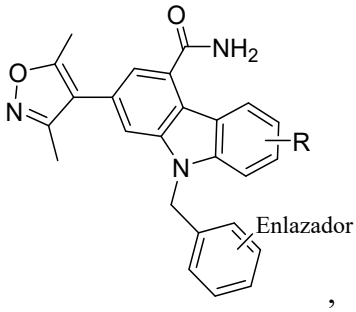
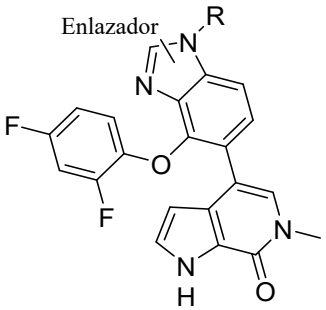
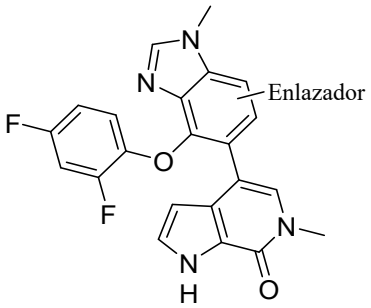
,


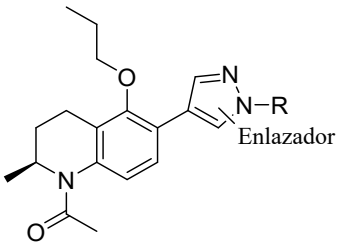
X = H, F ,



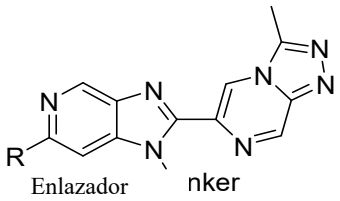
,


,

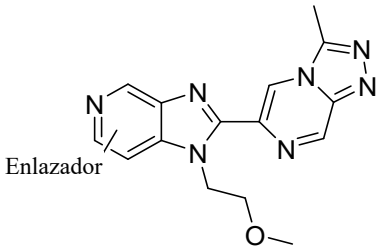

HO
O
N
O
,

R
HO
O
N
O
R
,

N
O
N
O
NH
O
N
N
O
,

R
N
R
N
O
N
N
N
O
,

O
NH2
O
N
Enlazador
N
,

O
NH2
O
N
R
N
Enlazador
,

Enlazador
R
N
N
F
O
F
N
N
H
O
,

N
N
Enlazador
F
O
F
N
N
H
O
,



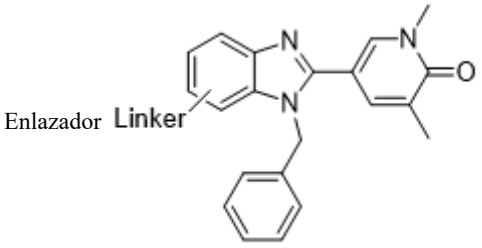
,



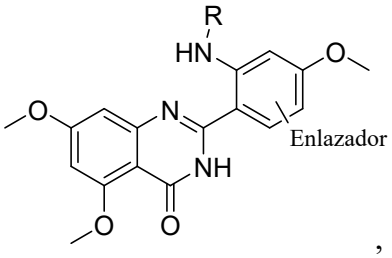
,



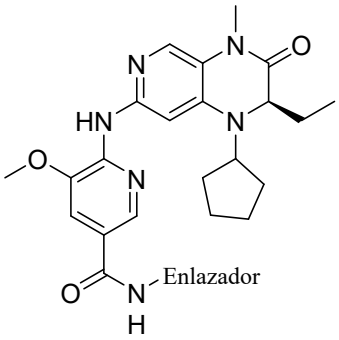
,

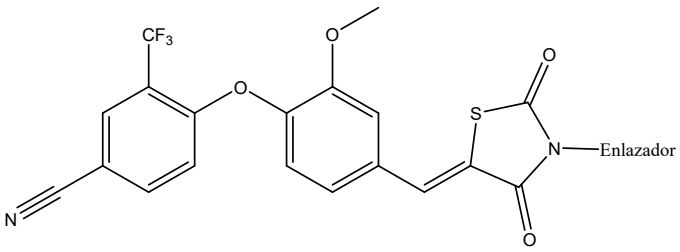


,



,





; y

en donde R o enlazador es un enlace o una porción de enlazador químico que une la CLM a la PTM, que incluye sus formas de sal aceptables farmacéuticamente.

[01262] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en PROTAC-1 hasta el PROTAC-112.

[01263] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

4-{3-[4-({1-[5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]-1,4,7,10-tetraoxadodecan-12-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-{3-[4-(2-{2-[4-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}etoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

6-{4-[5-({6-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]piridin-3-il}oxi)pentil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-8-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(6-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

5-(5-{4-[2-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}fenoxi)etil]piperazin-1-il}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrilo;

4-[3-(4-{2-[4-({1-[5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)piridin-3-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[3-(4-{[3-(3-{[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)quinolin-5-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[3-(4-{[3-(3-{[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)quinolin-5-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[4-(2-{2-[(2-{[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]carbamoil}fenil)amino]etoxi}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

5-(4-{2-[(1,3-dioxo-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-9-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametil ciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-(4,4-dimetil-3-{4-[4-(3-{[2-(1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}propil)piperazin-1-il]fenil}-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

5-[4-(2-{[2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-3-oxo-octahidroindolizin-6-il]amino}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-[3-(4-{[3-(3-{[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)isoquinolin-7-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[3-(4-{1-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)-4-metilquinolin-7-il]-1,4,7-trioxa-10-azadecan-10-il}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[2-(2-{[3-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-4-metilquinolin-7-il]oxi}etoxi)etoxi]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

5-{3-[4-(1,3-dioxo-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-9-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-{4-[2-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino}etoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-[4-({1-[5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)piridin-3-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-(4-{2-[4-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}butoxi)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

2-[(2-{2-[4-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}fenil)piperazin-1-il]etoxi}etil)amino]-N-[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]benzamida;

2-{[2-(2-{[4-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}fenil)fenil]amino}etoxi)etil]amino}-N-[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]amino}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]amino}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-7-il]amino}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-7-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ^6,2-benzotiazol-6-il]oxi}etoxi)etoxi]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo; y

6-[3-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ^6,2-benzotiazol-6-il]oxi}propoxi)propoxi]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida, que incluye las sales aceptables farmacéuticamente de estos.

[01264] Otro aspecto describe una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de la presente descripción, y un portador aceptable farmacéuticamente.

[01265] 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.

[01266] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente bioactivo adicional es un agente anticancerígeno, un agente antineurodegenerativo, un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente anti-VIH, o un agente antifúngico.

[01267] Un aspecto adicional describe una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción y un portador, aditivo, y/o excipiente aceptable farmacéuticamente para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesita, en donde el compuesto es eficaz para tratar o mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[01268] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana.

[01269] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, diversos cánceres, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error de refracción, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, enfermedad celíaca, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia Hemofilia, síndrome de Klinefelter, Neurofibromatosis, Fenilcetonuria, Enfermedad renal poliquística, (PKD1) o 4 (PKD2), Síndrome de Prader-Willi, Sicklemia, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

[01270] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), Anorexia nerviosa, Trastorno de

ansiedad, Aterosclerosis, Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Autismo, Trastorno bipolar, Síndrome de fatiga crónica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad de Crohn, Enfermedad coronaria, Demencia, Depresión, Diabetes mellitus tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2, Epilepsia, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome del intestino irritable, Lupus, Síndrome metabólico, Esclerosis múltiple, Infarto del miocardio, Obesidad, Trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno de pánico, Enfermedad de Parkinson, Psoriasis, Artritis reumatoide, Sarcoidosis, Esquizofrenia, Accidente cerebrovascular, Tromboangiitis obliterante, Síndrome de Tourette, Vasculitis.

[01271] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en aceruloplasminemia, acondrogénesis tipo II, acondroplasia, acrocefalia, enfermedad de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, enfermedad de Canavan, poliposis coli adenomatosa, deficiencia de deshidratasa ALA, deficiencia de adenilosuccinato liasa, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria ALA-D, deficiencia de ALA deshidratasa, alcaptonuria, enfermedad de Alexander, ocronosis alcaptonúrica, deficiencia de alfa 1-antitripsina, inhibidor de alfa-1 proteinasa, enfisema, esclerosis lateral amiotrófica Síndrome de Alström, enfermedad de Alexander, amelogénesis imperfecta, deficiencia de ALA deshidratasa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, anemia Angioqueratoma corpóreo difuso, angiomatosis retina (enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), Síndrome de Stickler, Artrochalasis múltiple congénita (síndrome de Ehlers–Danlos #tipo artrochalasia) ataxia telangiectásica, síndrome de Rett, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Sandhoff, neurofibromatosis tipo II, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, fiebre Mediterránea familiar, síndrome de Benjamin, beta-talasemia, Neurofibromatosis Bilateral Acústica (neurofibromatosis tipo II), trombofilia factor V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmenti), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada al X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa), enfermedad de priones, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, enfermedad de los huesos de Brittle (osteogénesis imperfecta), síndrome de Broad Thumb-Hallux (síndrome de Rubinstein-Taybi), Diabetes de Bronce/Cirrosis de Bronce (hemocromatosis), atrofia Bulbospinal muscular (enfermedad de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiencia de lipasa de lipoproteína), trastorno granulomatoso crónico CGD, displasia Campomélica, deficiencia de biotinidasa, Cardiomiopatía (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausencia congénita de los vasos deferentes), síndrome cardiofacial de Caylor (CBAVD), CEP (porfiria eritropoyética congénita), fibrosis quística, hipotiroidismo congénito,

síndrome de Condrodistrofia (acondroplasia), displasia otospondilomegaepifiseal, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia Tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (poliposis familiar adenomatosa), porfiria eritropoyética congénita, enfermedad cardiaca Congénita, Metahemoglobinemia/Metahemoglobinemia Congénita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada al X, enfermedad del tejido conectivo, síndrome de anomalía conotruncal facial, anemia de Cooley (beta-talasemia), enfermedad de almacenamiento de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedad de transporte de cobre (enfermedad de Menkes), coproporfiria hereditaria, síndrome de Cowden, disartrosis Craniofacial (síndrome de Crouzon), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad de priones), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotónica), síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, hiperoxaluria primaria, displasia espondiloepimetafiseal (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipos Duchenne y Becker (DBMD), síndrome de Usher, enfermedad degenerativa nerviosa que incluye síndrome de Grouchy y síndrome de Dejerine-Sottas, discapacidades del desarrollo, atrofia muscular espinal distal, tipo V, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, Esclerosis difusa de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe), síndrome de Di George, deficiencia del receptor de Dihidrotestosterona, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Down, enanismo, protoporfiria eritropoyética eritroide, deficiencia de 5 aminolevulinato sintetasa, porfiria eritropoyética, protoporfiria eritropoyética, uroporfiria eritropoyética, ataxia de Friedreich, poliserositis paroxismal familiar, porfiria cutánea tarda, neuropatía sensible al a presión familiar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome frágil X, galactosemia, trastornos genéticos del cerebro, hepatitis de células gigantes (hemocromatosis neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elasticum), enfermedad de Gunther (porfiria eritropoyética congénita), hemocromatosis, síndrome de Hallgren, anemia drepanocítica, hemofilia, porfiria hepatoeritropoyética (HEP), enfermedad de Hippel-Lindau (enfermedad de von Hippel-Lindau), enfermedad de Huntington, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria), Hiperandrogenismo, Hipocondroplasia, anemia Hipocrómica, trastornos del sistema inmunitario, que incluye la inmunodeficiencia severa combinada ligada al X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, enfermedades de los riñones, que incluye hiperoxaluria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demencia Lacunar, acondrogenésis de Langer-Saldino, ataxia telangiectásica, síndrome de Lynch, deficiencia de Lisil-hidroxilasa, enfermedad de Machado-Joseph, trastornos Metabólicos, que incluyen la

displasia de Kniest, síndrome de Marfan, trastornos del movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrosis quística, síndrome de Muenke, neurofibromatosis Múltiple, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, enfermedad de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de riñón poliquístico, displasia poliostótica fibrosa (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatosis, síndrome de hiperuricemia primaria (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensión pulmonar primaria, demencia primaria senil degenerativa, enfermedad de priones, progeria (síndrome de Progeria de Hutchinson Gilford), corea progresiva, crónica hereditaria (Huntington) (enfermedad de Huntington), atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal, acidemia propiónica, protoporfiria, distrofia miotónica proximal, hipertensión arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elasticum), Rb (retinoblastoma), enfermedad de Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I), poliserositis recurrente, trastornos de la Retina, Retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia severa con retardo del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, sarcoma, síndrome de mama, leucemia, y glándula adrenal (SBLA), esclerosis tuberosa (esclerosis tuberosa), SDAT, SED congénita (displasia congénita espondiloepifiseal), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), SEDc (displasia congénita espondiloepifiseal) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, trastornos de pigmentación de la piel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética de Sudáfrica (porfiria variegada), parálisis espástica de comienzo infantil ascendente hereditaria, trastornos del lenguaje y la comunicación, esfingolipidosis, enfermedad de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, infarto cerebral, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, deficiencia de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, enfermedad de la Tiroides, neuropatía Tomaculous (neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión), síndrome de Treacher Collins, síndrome de Triplo X (síndrome de triple X), trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía X, síndrome de VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau), discapacidad visual y ceguera (síndrome de Alström), enfermedad de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, enfermedad periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller y Xeroderma pigmentoso.

[01272] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, en donde la composición comprende, además, un agente bioactivo adicional.

[01273] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente bioactivo adicional es al menos uno de un agente anticancerígeno, un agente antineurodegenerativo, un agente antimicrobiano, un agente antiviral, un agente anti-VIH, un agente antifúngico o una combinación de estos.

[01274] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en 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, la sal de acetato de [D- Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH_2 acetato [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$ -$(C_2H_4O_2)_X$ donde x = 1 a 2.4], 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.

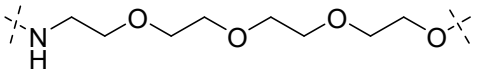
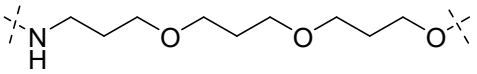
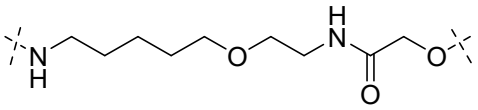
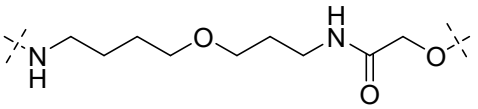
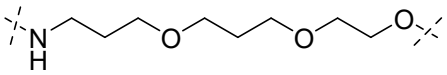
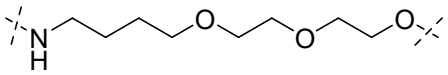
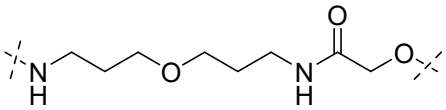
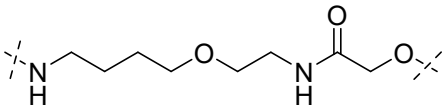
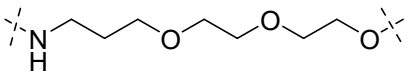
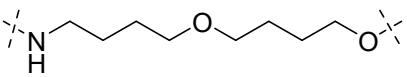
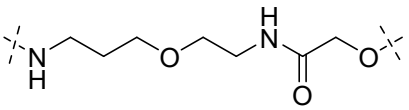
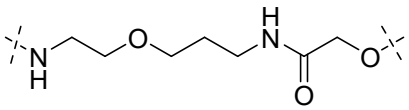
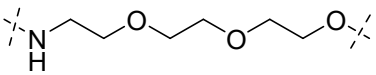
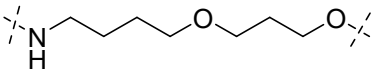
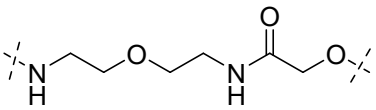
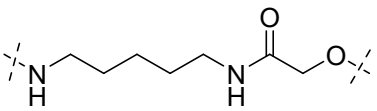
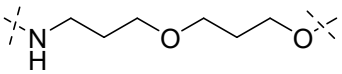
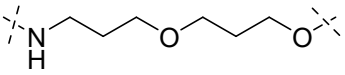
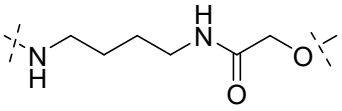
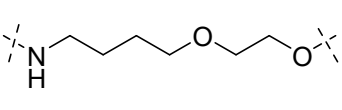
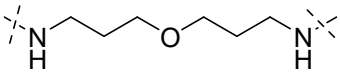
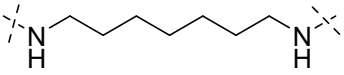
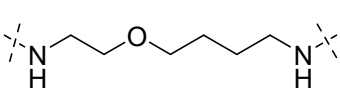
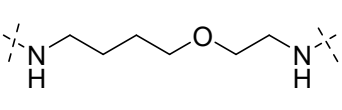
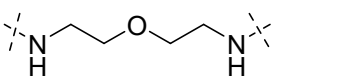
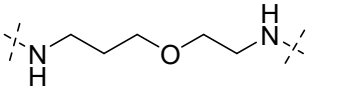
[01275] Otro aspecto describe un método para inducir la degradación de una proteína diana en una célula que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción a la célula, en donde el compuesto efectúa la degradación de la proteína diana.

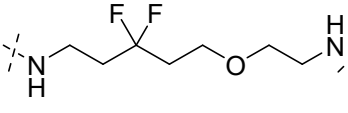
[01276] Un aspecto adicional describe una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para usar en un método para tratar el cáncer, dicho método comprende administrar la composición a un paciente que lo necesite, en donde la composición es efectiva para el tratamiento o alivio de al menos un síntoma de cáncer en el paciente.

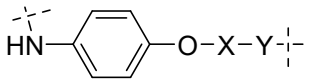
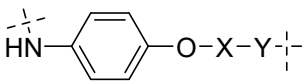
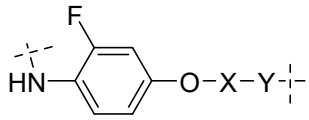
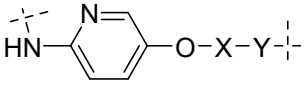
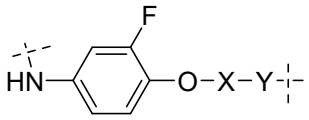
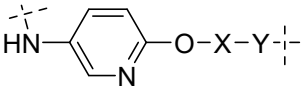
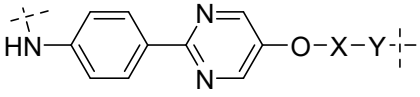
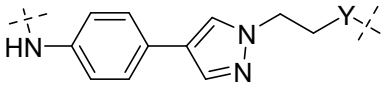
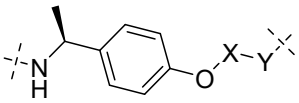
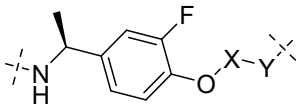
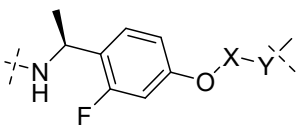
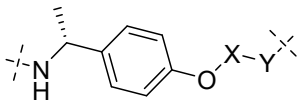
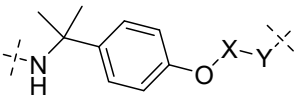
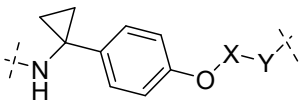
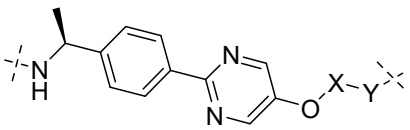
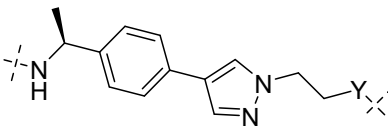
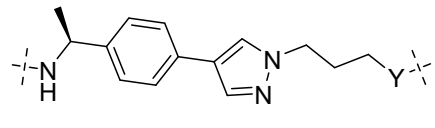
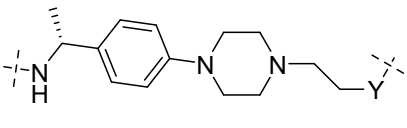
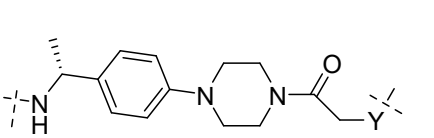
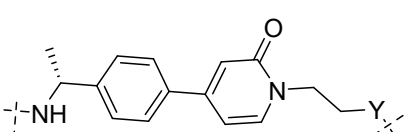
[01277] En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el cáncer es carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias, linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; mieloma múltiple, sarcomas, que incluye el sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliomas, meduloblastoma, tumores de la célula pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas, y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms o teratocarcinomas, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linaje T (T-LL), linfoma de células T periférico, leucemia de células T adultas, ALL pre-B, Linfomas Pre-B, Linfoma de células B grandes, Linfoma de Burkitts, ALL de células B, ALL cromosoma de Filadelfia positiva y CML cromosoma de Filadelfia positiva.

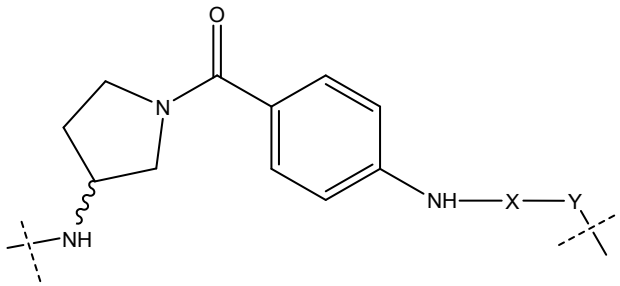
[01278] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, el L comprende cadenas no lineales, porciones cíclicas alifáticas o aromáticas o heteroaromáticas.

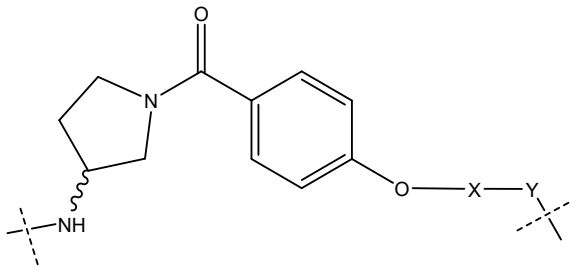
[01279] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, el L se selecciona del grupo que consiste en:







en donde:

'X' es una cadena lineal con átomos que varían de 2 a 14 opcionalmente sustituidos para contener heteroátomos; y

"Y" se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, N, $S(O)_n$ (n= 0, 1, 2).

[01280] **EJEMPLOS**

[01281] **Abreviaturas:**

ACN: acetonitrilo

ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

BAST: *N,N-bis(2-metoxietil)aminoazufre trifluoruro*

BPO: peróxido de benzoilo

Cbz: Carbonilbeziloxi

DAST: dietilaminoazufre trifluoruro

DBE: 1,2-dibromoetano

DCM: diclorometano

DEAD: dietilo azodicarboxilato

DIAD: diisopropilo azodicarboxilato

DIBAL: hidruro de disiobutilaluminio

DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina

DMA: *N,N-dimetilacetamida*

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMP: Periodinano Dess-Martin

EA: acetato de etilo

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HBTU: N,N,N'N'-tetrametil-O-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato

HMDS: bis9trimetilsilil)amina

HMPA: hexametilfosforamida

LDA: diisopropilamida litio

MCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzóico

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

M.W: microondas

NBS: *N*-bromosuccinimida

NMP: N-metilpirrolidona

PCC: clorocromato de piridinio

Pd-118 o Pd(dtpf)Cl_2: 1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno dicloropaladio

Pd(dppf)Cl_2: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio

Pd(dba)$_2$: bis(dibencilidenoacetona)paladio

Pd_2(dba)$_3$: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio

PPTS: piridio p-toluenosulfonato

PTSA: ácido p-toluenosulfónico

RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: [(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato

RuPhos-Pd-G2: Cloro[(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II)

SFC: cromatografía supercrítica de fluidos

t-BuXPhos-Pd-G3: [(2-di-*tert*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato

TEA: trimetilamina

TFA: ácido trifluoroacético

TLC: cromatografía de capa fina

TMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

TIEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido

TosCl o TsCl: cloruro de p-toluensulfonilo

TsOH: ácido p-toluenosulfónico

XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-triisopropilbifenil

XPhos-Pd-G3: [(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato

12354-85-7: bis(pentametilciclopentadienilrodio dicloruro)

[01282] **A. Clonación, expresión y purificación de CRBN y DDB1 humanos**. El procedimiento es estándar para alguien versado en la técnica, como lo tipifica la descripción en López-Girona *y otros*. (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans y R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[01283] Los ADNc para los genes CRBN y DDB1 pueden amplificarse mediante PCR con el uso de Pfusion (NEB) como la polimerasa y las siguientes secuencias de cebadores:

Cebador	**Secuencia**
CRBN-Directo	GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGGCGAAGGAGATCAGCAGGA (SEQ ID NO: 1)
CRBN-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC (SEQ ID NO: 2)
DDB1-Directo	TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAAGGATGTCGTACAACTACGTG GTAAC (SEQ ID NO: 3)
DDB1-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTATTTTTCGAACTGCGGGTGGCTCCAATGGA TCCGAGTTAGCTCCT (SEQ ID NO: 4)
CRBN-Flag-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCCTTGTAGTCCAAGCA AAGTATTACTTTGT (SEQ ID NO: 5)

[01284] CRBN puede clonarse en pBV-ZZ-HT-LIC, pBV-GST-LIC, pMA-HT-LIC, y DDB1 en pBV-notag-LIC, mediante el uso de la clonación 26 independiente de la ligadura. Para la clonación en el vector mamífero pMA-HT-LIC, el oligo CRBN-Flag-Inverso agrega una etiqueta FLAG C-terminal para la inmunodetección. El DDB1-Rev agrega un StrepTag 27. Es necesaria un marcaje con ZZ-tag 28 para lograr una alta expresión de CRBN soluble; sin este, el His-CRBN se expresa a bajo nivel, mientras que un GST-CRBN resulta en agregación de proteína. El baculovirus recombinante de ZZ-His-CRBN y DDB1-StrepTag (ST) se generan y amplifican mediante el uso del sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac de Invitrogen en células Sf9 de insecto. ZZ-His-CRBN y DDB1-ST se coexpresan en el insecto High Five (Tni) en bolsas de ondas de 10L a 27 ºC mediante el uso de medios ESF921 no suplementados de Expression Systems. Las células se cosechan 48 horas después de la

infección por centrifugación y la pasta se suspende en cóctel de inhibidor de proteasa PBS plus5X (Roche, Indianápolis, IN).

[01285] Todos los pasos posteriores de purificación de proteínas se realizan a 4 ºC. Las células congeladas se descongelan, se suspenden en 5 volúmenes de tampón de lisis (Tris HCl 50 mM pH 8.0, NaCl 0.5 M, glicerol al 10%, DTT 2 mM) más imidazol 20 mM e inhibidores de proteasa, se lisan y se centrifugan para producir un sobrenadante claro. El CRBN-DDB1 se purifica en un sistema ÄKTA-xpress (GE Healthcare) mediante el uso de una cromatografía Nickel-Sepharose y Sephacryl S200. Luego, el complejo se purifica adicionalmente mediante el uso de cromatografía de intercambio aniónico en una columna MonoQ de 8 mL y un segundo pase en una filtración en gel S-200. El CRBN-DDB1 se identifica por SDS-PAGE y las fracciones que contienen CRBN-DDB1 se agruparon y almacenaron a -70 ºC.

[01286] 2. Ensayo de fusión térmica por fluorescencia para medir la unión de compuestos a CRBN recombinante

[01287] El ensayo es estándar para alguien versado en la técnica, como lo tipifica la descripción en Lopez-Girona y otros, (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans y R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[01288] Las estabilidades térmicas de CRBN-DDB1 en presencia o ausencia de los compuestos de prueba se realizan en presencia de Sypro Orange en un formato de microplaca de acuerdo con Pantoliano *y otros*. (Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E y otros, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6: 429–440.) Dos mg de proteína en 20 mL de tampón de ensayo (Tris HCl 25 mM, pH 8.0, NaCl 150 mM, Sypro Orange 2 uM) se someten a un aumento gradual de la temperatura de 20 a 70 °C y la fluorescencia se lee a cada 1 °C en un ABIPrism 7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EE.UU.). Los compuestos se disuelven en DMSO (1% final en el ensayo) y se evalúan por cuadruplicado en un intervalo de concentración entre 30 nM a 1000 uM; los controles contenían solo DMSO 1%.

[01289] 3. Métodos LCMS

[01290] El análisis se conduce en una columna Poroshell 120 EC C18 (50 mm x 3.0 mm diámetro interno 2.7 μm diámetro de empaquetamiento) a 45ºC.

[01291] Los disolventes usados son:

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

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

[01292] El gradiente empleado es como sigue:

Tiempo (minutos)	Velocidad de Flujo (mL/min)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
3.75	1	1	99
4.0	1	95	5

[01293] La detección por UV es una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registra en un espectrómetro de masa mediante el uso del modo de ionización por electroaspersión positiva.

[01294] A continuación se ilustran las fases móviles y los gradientes usados cuando los compuestos se purifican por HPLC preparativa.

[01295] 4. HPLC preparativa (modificador de ácido fórmico)

[01296] El análisis por HPLC se realiza en una columna OBD X Bridge RP18 (diámetro interno de 150 mm x 19 mm, diámetro de empaque de 5 μm) a temperatura ambiente.

[01297] Los disolventes usados son:

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

B = acetonitrilo.

[01298] 5. HPLC preparativa (Modificador de Bicarbonato de Amonio)

[01299] El análisis por HPLC se realiza en una columna OBD X Bridge RP18 (diámetro interno de 150 mm x 19 mm, diámetro de empaque de 5 μm) a temperatura ambiente.

[01300] Los disolventes usados son:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua.

B = acetonitrilo.

[01301] Para cada una de las purificaciones preparativas, independientemente del modificador usado, el gradiente empleado depende del tiempo de retención del compuesto particular que se somete a purificación como se registra en el LCMS analítico. El caudal es de 20 mL/min.

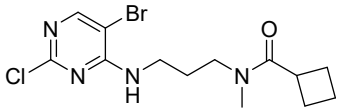
[01302] La detección UV es una señal de longitud de onda de 254 nm o 220 nm.

[01303] Si bien las modalidades preferidas de la invención se han mostrado y descrito en este documento, se entenderá que tales modalidades se proporcionan solo a manera de ejemplo. Se producirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones para los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran todas las variaciones que caigan dentro del espíritu y alcance de la invención.

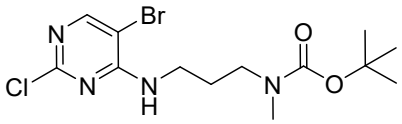
[01304] **B. Síntesis**

[01305] Los detalles sintéticos para los ejemplos incluidos a continuación son representativos de los procedimientos generales que informan sobre la síntesis del conjunto de ejemplos más amplio.

[01306] **1. N-(3-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)propil)-N-metilciclobutano carboxamida**

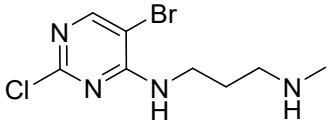
[01307] 

[01308] **Etapa 1**: *tert*-butilo N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato

[01309] 

[01310] Una mezcla de *tert*-butilo N-(3-aminopropil)-N-metilcarbamato (826 mg, 4.40 mmol) y 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (400 mg, 1.76 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó mediante el uso de una cromatografía Teledyne ISCO [0→35% EtOAc/Heptanos] para producir *tert*-butilo N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato (615 mg, 92% de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* = 381.05/383.05 [MH^+], t_R = 2.55 min.

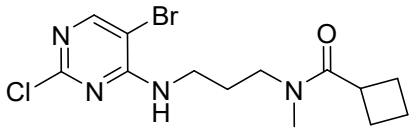
[01311] **Etapa 2**: {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}(metil)amina

[01312] 

[01313] A una solución de *tert*-butilo N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato (615 mg, 1.62 mmoL) en DCM (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.54 mL, 6.5 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla se agitó por 1 h, esta se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante el uso de una cromatografía Teledyne ISCO [0 → 15% metanol en DCM] para producir {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-

il)amino]propil}(metil)amina (371 mg, 82% de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* = 280.99/282.99 [MH^+], t_R = 1.13 min.

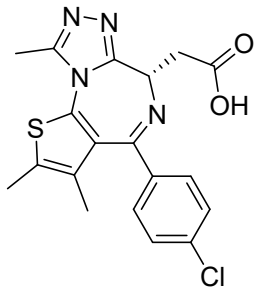
[01314] Etapa 3: N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilciclobutanocarboxamida



[01315]

[01316] A una solución de {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}(metil)amina (371 mg, 1.33 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (188 mg, 1.60 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se añadió trietilo amina (0.41 mL, 2.92 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h, luego se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante el uso de una cromatografía Teledyne ISCO [0 → 100% EtOAc/Heptanos] para producir N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilciclobutano carboxamida (268 mg, 56%). LC-MS (ES^+): *m/z* = 363.04/365.04 [MH^+], t_R = 2.18 min.

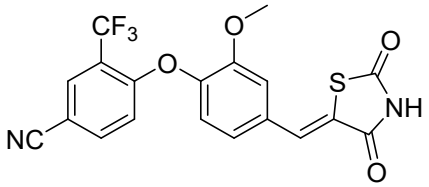
[01317] 2. Ácido (*S*)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno [3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético



[01318]

[01319] El compuesto del título se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en el documento WO2011/143660

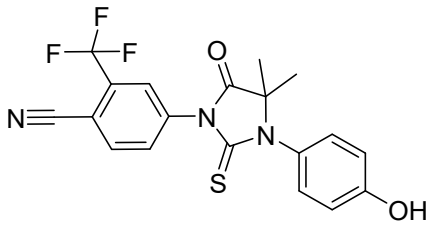
[01320] 3. (Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)-2-metoxifenoxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



[01321]

[01322] El compuesto del título se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en Patch, R. J. y otros *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 788–808.

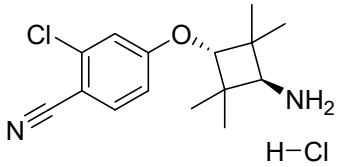
[01323] 4. 4-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



[01324]

[01325] El compuesto del título se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en Jung, M. E. y otros *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2779–2796.

[01326] 5. Sal de 2-cloro-4-(*trans*-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)benzonitrilo cloruro de hidrógeno



[01327]

[01328] El compuesto del título se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en Guo, C. y otros *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7693–7704.

[01329] <u>C. Ensayos de Degradación de Proteínas:</u>

[01330] Los siguientes bioensayos evalúan el nivel de degradación de proteínas observado en diversos tipos de células mediante el uso de los compuestos representativos descritos en la presente descripción.

[01331] En cada bioensayo, las células se trataron con cantidades variables de los compuestos abarcados por la presente descripción. Puede evaluarse la degradación de las siguientes proteínas: Quinasa 1 de unión a TANK (TBK1), receptor de estrógeno α (ERα), proteína que contiene bromodominio 4 (BRD4), receptor de andrógenos (AR), c-Myc, y proteína tau.

[01332] 1. Ensayo de Luciferasa ERE para los compuestos en la Tabla 2.

[01333] Las células T47D-KBluc (ATCC® #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 (FBS) 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 (BioTek)™, 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).

[01334] 2. Ensayo de degradación del receptor de estrógeno alfa (ERα) en células MCF-7 mediante el uso del método de transferencia Western para la Tabla 5.

[01335] 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 FBS al 10% o un alto porcentaje de suero humano o de ratón. Los protocolos del ensayo de transferencia Western se describen a continuación.

[01336] Las células MCF7 se cultivaron en DMEM/F12 con FBS al 10% y se sembraron a 24,000 células por pocillo en 100 µl en placas de cultivo de tejidos transparentes de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se trataron con los PROTAC en una curva de concentración de 7 puntos con 100 nM como la concentración superior y diluciones en serie para realizar las otras concentraciones (30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM y 0.3 nM). En todas las concentraciones, la concentración final en el pocillo es DMSO 0.01 %. 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).

[01337] Alternativamente, las células MCF7 se cultivaron en DMEM/F12 con FBS al 10% y se sembraron a 24,000 células por pocillo en 500 µl en placas de cultivo de tejidos, 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).

[01338] 3. Ensayo de degradación del receptor de estrógeno alfa (ERα) mediante el uso del Ensayo In-Cell Western™ para la Tabla 5.

[01339] 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 37°C 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 4°C. 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.).

[01340] 4. Protocolo de Westerm BRD4

[01341] Las células VCaP se adquirieron de ATCC y se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (ATCC), suplementado con FBS al 10% (ATCC) y penicilina/estreptomicina (Life Technologies). El control DMSO y los compuestos de tratamientos (0.003 μM, 0.01 μM, 0.03 μM y 0.1 μM) se realizaron en placas de 12 pocillos durante 16 h. Las células se cosecharon y se lisaron en tampón RIPA (Tris 50 mM pH 8, NaCl 150 mM, Tx-100 al 1%, SDS al 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%) suplementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa. Los lisados se clarificaron a 16,000 g durante 10 minutos, y se determinó la concentración de proteína. La misma cantidad de proteína (20 μg) se sometió a análisis SDS-PAGE y luego se realizó una inmunotransferencia de acuerdo con protocolos estándar. Los anticuerpos utilizados fueron BRD4 (Cell Signaling # 13440) y Actin (Sigma # 5441). Los reactivos de detección fueron el sustrato Clarity Western ECL (Bio-rad #170-5060).

[01342] 5. Protocolo de ensayo ELISA AR

[01343] Los compuestos se evaluaron en este ensayo en células LNCaP y/o VCaP mediante el uso de protocolos similares. Los protocolos usados con las células VCaP se describen a continuación. El ensayo ELISA del receptor de andrógenos se realizó mediante el uso del ELISA Sandwich PathScan AR (Cell Signaling Catalog#12850) de acuerdo con los siguientes etapas del ensayo:

[01344] Las células VCaP se sembraron a 40,000 células/pocillo a un volumen de 100 μL/pocillo en medio de ensayo VCaP [RPMI libre de rojo fenol (Gibco Cat#11835-030); 5% de FBS despojado de carbón (tratado con dextrano) (Omega Scientific, Cat#FB-04); penstrep 1% (Life Technologies, Gibco Cat#:10378-016)] en placas Corning 3904. Las células se incubaron durante un mínimo de 3 días. Las células se dosificaron con PROTAC diluido en DMSO al 0.01% y el tratamiento farmacológico se permitió durante 5 horas.

[01345] ELISA AR (Cell Signaling) se realizó de la siguiente manera. El tampón de lisis Cell Signaling Cell se hizo 1x (Catálogo#9803; viene con el kit). Se aspiran los medios de los pocillos tratados, y se añaden 100 μl de tampón de lisis de células lx/pocillo. Las células se colocaron en un agitador durante 10 minutos a 4 °C. Veinte microlitros de lisado se

transfirieron a 100 µl de diluyente en placa ELISA (0.15 µg/mL - 0.075 µg/mL). La mezcla de lisado-diluyente se agitó durante 30 minutos a 37 °C. Se permitió que el anticuerpo AR de ratón, el anticuerpo anti-ratón, TMB y la solución STOP lleguen a temperatura ambiente. El tampón ELISA 1x incluido en el kit se fabricó y cargó en el depósito. Los medios de las placas se descartaron, la placa ELISA se golpeó con fuerza sobre una toalla de papel y se lavó 4x 200 µl de tampón de lavado ELISA, mediante el uso de un lavador de placas.

[01346] Se añadieron cien (100) µL/pocillo del Ac de detección de AR de ratón; las placas se cubrieron y se agitaron a 37 °C durante 1 hora; los medios se eliminaron de las placas, las placas se golpearon sobre una toalla de papel, se lavaron 4x con 200 µl de tampón de lavado de ELISA con un lavador de placas.

[01347] Se adicionaron cien (100) µL/pocillo del Ac conjugado con HRP anti-ratón (viene con el kit); las placas se cubrieron y se agitaron a 37 °C durante 30 minutos; se permitió que el reactivo TMB alcanzara la temperatura ambiente; se eliminó el medio de la placa, se golpearon las placas sobre la toalla papel, se lavaron 4x con 200 µL de tampón de lavado ELISA; los placas se golpearon sobre la toalla de papel. Se añadieron cien (100) µL de TMB y las placas se agitaron durante 2 minutos, mientras se observaba el desarrollo del color. Se añadieron cien (100) µL de solución de parada cuando se desarrolló un color azul claro. Las placas se agitaron y se leyeron a 450 nM.

[01348] La progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados con terapia antiandrogénica generalmente involucra uno de diversos mecanismos de señalización potenciada del Receptor de Andrógenos (AR), que incluye una mayor síntesis de andrógenos intratumorales, una mayor expresión de AR y mutaciones de AR. Los PROTAC (quimera de direccionamiento a PROteólisis), que usan moléculas bi-funcionales que se unen simultáneamente a una diana de elección y a una ligasa E3, causan ubiquitinación a través de la proximidad inducida y la degradación de la proteína diana patológica. A diferencia de la inhibición tradicional de la diana, que es un proceso competitivo, la degradación es un proceso progresivo. Como tal, es menos susceptible a aumentos en el ligando endógeno, la expresión de la diana, o las mutaciones en la diana. Por lo tanto, esta tecnología parece ser ideal para abordar los mecanismos de resistencia al AR en pacientes con cáncer de próstata. Los datos se analizaron y se representaron mediante el programa informático GraphPad Prism.

[01349] 6. Protocolo de ensayo de ELISA c-Myc humano BRD4

[01350] Se sembraron células 22RV-1 a 30,000 células/pocillo en un volumen de 75 µL/pocillo en RPMI con medio FBS al 10% en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante toda la noche a 37ºC.°C. Las células se dosificaron con compuestos a una concentración 4x

diluida en DMSO 0.4%; los compuestos se diluyeron en serie 1:3 para una curva de dosis de 8 puntos. Veinticinco (25) ul de los compuestos se añadieron a las células para una concentración final que comienza a 300 nM-0.3 nM o 1 uM-1 nM en DMSO 0.1% y se incubaron durante 18 horas. Los medios se aspiraron, las células se lavaron 1x con PBS y se aspiró. Las células se lisaron en 50 µl de tampón RIPA (Tris 50 mM pH 8, NaCl 150 mM, Tx-100 1%, SDS 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%) suplementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa. Las placas se incubaron en hielo durante 15 minutos y luego se centrifugaron a 4ºC.°C durante 10 minutos a 4000 rpm. Se añadieron cincuenta (50) ul de lisado aclarado de una placa de ensayo de 96 pocillos a la placa ELISA c-myc de 96 pocillos (Novex, Life Technologies Catalog #KH02041). El estándar de c-myc se reconstituyó con tampón diluyente estándar; Se preparó una curva estándar con un intervalo de 333 pg/mL-0 pg/mL, diluido 1:2 para una curva de dosis de 8 puntos. El resto del ensayo se realizó siguiendo el protocolo del kit c-myc ELISA. Los datos se analizaron y se representaron mediante el programa informático GraphPad Prism. Los compuestos descritos en la presente descripción se ensayaron y la potencia de supresión de c-myc se enumera en la Tabla 4.

[01351] **7. Inmunotransferencia** de BRD4

[01352] Las líneas celulares 22Rv1 y VCaP se adquirieron de ATCC. Los anticuerpos BRD2 (#5848), BRD4 (#13440), PARP (#9532), c-Myc (#5605) se adquirieron de cell signaling. El anticuerpo BRD3 (sc-81202) se adquirió de Santa Cruz Biotech. Los anticuerpos usados para la inmunohistoquímica fueron c-MYC (abcam #ab32072) y BRD4 (Bethyl Laboratories #a301- 985a50). Los anticuerpos contra actina y tubulina se adquirieron de Sigma.

[01353] Las células se lisaron en tampón RIPA (Thermo Fisher Cat#89900) suplementado con inhibidores de proteasa (tabletas de inhibidor de proteasa Pierce™, libre de EDTA Cat#88266). Los lisados se centrifugaron a 16,000 x g y los sobrenadantes se usaron para SDS-PAGE. La transferencia Western se realizó siguiendo los protocolos estándar.

[01354] **8. Ensayo de proliferación celular BRD4**

[01355] Se sembraron células 22RV-1 a 5.000 células/pocillo a un volumen de 75 µl/pocillo en medio RPMI + FBS 10% en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante toda la noche a 37ºC.°C. Las células se dosificaron con compuestos a cuatro concentraciones diluidas en DMSO 0.4%; los compuestos se diluyeron en serie 1:3 para una curva de dosis de 10 puntos. Veinte-veinte (25) ul de los compuestos se añadieron a las células para una concentración final que comenzó a 300 nM-0.3 nM en DMSO 0.1% y se incubaron durante 72 horas. En una placa separada, se sembraron 100 ul de 5,000 células/pocillo en 8 pocillos, 100 ul de CellTiter-Glo

(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega # G7573) se añadió y se incubó durante 30 minutos, luego se leyó en un luminómetro para evaluar la señal inicial para el crecimiento celular. Después de 72 horas, 100 ul de CellTiter-Glo® se añadió e incubó durante 30 minutos, luego se leyó en luminómetro. Los datos se analizaron y se representaron mediante el programa informático GraphPad Prism.

[01356] 9. Ensayo de apoptosis BRD4

[01357] Se sembraron células 22RV-1 a 5.000 células/pocillo a un volumen de 75 µl/pocillo en medio RPMI + FBS 10% en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante toda la noche a 37ºC.°C. Las células se dosificaron con compuestos a concentraciones 4x diluidas en DMSO 0.4%; los compuestos se diluyeron en serie 1:3 para una curva de dosis de 8 puntos. Veinticinco (25) ul de compuestos se añadieron a las células para una concentración final que comenzó a 300 nM-0.3 nM en DMSO 0.1% y se incubaron durante 48 horas. Después de 48 horas, se añadieron 100 ul de Caspase-Glo® 3/7 (Promega Caspase-Glo® 3/7 Assay # G8093) y se incubaron durante 30 minutos, luego se leyeron en un luminómetro. Los datos se analizaron y se representaron mediante el programa informático GraphPad Prism.

[01358] 10. Ensayo de Degradación de la Proteína Tau In Vitro

[01359] Para determinar el efecto de los PROTAC sobre la degradación de la proteína tau, se sembraron células SK-N-SH en una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos, tratadas durante al menos 18 horas antes de la adición del compuesto. Se evaluaron los PROTAC de tau para la degradación de tau mediante la lisis de las células en tampón RIPA con inhibidores de proteasa después de una incubación de 72 horas con los PROTAC de tau. Los lisados de células se corrieron en geles SDS-PAGE estándar, y los niveles de tau se detectaron por transferencia Western mediante el uso del anticuerpo anti-Tau-13 de Abcam (Cambridge, UK) que se une a todas las formas de tau humana. Los datos se muestran en las Tablas 6.

[01360] Los inhibidores de moléculas pequeñas han sido la piedra angular del desarrollo de fármacos oncológicos y generalmente funcionan mediante la inhibición de la actividad enzimática (tal como los inhibidores de la quinasa) o mediante la interferencia de las interacciones proteína-proteína (como los inhibidores BRD4). Dada la unión reversible de la mayoría de los inhibidores de moléculas pequeñas, a menudo se requieren grandes concentraciones sistémicas de fármacos para garantizar una inhibición funcional suficiente. Además, lograr y mantener un alto nivel de fármaco sistémico que se requiere para la eficacia *in vivo* ha demostrado ser un desafío para muchas dianas.

[01361] BRD4, un miembro de la familia de bromodominio y dominio extraterminal (BET), es una proteína caracterizada por dos bromodominios (dominio BD) en el extremo N-terminal y un dominio extraterminal (dominio ET) en el extremo C-terminal. Los dos dominios BD reconocen e interactúan con los residuos de lisina acetilada en la cola N-terminal de la proteína histona. Se considera que el dominio ET cumple una función de andamiaje en el reclutamiento de diversos reguladores transcripcionales, pero aún no se ha caracterizado completamente. Se ha demostrado que BRD4 se encuentra en regiones super potenciadoras, que a menudo residen en dirección 5' de oncogenes importantes, tales como c-MYC, Bcl-xL y BCL-6, y juegan un papel clave en la regulación de sus expresiones. Basado en su papel en la regulación de la expresión génica mediante el reclutamiento de moduladores de transcripción relevantes a loci genómicos específicos, BRD4 es una diana farmacológico candidato para tratar y/o prevenir un número de cánceres humanos, tal como el carcinoma de línea media, la leucemia mieloide aguda (AML), el mieloma múltiple (MM), linfoma de Burkitt (BL) y cáncer de próstata.

[01362] Se han desarrollado numerosos inhibidores de bromodominio BET de molécula pequeña, tal como JQ1, iBET, y OTX15, que han demostrado potencial terapéutico en determinados modelos preclínicos de diversos tipos de cáncer, que incluye el BL. Casi todos los casos de BL contienen translocación del gen c-myc que lo coloca bajo el control de un súper potenciador ubicado en dirección 5' de IgH, lo que conduce a un nivel anormalmente alto de la expresión de c-MYC, y al desarrollo y mantenimiento tumoral. Los estudios preclínicos con inhibidores de BRD4 demuestran su capacidad para suprimir c-MYC y la proliferación en líneas celulares de BL; sin embargo, los valores de IC_{50} de estos inhibidores a menudo están en el intervalo de 100 nM a 1 μM.

[01363] **Materiales y métodos**

[01364] Los detalles del diseño y los procedimientos experimentales se proporcionan más abajo:

[01365] Los inhibidores JQ1, OTX-15 y pomalidomida se sintetizaron de acuerdo con los métodos publicados.

[01366] **1. Determinación de la KD**

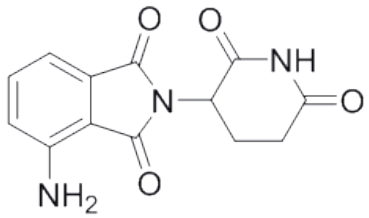
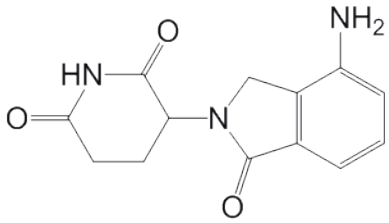
[01367] Los experimentos de resonancia de plasmón superficial (SPR) se realizaron en un Biacore3000 (GE Healthcare). El cereblon marcado con Myc se inmovilizó en una superficie de dextrano carboximetilada (CM5) con amina acoplada al anticuerpo anti-Myc para reconocer la etiqueta Myc. La proteína cereblon etiquetada con His se inmovilizó en una superficie de dextrano carboximetilado con ácido nitriloacético (NTA), tomando ventaja de la quelación

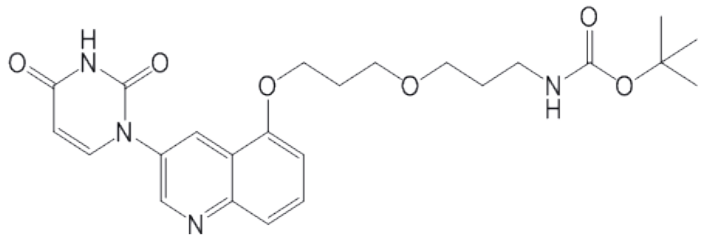
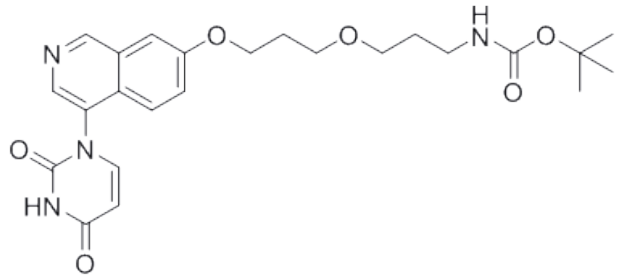
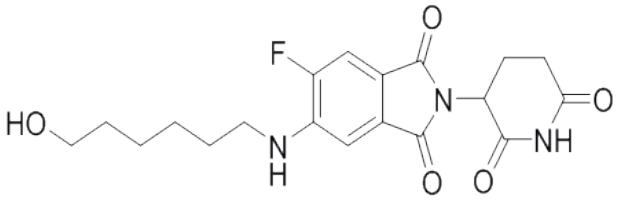
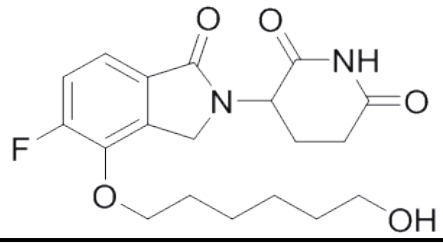
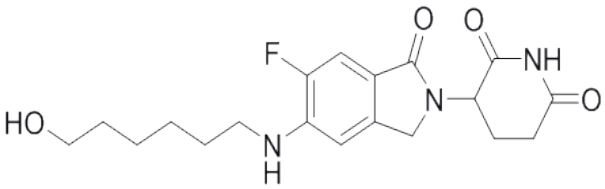
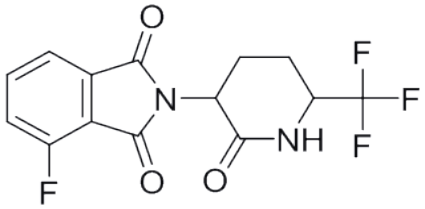
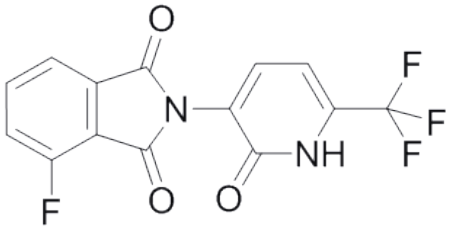
NTA/Ni^{2+}. La superficie preparada se dejó equilibrar durante tres horas en tampón de corrida (tampón HEPES 10 mM a pH 7.4, NaCl 150 mM, P20 0.005%, DMSO 2%).

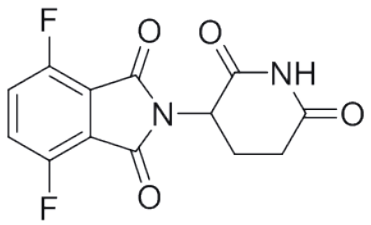
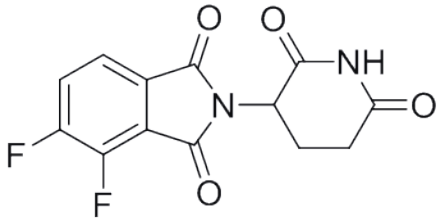
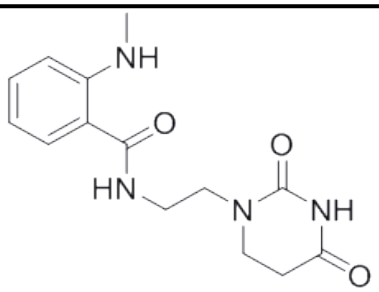
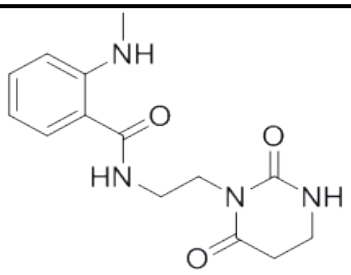
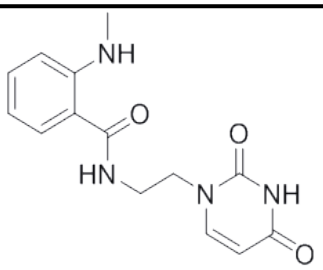
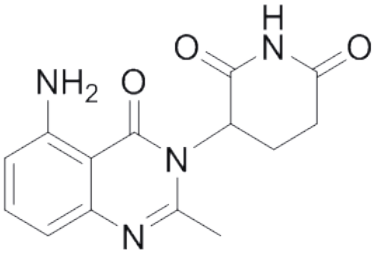
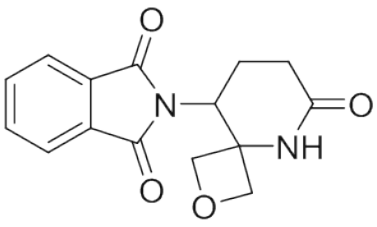
[01368] Todos los compuestos se prepararon en placas de reserva de DMSO 100% con una concentración máxima de 5 mM en una dilución en serie de 3x. Los compuestos se transfirieron de la placa de reserva a la placa de ensayo y se diluyeron en un tampón de corrida que no contiene DMSO. Todos los compuestos se procesaron como una serie de seis concentraciones con una concentración máxima de ensayo final de 100 μM.

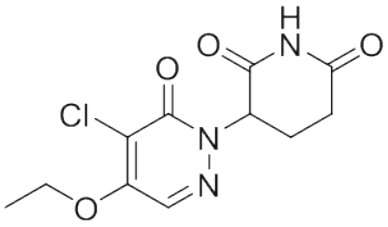
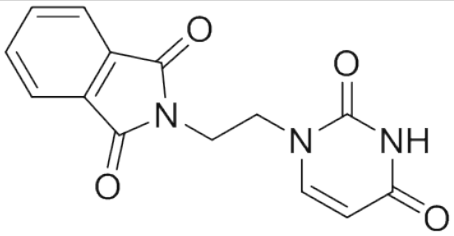
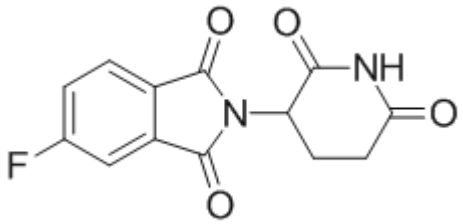
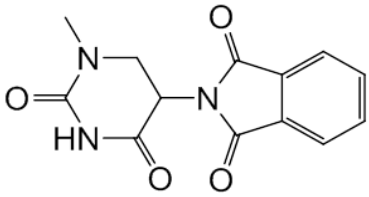
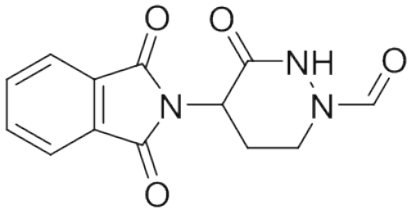
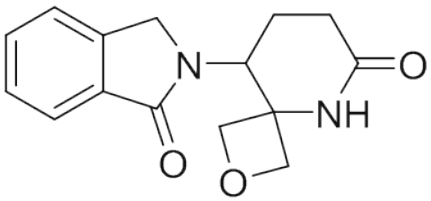
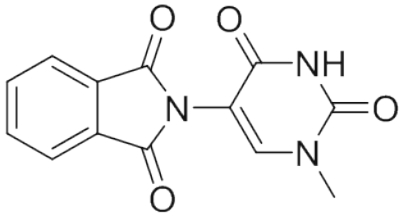
[01369] El análisis de datos se realizó en Scrubber 2 (programa informático BioLogic, Campbell, Australia). Se restaron los controles blanco y se corrigieron los datos para DMSO contra una curva estándar de DMSO. Todos los valores de KD informados representan un promedio de al menos N=2 y se obtuvieron mediante el ajuste a un mínimo de cinco concentraciones mediante el uso de un algoritmo de ajuste 1:1. Los datos se muestran en la Tabla 1 más abajo, en donde "a" es una K_D de <1 μM, "b" representa una K_D de 1 μM a 10 μM, "c" representa una K_D de > 10 μM a 100 μM y "d" representa una K_D de > 100 μM o sin respuesta.

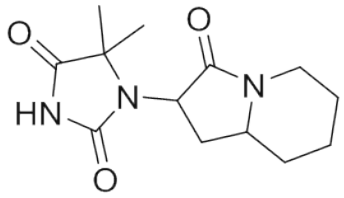
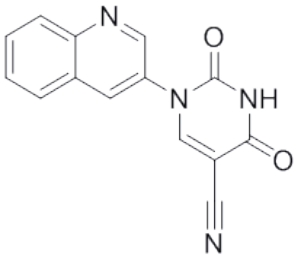
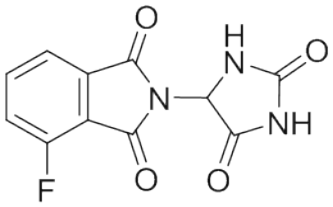
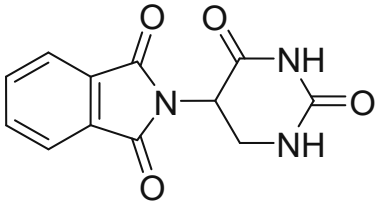
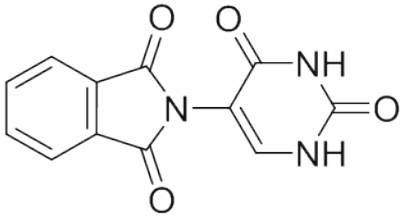
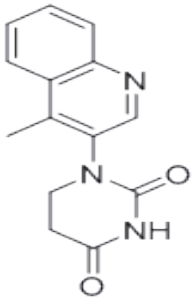
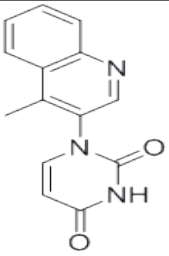
Tabla 1. Datos de Resonancia de Plasmón Superficial para las CLM ilustrativas

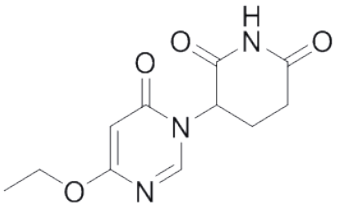
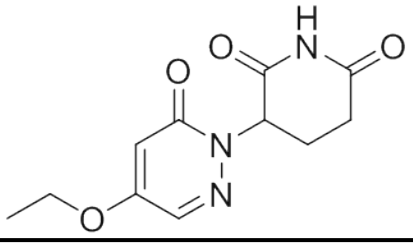
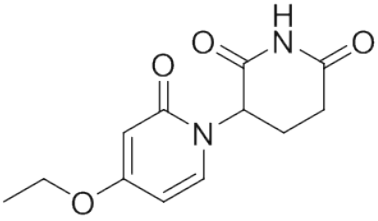
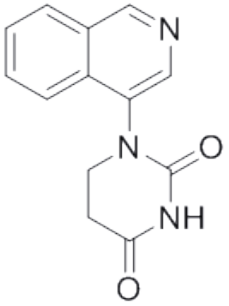
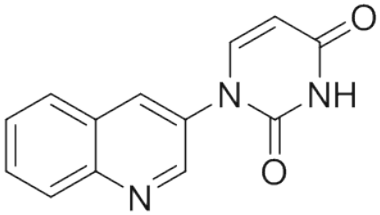
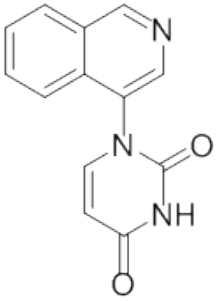
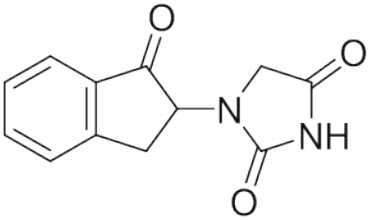
Numero de ejemplo	**Estructura Química**	**K_D Unión a la proteína CRBN inmovilizada en el ensayo SPR**
Control-1 (Pomalidomida)		a
Control-2 (Lenalidomida)		a

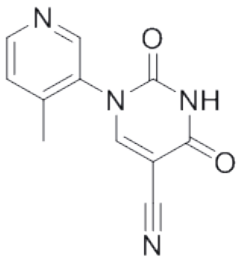
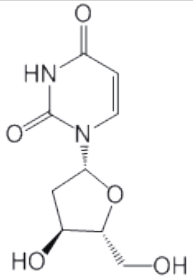
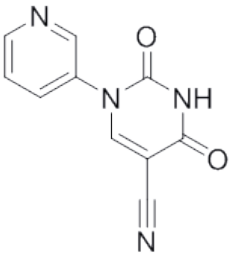
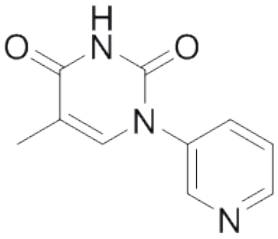
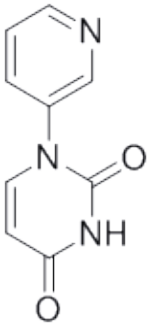
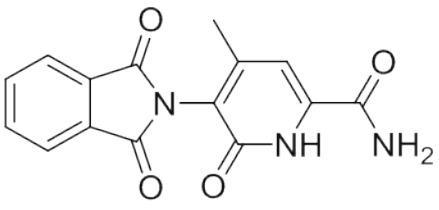
1		b
2		b
3		c
4		c
5		c
6		d
7		d

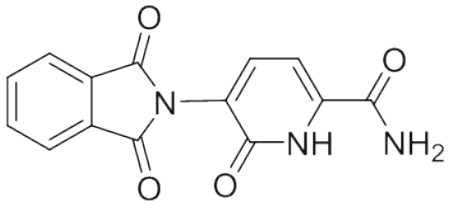
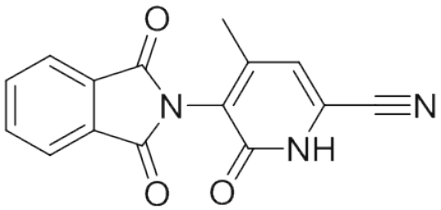
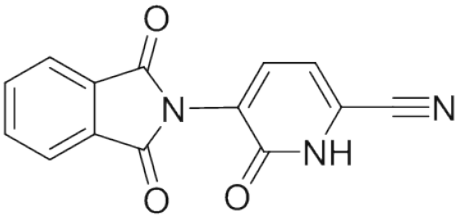
8		d
9		b
10		d
11		d
12		d
13		d
14		d

15		d
16		d
17		d
18		d
19		d
20		d
21		d

22		d
23		c
24		d
25		d
26		d
27		d
28		c

29		c
30		b
31		d
32		b
33		d
34		c
35		d

36		d
37		d
38		d
39		d
40		c
41		d

42		d
43		c
44		c

[01370] **2. Células y Reactivos**

[01371] Las células NAMALWA, Ramos, CA-46 y DAUDI se adquirieron de ATCC y se mantuvieron según las instrucciones. Los anticuerpos contra BRD4 (#E2A7X), c-MYC (#D84C12), PARP (#46D11) se adquirieron de Cell Signaling Technology. El anticuerpo actina (#A5441) se adquirió de SigmaAldrich. Los anticuerpos secundarios (#7074, #7076) se adquirieron de Cell Signaling Technology. MG132 (#M7449) se adquirió de SigmaAldrich. Carfizomib (#S2853) fue adquirió de Selleck.

[01372] **2. Análisis de la transferencia Western**

[01373] Las células cultivadas se recolectaron en tampón de lisis que contiene HEPES 40 mM (pH 7.4), NaCl 140 mM, EDTA 2.5 mM, NP-40 1%, SDS 0.1% y cóctel inhibidor de proteasa. Después de 10 minutos de centrifugación (14000 rpm), se recolectó el sobrenadante para la determinación de la concentración de proteína por el método BCA y se somete a inmunotransferencia por protocolo estándar. Los resultados de la transferencia Western se visualizan mediante el uso de Bio-Rad Clarity ECL Western Blotting Sustrato en el sistema de imágenes Bio-Rad ChemiDocTM MP.

[01374] **3. RT-PCR**

[01375] La extracción de ARN se realizó con el Mini Kit de ARN Total Aurum™ (#732-6820) de Bio-Rad. El ADNc de primera cadena del ARN total se sintetiza con el kit de Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad (#4368813) de Life Technologies de

acuerdo con las instrucciones del fabricante. La PCR cuantitativa se realizó mediante el uso de Bio-rad SsoAdvanced ™ Universal SYBR® Green Supermix (# 172-5271). Se utilizaron los siguientes cebadores:

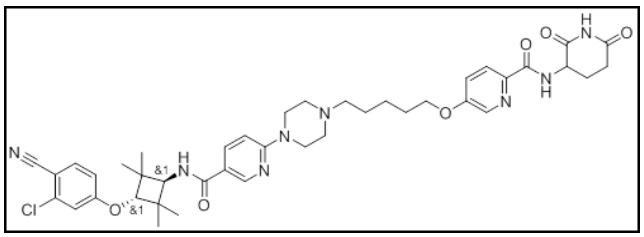
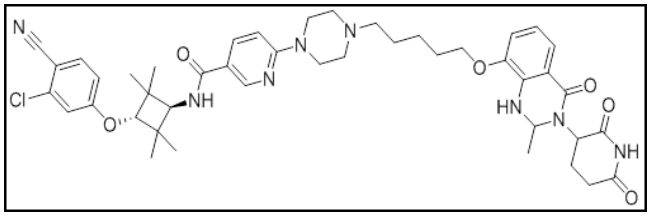
[01376] 4. Ensayo de proliferación

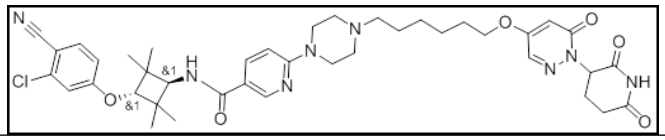
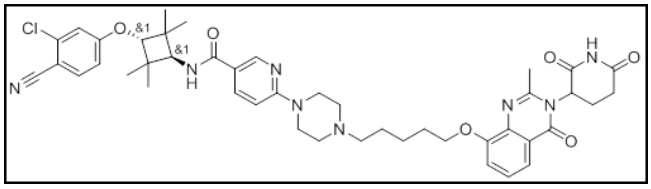
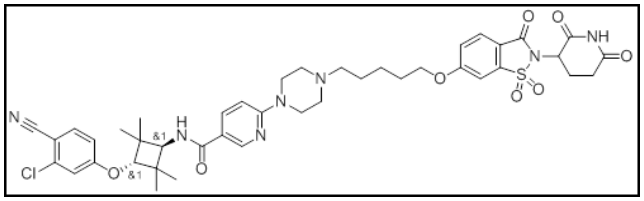
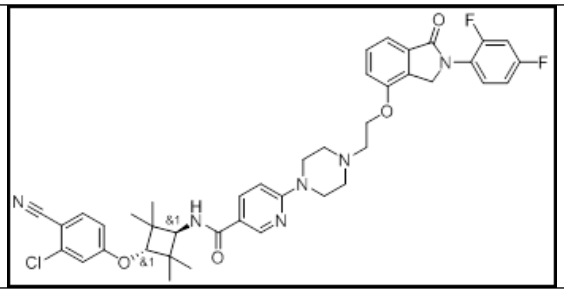
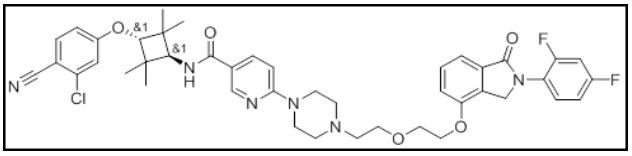
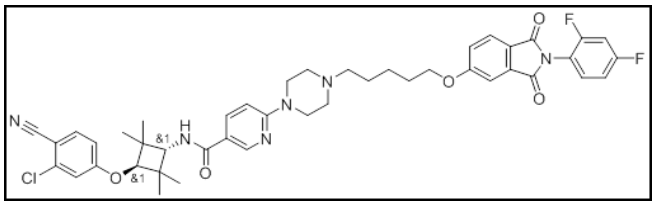
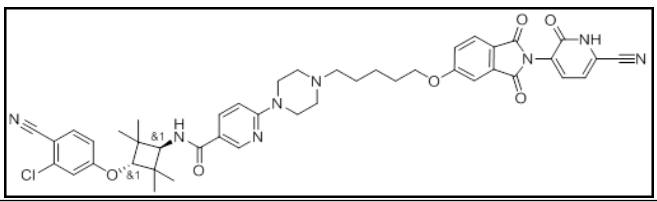
Cebador	Secuencia
GAPDH-Directo	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC (SEQ ID NO: 6)
GAPDH-inverso	GAAGATGGTGATGGGATTTC (SEQ ID NO: 7)
SLC19A1-Directo	ATGGCCCCCAAGAAGTAGAT (SEQ ID NO: 8)
SLC19A1-Inverso	GTCAACACGTTCTTTGCCAC (SEQ ID NO: 9)

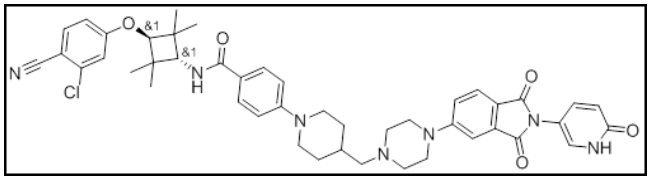
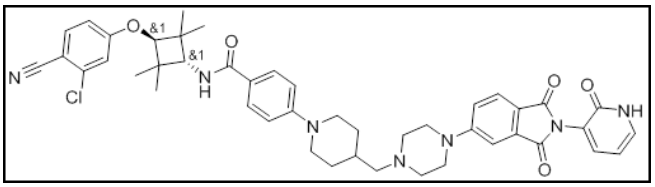
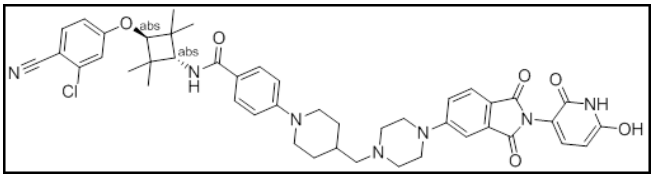
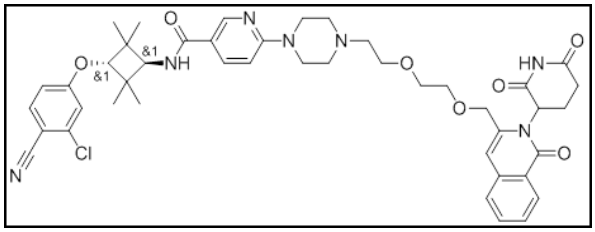
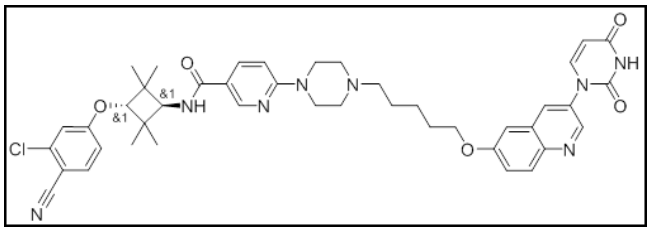
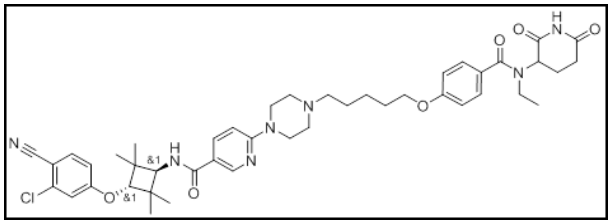
[01377] Para evaluar el efecto de los inhibidores sobre la proliferación, células (50,000/100 µl) se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos, seguido de la adición del compuesto a la concentración indicada. Después de 72 horas, se añadieron 100 µL por pocillo de reactivo CellTiter-Glo (CTG) reconstituido (#G7572 de Promega) y se lee en el lector de imágenes Cytation 3 de BioTek. El crecimiento celular relativo se determina mediante la comparación de las lecturas de ensayo de las células tratadas con las células tratadas con DMSO de control.

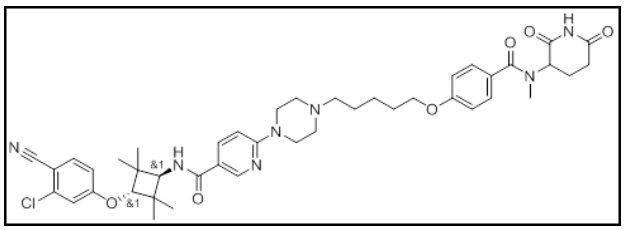
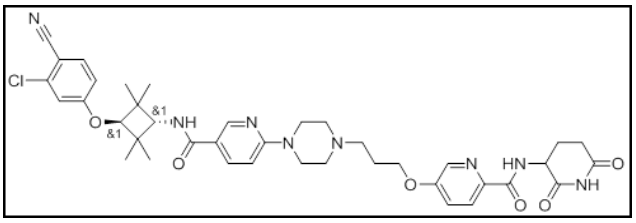
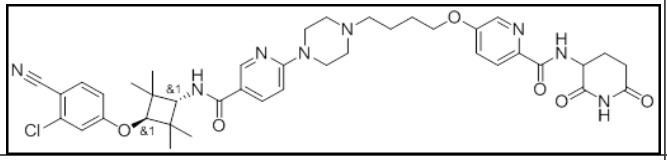
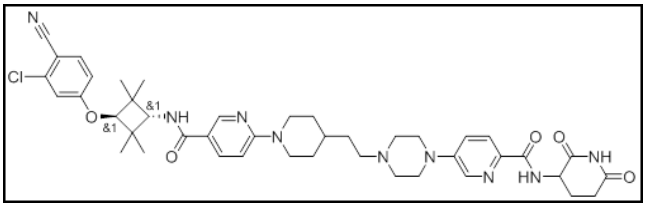
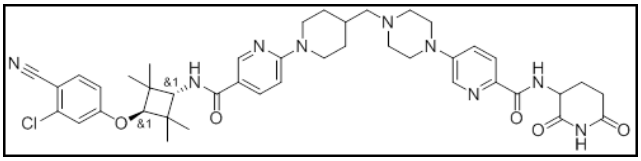
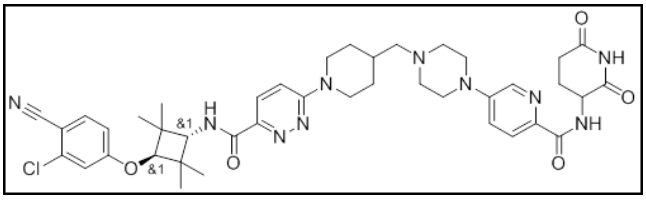
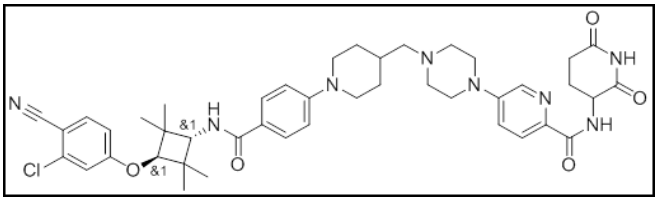
[01378]

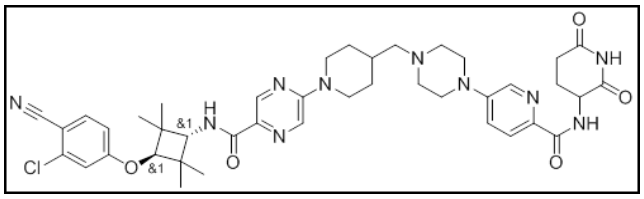
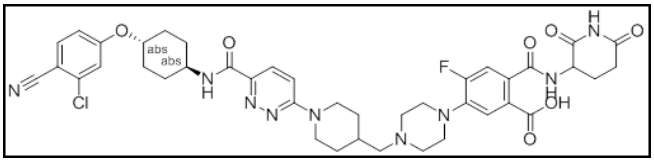
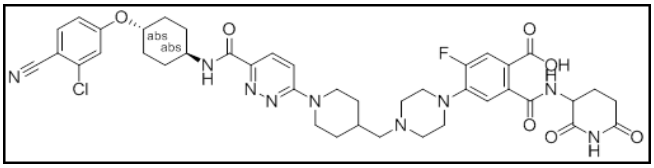
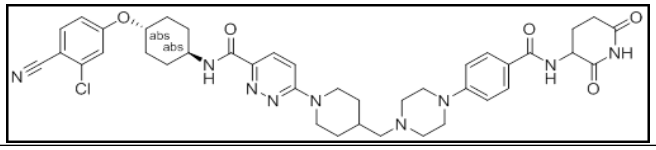
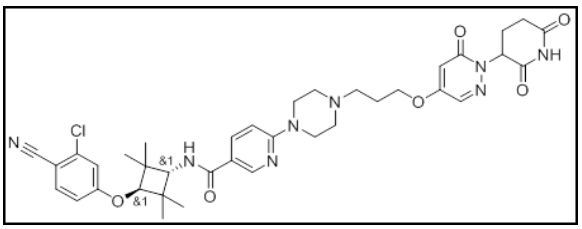
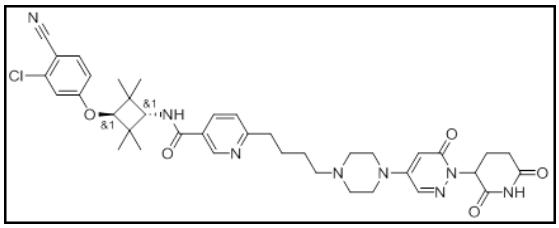
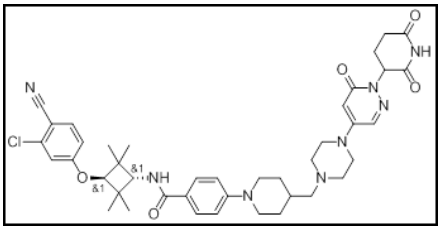
Tabla 2. PROTAC ilustrativos de la presente descripción

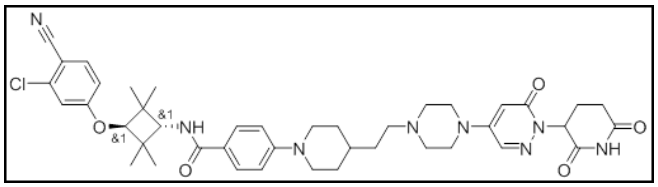
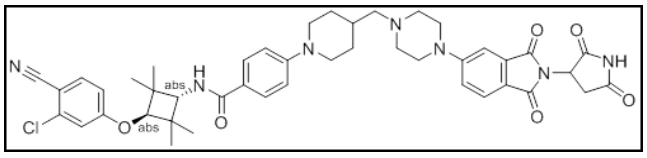
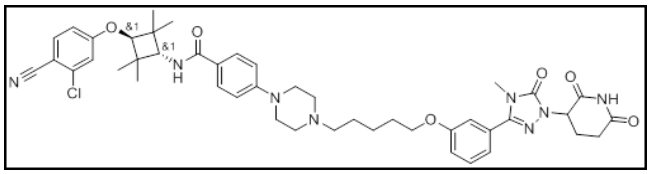
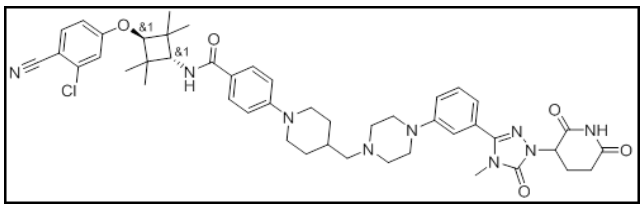
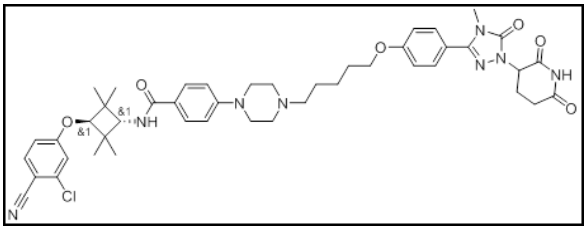
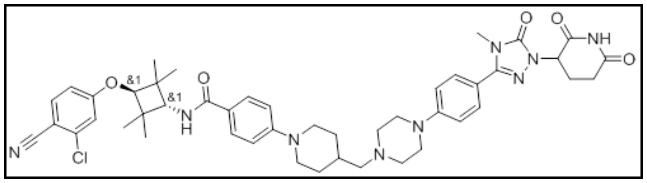
PROTAC -#	**Estructura Química**	**Nombre**	**Síntesis**
PROTAC-27		rac-5-((5-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil) piridin-2-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 50
PROTAC-28		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Subproducto de la síntesis de PROTAC-30

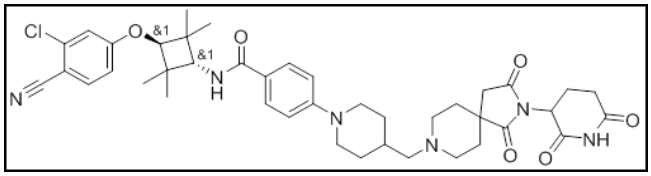
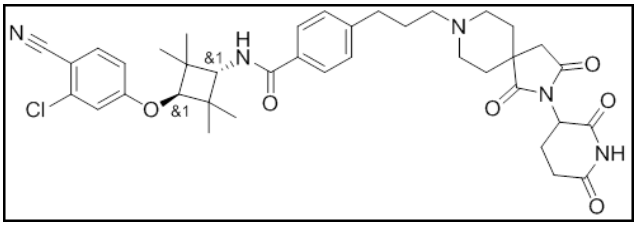
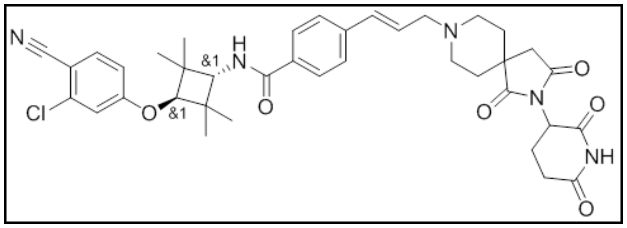
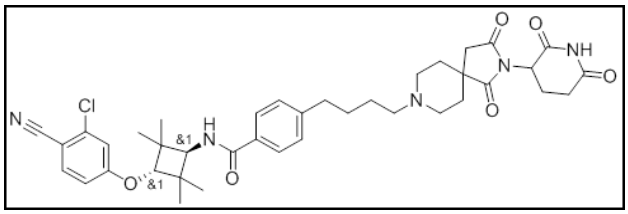
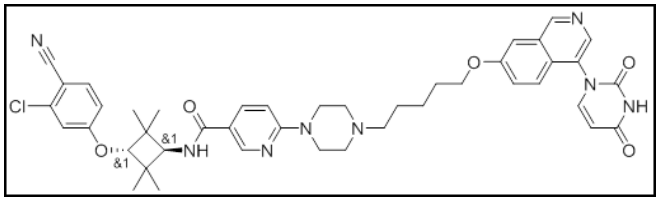
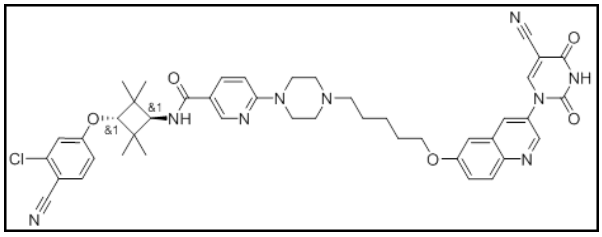
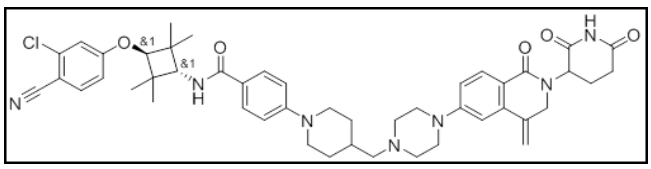
PROTAC-29		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-30		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-33		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-39		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-40		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 40
PROTAC-41		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-42		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(6-ciano-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles

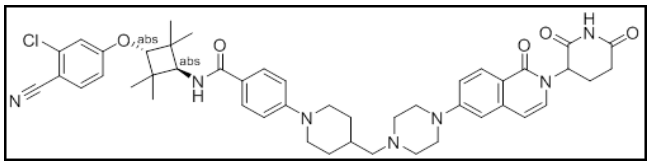
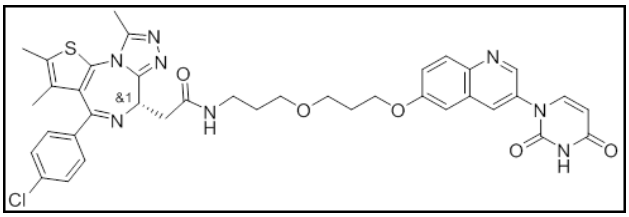
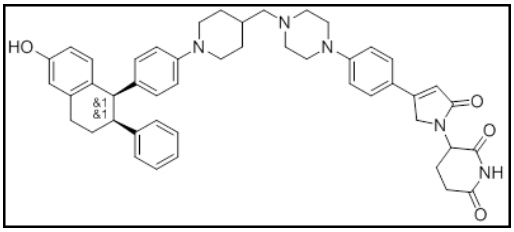
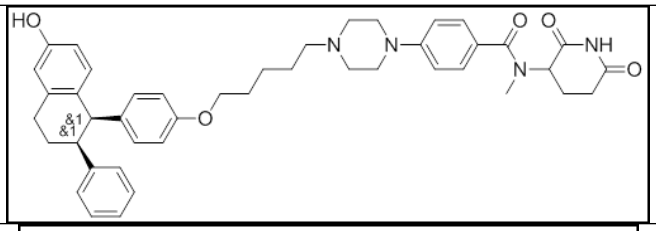
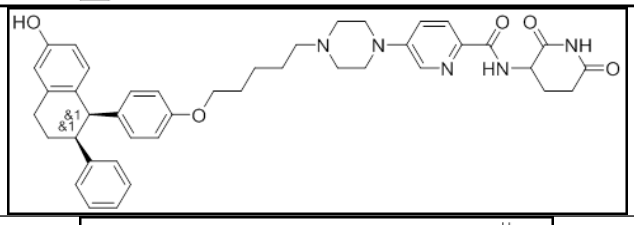
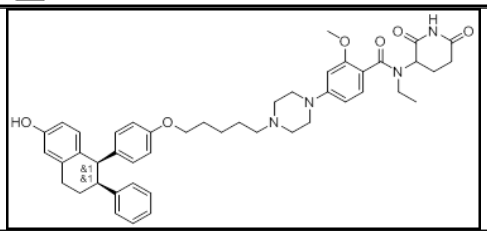
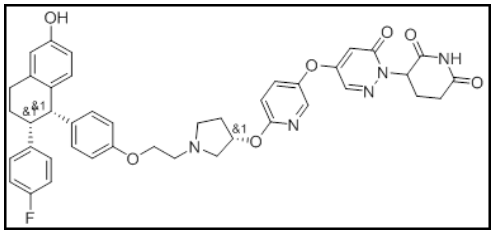
PROTAC-43		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito en detalles
PROTAC-44		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 43
PROTAC-45		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 43 (mediante el uso de HBr/HOAc para el paso de desmetilación)
PROTAC-46		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-47		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-48		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles

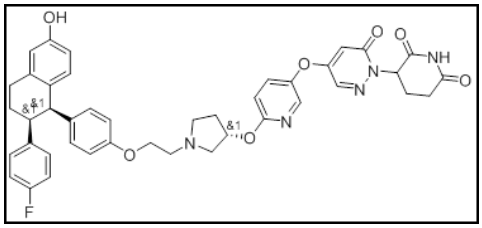
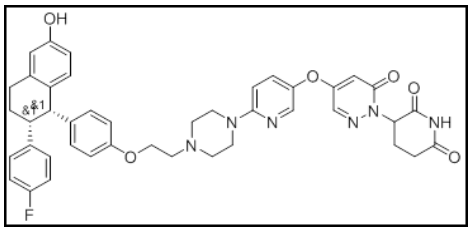
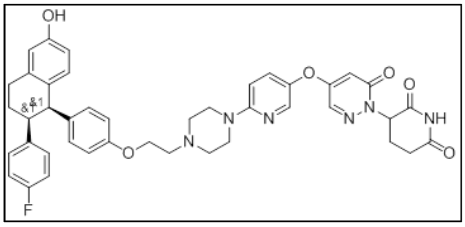
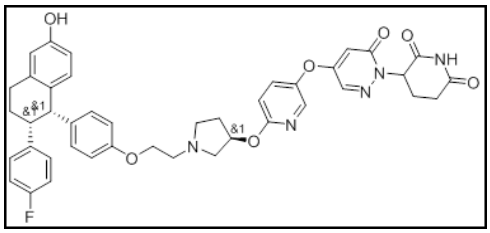
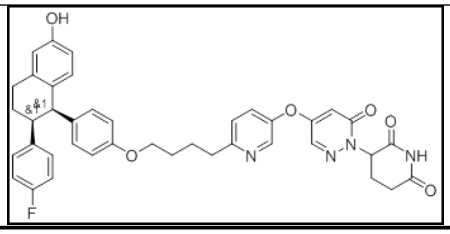
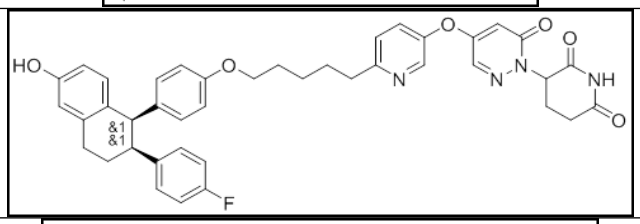
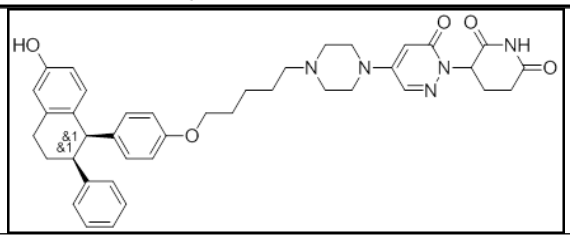
PROTAC-49		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(metil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 48
PROTAC-50		rac-5-(3-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil) piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Descrito en detalles
PROTAC-51		rac-5- (4-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi) -2,2,4,4-tetrametilciclobutil) carbamoil) piridin-2-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il) picolinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 50
PROTAC-52		rac-5-(4-(2-(1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil) piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-53		rac-5-(4-((1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil) piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Descrito en detalles
PROTAC-54		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-55		rac-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil) fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53

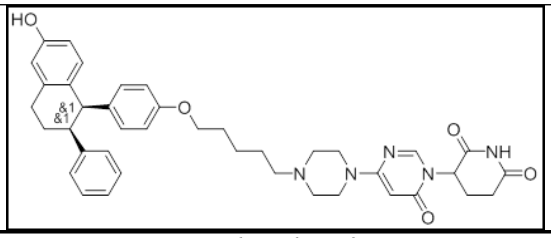
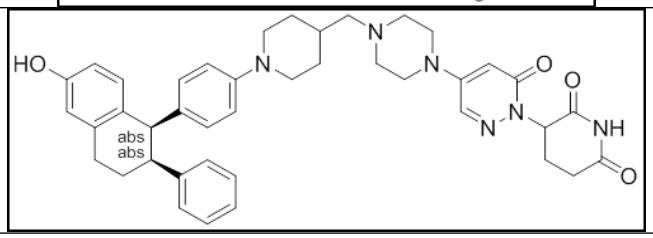
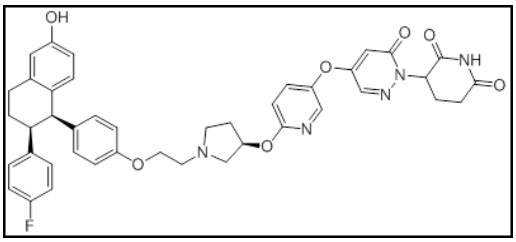
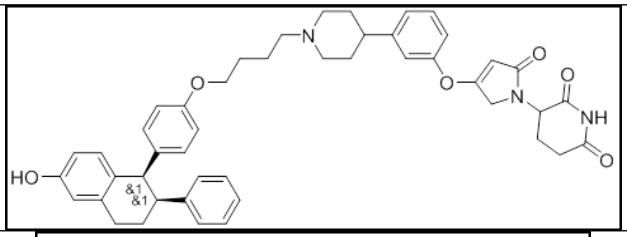
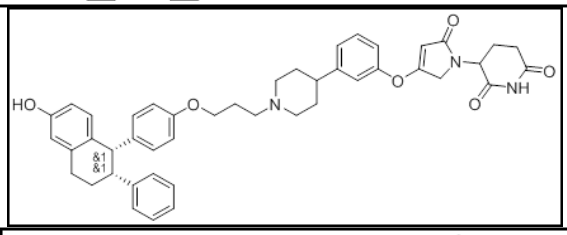
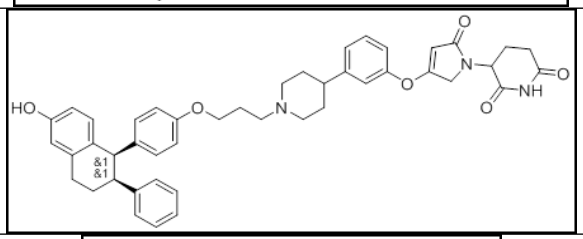
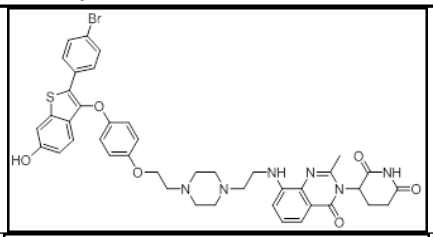
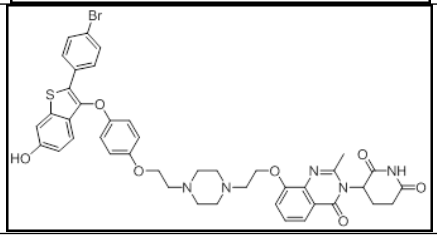
PROTAC-56		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-57		ácido 5-(4-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)carbamoil)piridazin-3-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-4-fluorobenzóico	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-58		ácido 4-(4-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)carbamoil)piridazin-3-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-5-fluorobenzóico	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-59		N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53
PROTAC-60		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 29
PROTAC-61		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-62		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 61

PROTAC-63		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 61
PROTAC-66		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 43, mediante el uso de 3-aminopirrolidina-2,5-diona como material de partida
PROTAC-67		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 70
PROTAC-68		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 70
PROTAC-69		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 70
PROTAC-70		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito en detalles

PROTAC-75		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 53 y 112
PROTAC-76		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propil)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 61 y 112
PROTAC-77		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((E)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)prop-1-en-1-il)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 61 y 112
PROTAC-78		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)butil)benzamida	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 61 y 112
PROTAC-79		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-80		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito en detalles
PROTAC-81		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito en detalles

PROTAC-82		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito en detalles
PROTAC-1		rac-(R)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(3-(3-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)propoxi)propil)acetamida	Descrito en detalles
PROTAC-89		rac-3-(4-(4-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Descrito de detalles; ver además Esquema 2-30, 3-58
PROTAC-90		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-91		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-92		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-2-metoxibenzamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-93		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10

PROTAC-94		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-95		rac-3-(4-((6-(4-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-41, 3-10
PROTAC-96		rac-3-(4-((6-(4-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-41, 3-10
PROTAC-97		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-98		rac-3-(4-((6-(4-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-56
PROTAC-99		rac-3-(4-((6-(5-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-56
PROTAC-100		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-31, 3-10

PROTAC-101		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-46, 3-10
PROTAC-102		3-(4-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito de detalles; ver además Esquema 2-31, 3-58
PROTAC-103		3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-104		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 106
PROTAC-105		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 106
PROTAC-106		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Descrito en detalles
PROTAC-107		3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito en detalles
PROTAC-108		3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito en detalles

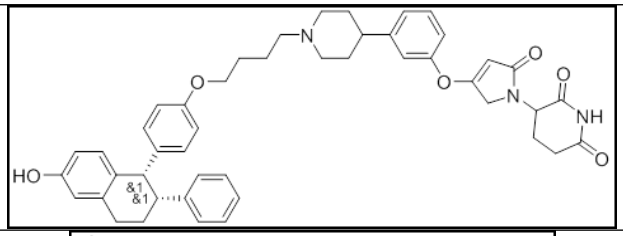
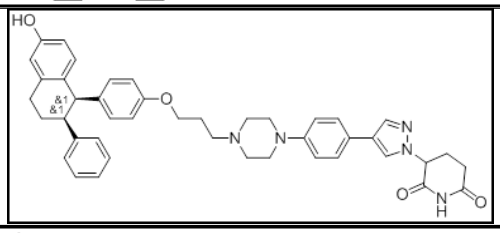
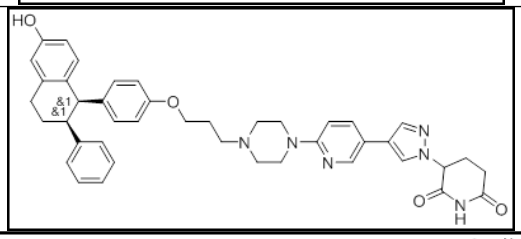
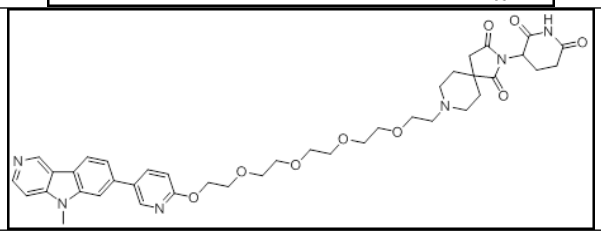
PROTAC-109		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Siguiendo la ruta descrita para PROTAC 106
PROTAC-110		rac-3-(4-(4-(4-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-72
PROTAC-111		rac-3-(4-(6-(4-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il)piperidin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-72
PROTAC-112		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona	Síntesis descrita en detalle

Tabla 3. Características de los PROTAC de receptores de andrógenos ilustrativos

PROTAC-#	**AR DC50 (nM)***	**AR Dmax %****	MS señal 1 m/e+ $[M+H]^+$	**NMR**
PROTAC-27	B	B	785.06	^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.77-1.81 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.33 (2H, t, *J* = 6.8),2.44 (5H, s), 2.75-2.83 (1H, m), 3.59 (1H, s), 4.03 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 6.8), 4.30 (1H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 6.86 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz,), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz,), 8.01 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.33(1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.62(1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.89(1H, d, *J* = 6.8 Hz), 10.87(1H, brs).
PROTAC-28	D	C	825.36	
PROTAC-29	A	B	773.33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.39-1.44 (2H, m), 1.49-1.62 (4H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.56 (4H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 4.00-4.04 (3H, m), 4.14 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 6.66 (1 H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, brs), 8.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz),

PROTAC-30	D	C	823.34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.59-1.62 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.70-2.79 (5H, m), 2.86-2.96 (6H, m), 3.15 (1H, dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz), 3.88 (4H, s), 4.05 (1H, s), 4.13-4.20 (3H, m), 4.82 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz), 6.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (1 H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.57 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).
PROTAC-33	B	B	846.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.55 (4H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 2.34-2.40 (3H, m), 2.45 (4H, s), 2.54-2.92 (3H, m), 3.59 (4H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.20-4.25 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.23-5.28 (0.5H, m), 5.98 (0.5H, t, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.90-8.02 (3H, m), 8.62 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.19 (1H, t, *J* = 9.6 Hz).
PROTAC-39	D	0C	755.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.67-2.82 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 4.15 (s, 1H), 4.29-4.39 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.10-7.34 (m, 4H), 7.47-7.75 (m, 4H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).
PROTAC-40	D	C	799.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 2.68-2.73 (m, 6H), 3.61 (br, 4H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.87-.89 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.33-4.34 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.75 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).
PROTAC-41	D	C	811.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 6H), 3.59 (br, 4H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.64 (br, 1H).
PROTAC-42	0C	C	817.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.60 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 4.06(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 4.30 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89-7.98 (4H, m), 8.63 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).
PROTAC-43	D	C	802.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.41 Hz, 3H), 7.56 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (d, *J* =1.96 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.05, 8.71 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.35, 8.80 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* =9.78 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.52 Hz, 2H), 3.45 (br. s., 4H), 2.79 (t, *J* = 11.74 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 6.46 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.15 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)
PROTAC-44	D	C	802.57	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.76 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.96, 6.65 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.05, 8.71 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 6.85 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 - 3.91 (m, 2H), 3.40 - 3.50 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 11.44 Hz, 2H), 2.55 -

				2.66 (m, 4H), 2.30 (d, *J* = 7.04 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.91 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-45	D	C	818.56	
PROTAC-46	D	C	823.96	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.61-6.59 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11-6.09 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.15- 4.13 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 10H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 7H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);
PROTAC-47	B	C	791.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.58-1.66 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.56-2.58 (4H, m), 3.67-3.70 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.09-4.15 (3H, m), 5.93 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 8.05-8.07 (2H, m), 8.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, *J* = 2.4 Hz).
PROTAC-48	D	C	812.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.10-1.13 (9H, m), 1.21 (6H, s), 1.44-1.53 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.42-2.45 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.29-3.34 (3H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.00-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 10.78 (1H, s).
PROTAC-49	D	C	798.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.21-1.26 (8H, m), 1.45-1.53 (4H, m), 1.74-1.76 (2H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.33-2.44 (7H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.58-3.59 (4H, m), 4.01-4.07 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.87 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 10.89 (1H, s).
PROTAC-50	A	B	757.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.94-2.01 (3H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.49-2.50 (6H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.99 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.61 (4H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.31 (1H, s), 4.74-4.80 (1H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 10.87 (1H, s).
PROTAC-51	A	C	771.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.37-2.41 (2H, m), 2.46-2.50 (5H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.60 (4H, s), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.18 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.74-4.79 (1H, m), 6.87 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.88 (1H, s).

PROTAC-52	A	B	810.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.42-1.43 (2H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.33-2.40 (3H, m), 2.45-2.49 (5H, m), 2.51-2.55 (5H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.30 (1H, s), 4.41 (2H, d, J = 13.2 Hz), 4.72-4.76 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85-7.94 (3 H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.86 (1H, s).
PROTAC-53	A	A	796.59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76-0.81 (1H, m), 1.15-1.21 (16H, m), 1.80-2.23 (5H, m), 2.53-2.59 (4H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.29 (3H, brs), 3.97 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.69-4.75 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).
PROTAC-54	B	B	797.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07-1.23 (14H, m), 1.84-2.03 (4H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.51-2.60 (5H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.36 (4H, s), 4.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.46-4.52 (3H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.85 (1H, s).
PROTAC-55	A	B	795.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.15-1.22 (8H, m), 1.80-1.83 (3H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.50-2.51 (5H, m), 2.76-2.82 (3H, m), 3.36 (4H, s), 3.86 (2H, d, J = 12.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 4.71-4.78 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86-7.92 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.85 (1H, s).
PROTAC-56	B	B	797.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.83-1.86 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.48-2.51 (6H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 2.99-3.05 (3H, m), 3.35 (4H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.43 (1H, s), 4.47-4.50 (2H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.80-7.91 (3H, m), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.85 (1H, s).
PROTAC-57	B	A	830.53	
PROTAC-58	0C	B	830.53	
PROTAC-59	A	A	768.53	
PROTAC-60	D	C	731.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.92-2.08 (3H, m), 2.41-2.50 (7H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.83-2.91 (1H, m), 3.61 (4H, s), 4.05-4.13 (3H, m), 4.30 (1H, s), 5.65 (1H, dd, J = 12.4, 5.2 Hz), 6.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.03 (1H, s).

PROTAC-61	A	B	729.53	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (7H, s), 1.21 (7H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 2.13-2.16 (1H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 2.77-2.84 (3H, m), 3.25-3.28 (4H, m), 3.99 (1H, s), 4.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.63-5.68 (1H, m), 5.82 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.91 (1H, brs), 7.96 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 8.83 (1H, d, *J* = 1.6 Hz).
PROTAC-62	A	B	769.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.78-1.81 (3H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.44 (6H, brs), 2.75-2.81 (3H, m), 3.35 (6H, brs), 3.85 (2H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.57-5.61 (1H, m), 5.87 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 10.98 (1H, s).
PROTAC-63	A	A	783.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22-1.26 (8H, m), 1.39-1.44 (3H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.98-2.00 (1H, m), 2.33-2.45 (8H, m), 2.72-2.85 (3H, m), 3.32-3.34 (4H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.32 (1H, s), 5.58-5.61 (1H, m), 5.85-5.86 (1H, m), 6.95 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 10.97 (1H, s).
PROTAC-66	D	C	806.57	
PROTAC-67	B	C	837.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.33-2.41 (3H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.22-3.28 (4H, m), 3.30-3.36 (7H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.33 (1H, s), 5.21-5.25 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.45 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.1 (1H, s).
PROTAC-68	A	A	848.62	^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO): δ 1.13 (s, 6H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.76-1.83 (m, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 4H), 2.50-2.56 (m, 3H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.19-5.24 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H),.
PROTAC-69	A	B	837.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.59 (4H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.31-2.38 (3H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 3.30 (3H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 4.02-4.08 (3H, m), 4.32 (1H, s), 5.18-5.22 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.75 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.03 (1H, s).
PROTAC-70	A	A	848.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (7H, brs), 1.21 (8H, brs), 1.79-1.82 (3H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.20-2.22 (2H, m), 2.41-2.45 (3H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.76-2.87 (3H, m), 3.26-3.27 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.84-3.87 (2H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.32 (1H, s), 5.18 (1H, dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz), 6.94-7.05 (5H, m), 7.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s).

PROTAC-75	D	6C	757.55	
PROTAC-76	D	C	702.5	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7.74 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.48, 12.72 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.93 Hz, 2H), 2.66 - 2.82 (m, 6H), 2.61 (dd, *J* = 4.40, 13.40 Hz, 1H), 2.41 - 2.48 (m, 2H), 2.14 - 2.24 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 3H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 12.91 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-77	D	C	700.48	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.85 Hz, 1H), 6.40 - 6.50 (m, 1H), 4.97 (dd, *J* = 5.58, 12.62 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.26 Hz, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 2.56 - 2.86 (m, 6H), 2.52 (br. s., 1H), 2.09 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 13.50 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)
PROTAC-78	D	C	716.52	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7.74 (dd, *J* = 8.51, 11.25 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.35, 8.80 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.48, 12.72 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.99 (d, *J* = 11.54 Hz, 2H), 2.67 - 2.86 (m, 6H), 2.61 (dd, *J* = 4.21, 13.21 Hz, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 11.25 Hz, 2H), 1.97 - 2.12 (m, 3H), 1.65 - 1.75 (m, 4H), 1.55 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)
PROTAC-79	B	C	791.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.49-1.57 (4H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.67-2.68 (1H, m), 3.58-3.60 (4H, m), 4.05(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.30 (1H, s), 5.76(1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86(1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.50-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.90-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.31 (1H, s).
PROTAC-80	D	C	816.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (6H, s), 1.21 (6H, s), 1.50-1.57 (4H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.33-2.37 (2H, m), 2.45-2.50 (4H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.30 (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.96 (1H, s), 12.28 (1H, brs).
PROTAC-81	A	A	832.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88(s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.50-7.47 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.94(m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 7H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.40-1.16 (m, 9H), 1.16-1.09 (m, 6H);
PROTAC-82	A	A	818.59	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 - 10.90 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.58 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 3H), 3.87 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m,

				1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.55 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)

*DC50 (nM) e IC50 (nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

** Dmax (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabla 4. Característica de PROTAC BDR4 ilustrativo

PROTAC-#	**IC_{50} Myc (nM)***	**I_{Max} Myc (%)****	**MS señal 1 m/e+ $[M+H]^+$**	**NMR**
PROTAC-1	>1D	40C	753.35	

*DC50 (nM) e IC50 (nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

** Dmax (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabla 5. Características de los PROTAC del receptor de estrógeno ilustrativo

PROTAC-#*	**Acoplamiento del ER diana IC_{50} (nM)***	**Degradación de ER DC_{50} (nM)*+**	**Degradación de ER D_{max} (%) ****	**MS señal 1 m/e+ $[M+H]^+$**	**NMR**
PROTAC-89	B	B	8A	750.6	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.49 - 3.48 (m, 1H),

					3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04 - 2.79 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.47 (b s, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).
PROTAC-90	B	B	A	715.58	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.13 - 4.56 (m, 1H), 4.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 7H), 3.05 - 2.70 (m, 9H), 2.55 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H)
PROTAC-91	B	B	A	702.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.55 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 1.77 - 1.58 (m, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 2H)
PROTAC-92		D	C	759.62	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.69 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.54 - 6.42 (m, 5H), 6.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.06 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 5H), 3.23 - 3.04 (m, 6H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.50 (s, 5H), 2.31 (d, J=1.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.07 (br s, 1H), 0.97 (t, J=6.8 Hz, 2H)
PROTAC-93	C		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.06 (s, 1H), 10.93 - 10.63 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 4H), 6.50-6.48 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.45 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 3.74 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.33 - 1.90 (m, 4H), 1.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H).
PROTAC-94	A		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.28 - 10.91 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.69-

					6.57 (m, 1H), 5.61 - 5.45 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 3.45 - 3.27 (m, 3H), 3.07 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.28 - 1.94 (m, 4H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H).
PROTAC-95	D		C	745.52	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.19 (br s,1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=2.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.67 (br dd, J=5.2, 12.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (br s, 3H), 3.33 (br dd, J=3.2, 12.7 Hz, 1H), 3.17 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 4H) , 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H).
PROTAC-96	A		C	745.52	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.19 (br s,1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=2.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.67 (br dd, J=5.2, 12.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (br s, 3H), 3.33 (br dd, J=3.2, 12.7 Hz, 1H), 3.17 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 4H) , 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H).
PROTAC-97	C		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.06 (s, 1H), 10.95 - 10.67 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.8, 8.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.60 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=5.0, 12.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.5 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.71 - 1.69 (m, 1H)
PROTAC-98	B		C	689.47	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 4.6, 12.0 Hz, 1H), 4.16 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.86 (br t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.82 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.06 (br d, J = 5.6 Hz,

					2H), 1.80 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70 (br d, J = 6.4 Hz, 3H)
PROTAC-99	C		C	703.49	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 - 8.38 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.27 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.69 (br dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.82 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 5H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)
PROTAC-100	B	B	B	676.54	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 4H), 6.28 - 6.22 (m, 2H), 5.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.77 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 5H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.31 (m, 4H)
PROTAC-101	B	B	B	676.54	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1 H) 9.13 (br s, 1 H) 8.22 (d, J=3.51 Hz, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 3 H) 6.83 (br d, J=6.53 Hz, 2 H) 6.65 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.46 - 6.57 (m, 3 H) 6.26 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 6.16 (s, 1 H) 5.87 - 5.94 (m, 1 H) 4.18 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 3.81 (br t, J=6.40 Hz, 2 H) 3.56 (br s, 3 H) 3.30 (br s, 1 H) 2.76 - 3.03 (m, 3 H) 2.56 - 2.58 (m, 1 H) 2.58 (br d, J=17.69 Hz, 1 H) 2.35 - 2.41 (m, 1 H) 2.29 (br t, J=7.03 Hz, 4 H) 1.99 - 2.21 (m, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 3 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.38 (br d, J=7.15 Hz, 2 H)
PROTAC-102	B	B	A	687.55	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.42 (d, J=4.8 Hz, 5H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J=14.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 2H)
PROTAC-103	A		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.33 - 10.84 (m, 2H), 8.20 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=2.9, 8.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, *J*=5.7, 8.3 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 4H), 6.49 (dd, *J*=2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.72 - 5.62 (m,

					1H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.21 (m, 4H), 3.06 - 2.80 (m, 3H), 2.61 (d, *J*=3.2 Hz, 3H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.69 (d, *J*=7.7 Hz, 1H)
PROTAC-104	6B	D	C	740.58	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.41 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 6H), 6.83 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.85 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.84 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (d, *J*=8.0 Hz, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 4H), 2.15 - 1.86 (m, 4H), 1.80 - 1.53 (m, 9H)
PROTAC-105	B	D	C	726.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.93 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 6H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 2H), 4.20 - 3.99 (m, 3H), 3.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 5H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.28 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.60 (m, 11H)
PROTAC-106	A	B	C	726.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 (s, 1H), 9.48 - 8.87 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 6H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.18 - 3.97 (m, 3H), 3.84 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 5H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.58 (m, 11H)
PROTAC-107	C	D	C	837.14	*1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ:* 11.01 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.92 (q, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.85 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 14H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)
PROTAC-108	B	D	C	838.12	*1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ:* 11.06 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.84 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 10H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 5H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)
PROTAC-109	D	D	C	740.58	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ : 10.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 6H), 6.80 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.64 - 6.55 (m, 2H), 6.53 - 6.43 (m, 3H), 6.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.91 - 4.80

					(m, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.25 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 5H), 2.55 - 2.50 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.75 - 1.51 (m, 8H)
PROTAC-110	A	A	B	696.54	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.83 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.35 (dd, J=5.1, 11.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.87 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 4H), 3.13 (br s, 4H), 3.04 - 2.76 (m, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H)
PROTAC-111	A		C	697.54	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.08 (br s, 1H), 9.40 - 8.74 (m, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 5.37 (br dd, J=5.0, 11.9 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.87 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 4H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 3.00 - 2.74 (m, 5H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (br d, J=7.2 Hz, 1H)

[+]Se evaluaron los PROTACS 93-97, 103, 107, y 108 ilustrativos en células MCF7 con una incubación de 3 días; Los PROTAC ilustrativos 89-91, 98-102, 110 y 111 se evaluaron en células MCF7 con una incubación de 5 días; y los PROTAC ilustrativos 92, 104-106, y 109 se evaluaron en T47D con una incubación de 5 días.

*DC50 (nM) e IC50 (nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

** Dmax (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabla 6. Características de un PROTAC Tau ilustrativo

PROTAC-#	Degradación de Tau % DMax**	MS señal 1 m/e+ $[M+H]^+$	NMR
PROTAC-112	C	757.57	HNMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.03 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 7H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.67 - 2.66 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.03 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 2H).

** Dmax (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

[01379] 5. Aplicabilidad industrial

[01380] A través de la tecnología PROTAC se describe una molécula bifuncional novedosa, que contiene un BRD4 o una porción de reclutamiento del receptor de andrógenos y una porción de reclutamiento de la Ligasa E3 Cereblon. Las moléculas bifuncionales de la presente descripción degradan activamente BRD4, lo que conduce a una supresión significativa y persistente de la transducción de señales de MYC y una supresión robusta de la proliferación celular y la inducción de apoptosis. La degradación de proteínas mediada por PROTAC proporciona una estrategia promisoria dirigida a las proteínas patológicas "no modificadas por fármacos" mediante enfoques tradicionales.

[01381] 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.

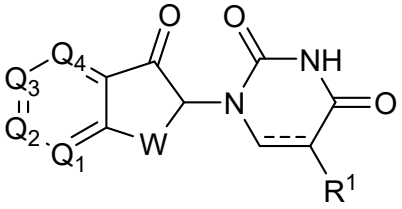
[01382] Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la invención descritas en la presente descripción. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones. Se entiende que los ejemplos detallados y las modalidades descritas en la presente descripción se dan a manera de ejemplo solo con fines ilustrativos, y de ninguna manera se consideran limitantes de la invención. 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 invención descritas en la presente descripción. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones.

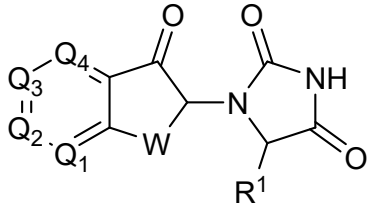
REIVINDICACIONES

Lo Que Se Reivindica Es:

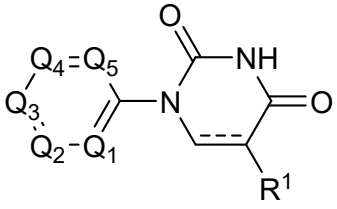
1. Un compuesto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que tiene una estructura química seleccionada de:



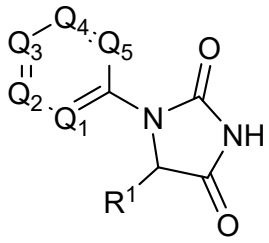
(a)



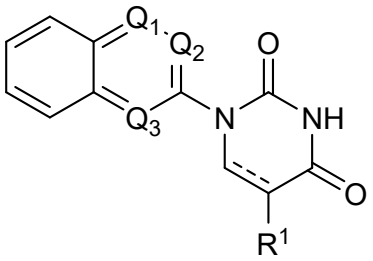
(b)



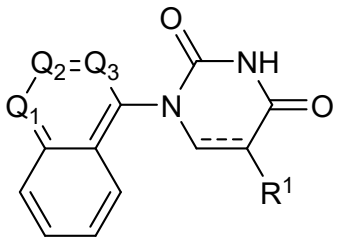
(c)



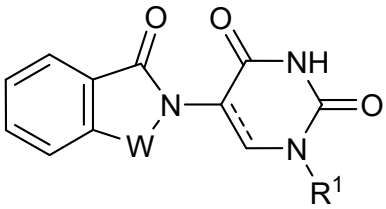
(d)



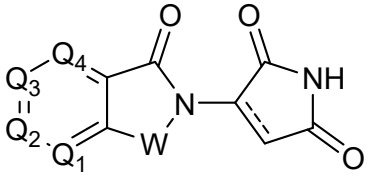
(e)



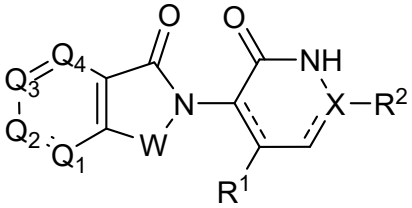
(f)



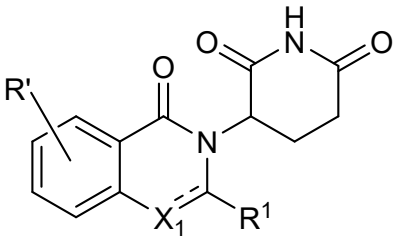
(g)



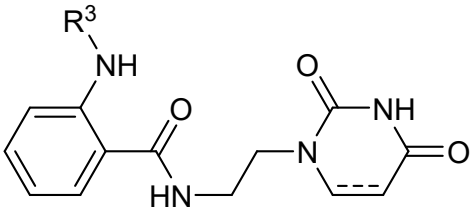
(h)



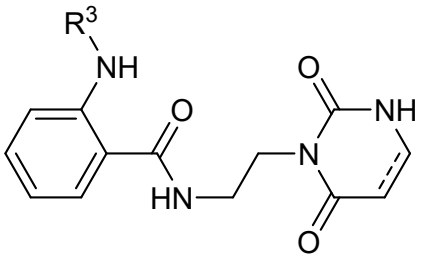
(i)



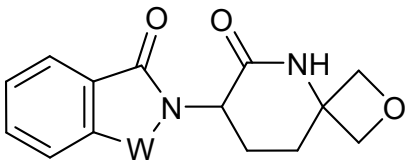
(j)



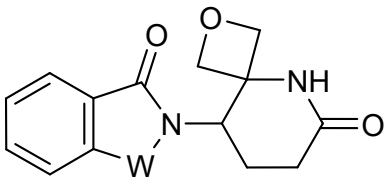
(k)



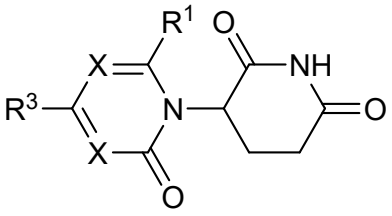
(l)



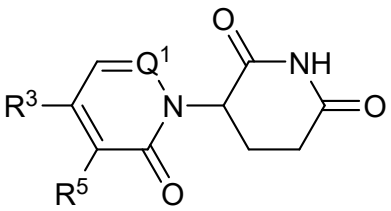
(m)



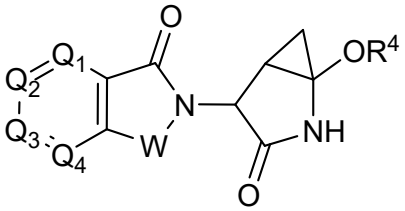
(n)



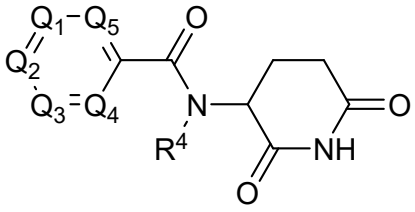
(o)



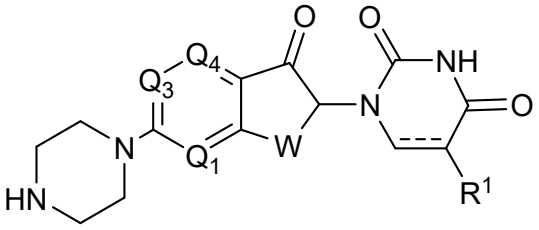
(p)



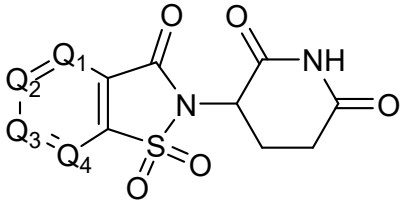
(q)



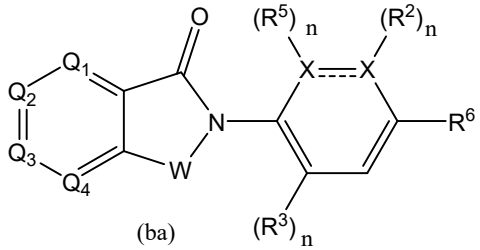
(r)



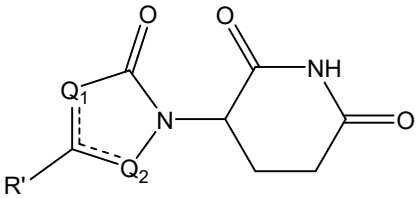
(s)



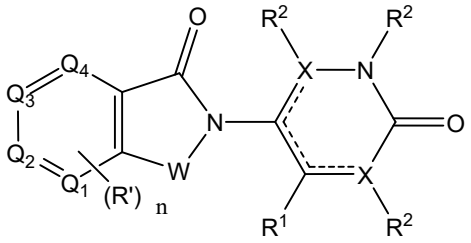
(t)



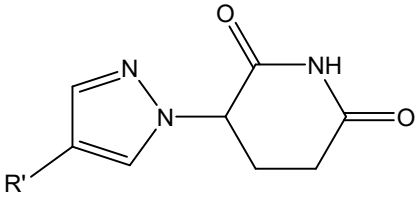
(ba)



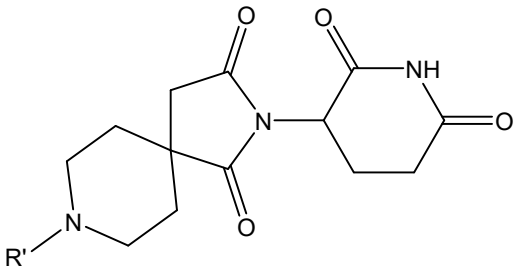
(bc)



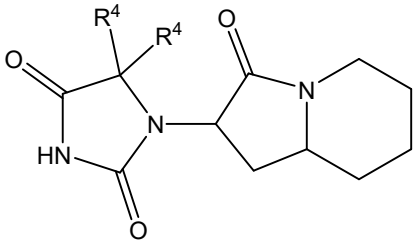
(bb)



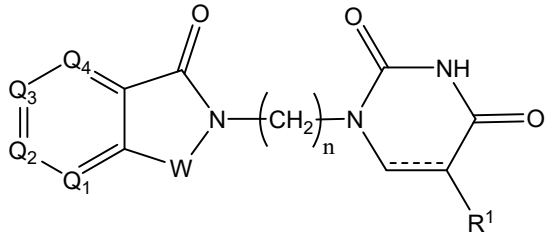
(bd)



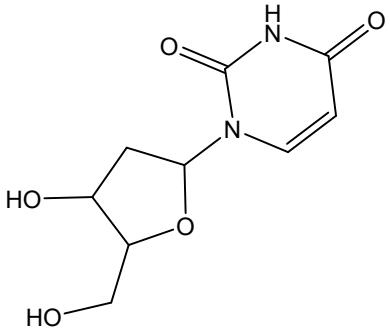
(be)



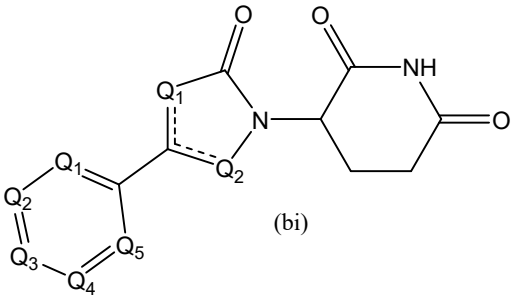
(bf)



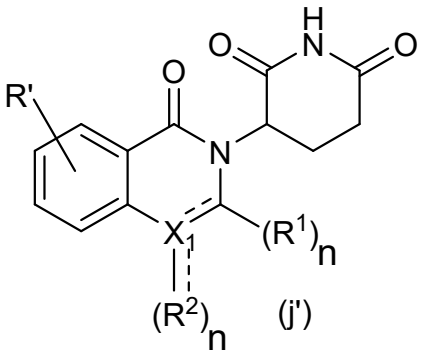
(bg)



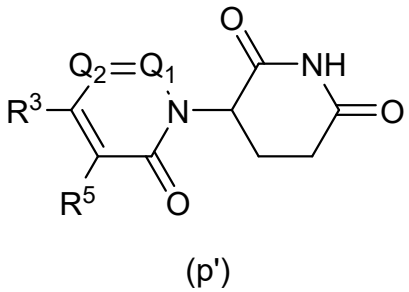
(bh)



(bi)

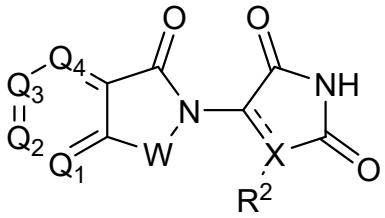


(j')



(p')

,



(h')

en donde:

W 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 representan cada uno independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, C=O;

R^2 se selecciona del grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de ausente, H, alquilo (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halógeno, C(=O)R'; CN, OH, CF_3 ;

X es C, CH, C=O, o N;

X_1 es C=O, N, CH, o CH_2;

R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4; y

⁄⁄ es un enlace simple o doble.

2. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

CLM—L—PTM,

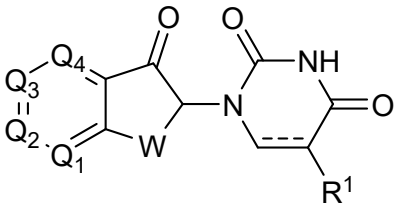
o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente,

en donde:

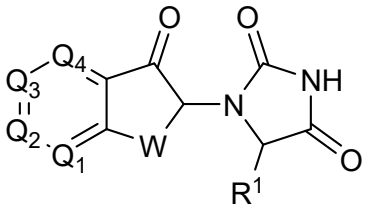
la PTM es una molécula pequeña que comprende una porción de direccionamiento a proteína;

el L es un enlace o una porción de enlace químico que une covalentemente la CLM y la PTM; y

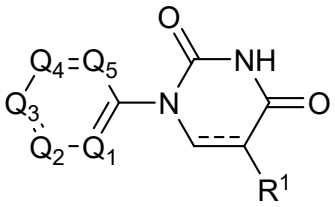
la CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitinaE3 cereblon de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 cereblon y tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



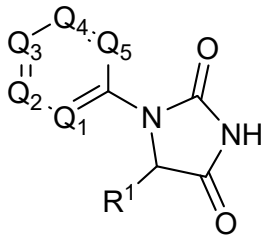
(a)



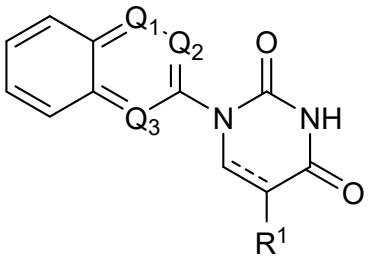
(b)



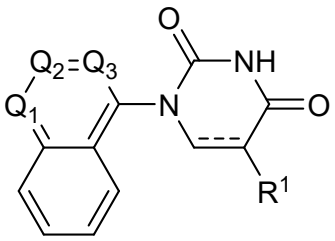
(c)



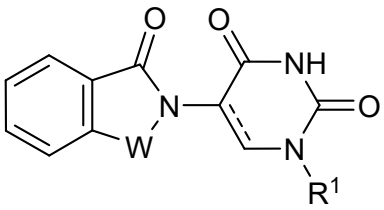
(d)



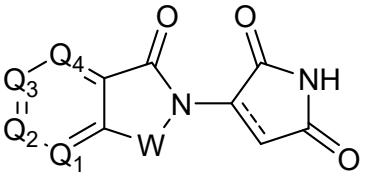
(e)



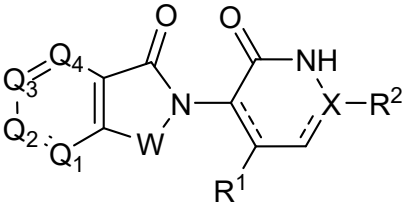
(f)



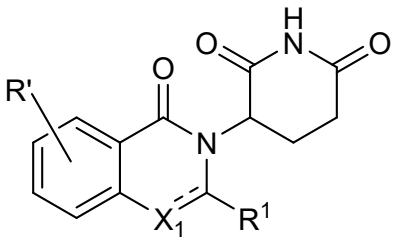
(g)



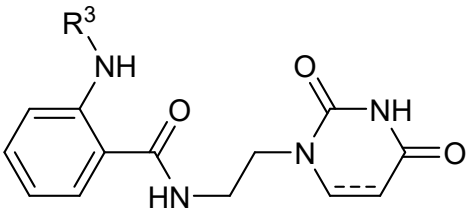
(h)



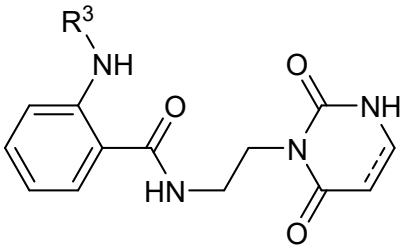
(i)



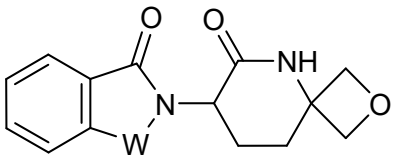
(j)



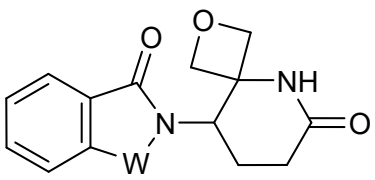
(k)



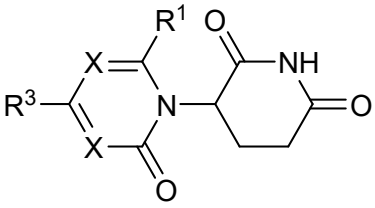
(l)



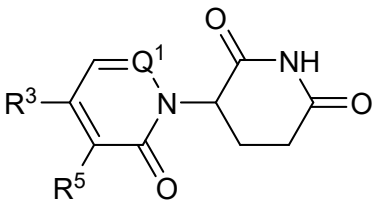
(m)



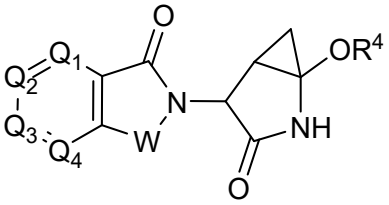
(n)



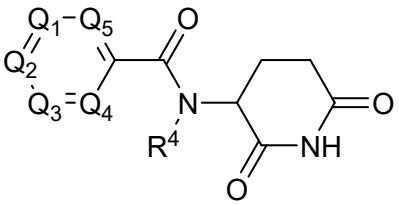
(o)



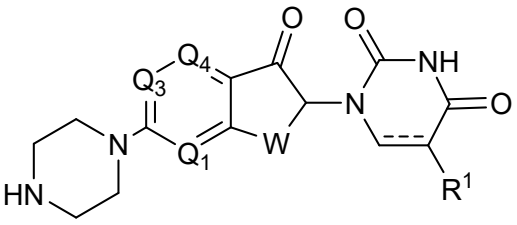
(p)



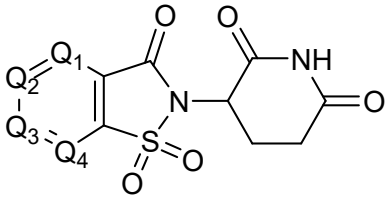
(q)



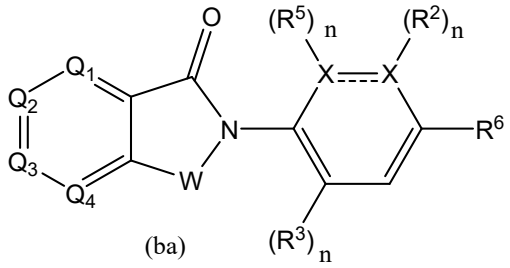
(r)



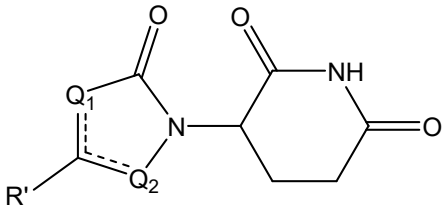
(s)



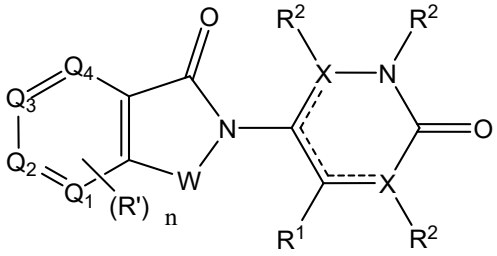
(t)



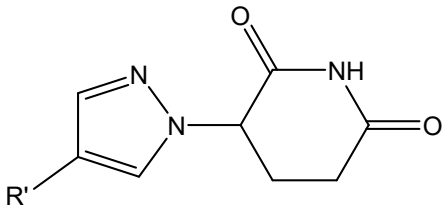
(ba)



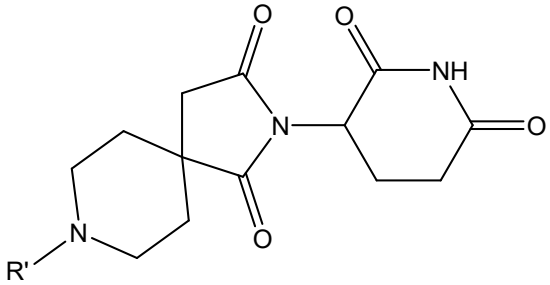
(bc)



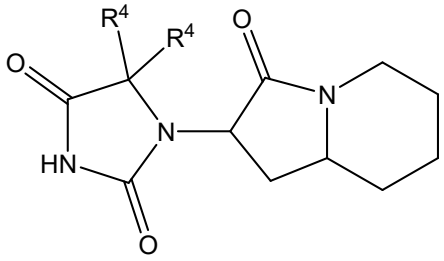
(bb)



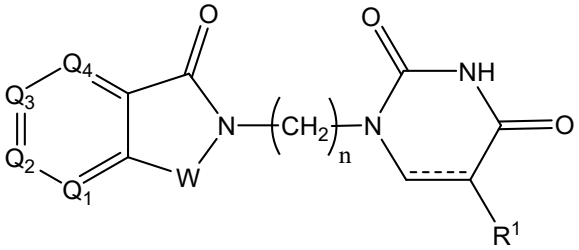
(bd)



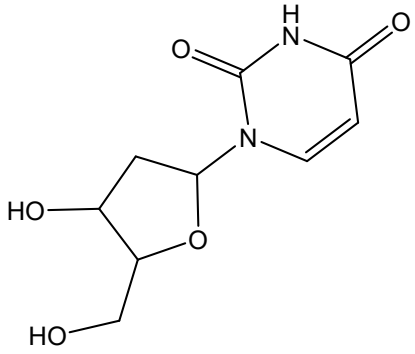
(be)



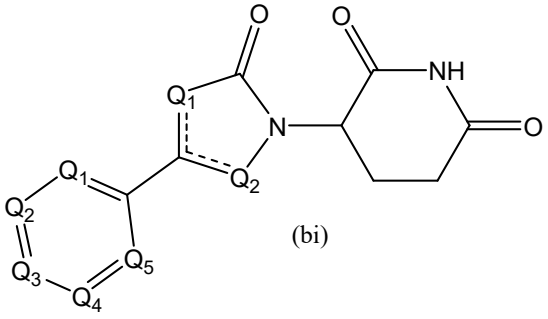
(bf)



(bg)

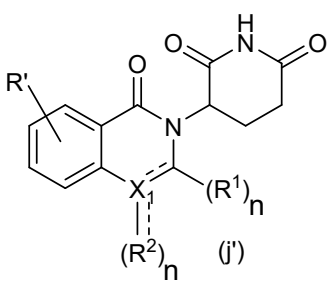


(bh)

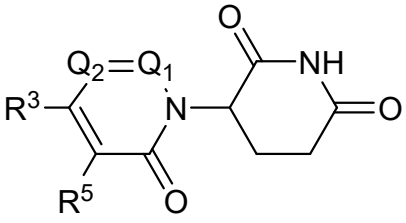


(bi)

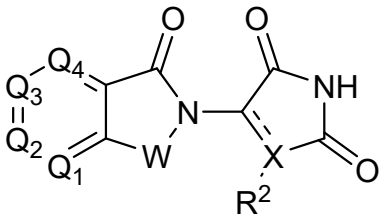
,



(j')



(p')



(h')

en donde:

W 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 representan cada uno independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, C=O;

R^2 se selecciona del grupo ausente, H, OH, CN, C1-3 alquilo, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de ausente, H, alquilo (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halógeno, C(=O)R'; CN, OH, CF_3 ;

X es C, CH, C=O, o N;

X_1 es C=O, N, CH, o CH_2;

R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (por ejemplo, C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4; y

⁄⁄ es un enlace simple o doble

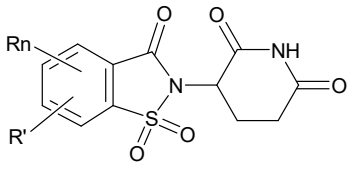
3. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 2, en donde la CLM se une a la PTM, al grupo enlazador químico (L), o una combinación de estos a través de W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Q_5.

4. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 2 o 3, en donde la PTM es una porción que se une a Brd4, Proteína Tau, Receptor de Estrógenos (ER), o Receptor de Andrógenos (AR).

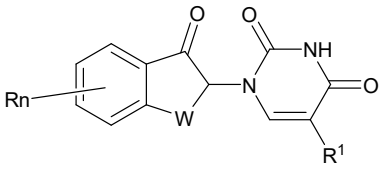
5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el compuesto comprende, además, una segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 acoplada a través de un grupo enlazador.

6. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 5, en donde la segunda porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 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 de doble minuto de ratón (MLM), e inhibidores de las proteínas de apoptosis (ILM).

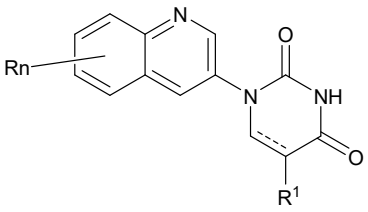
7. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde la CLM se representa por una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



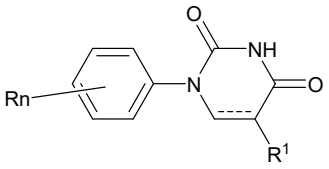
(v)



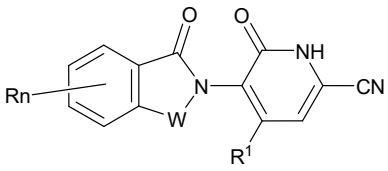
(w)



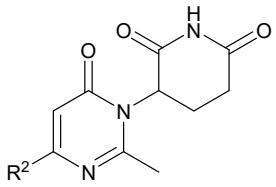
(x)



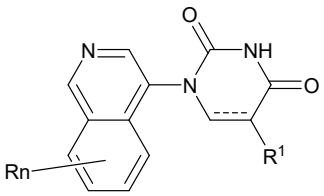
(y)



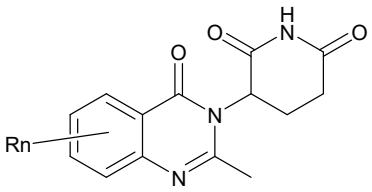
(z)



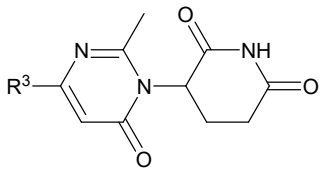
(aa)



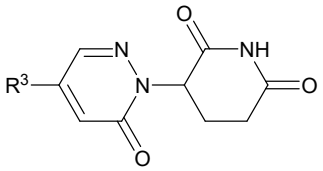
(ab)



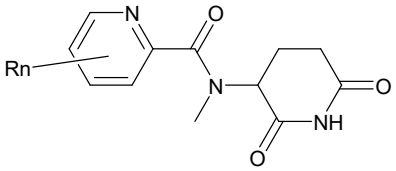
(ac)



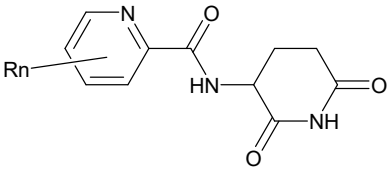
(ad)



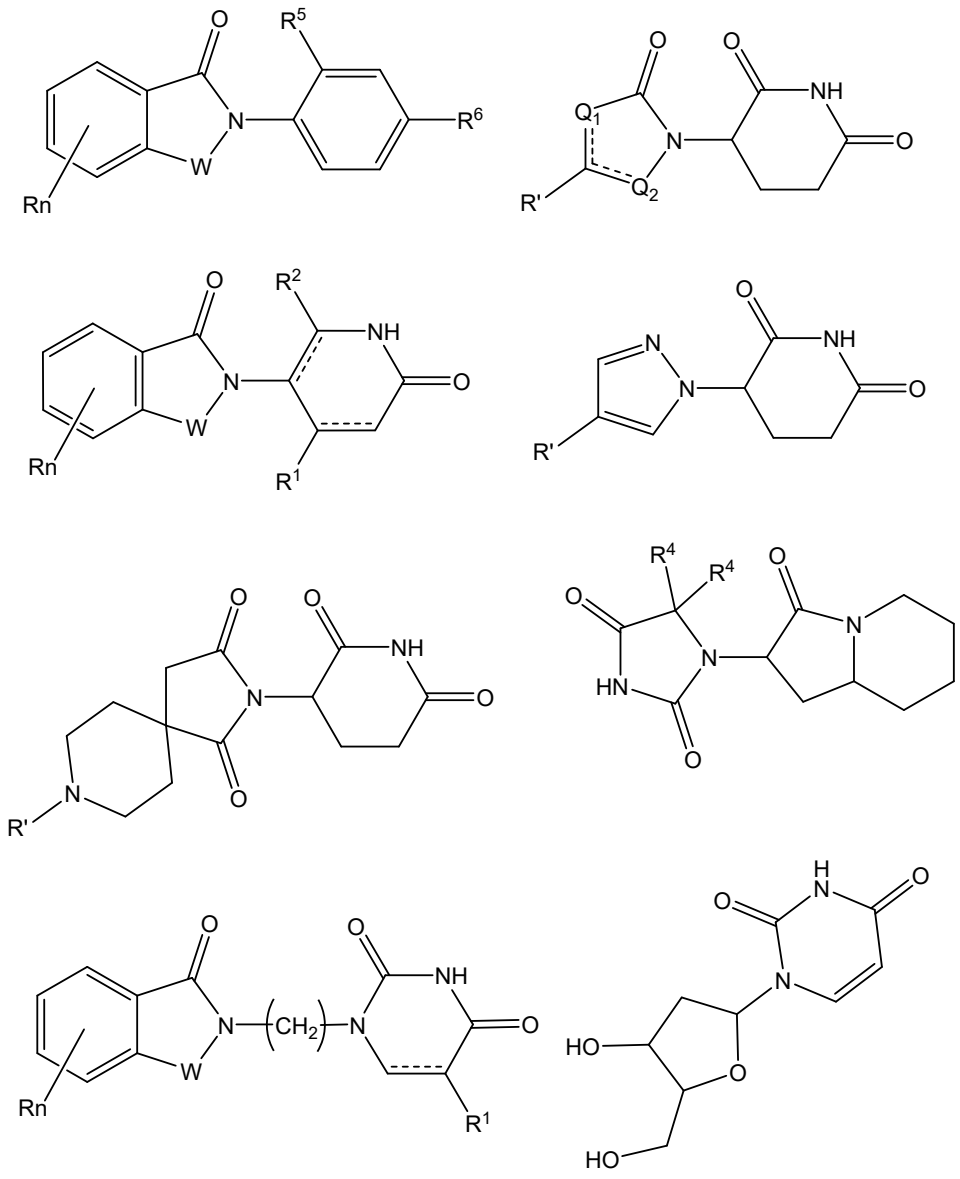
(ae)



(af)



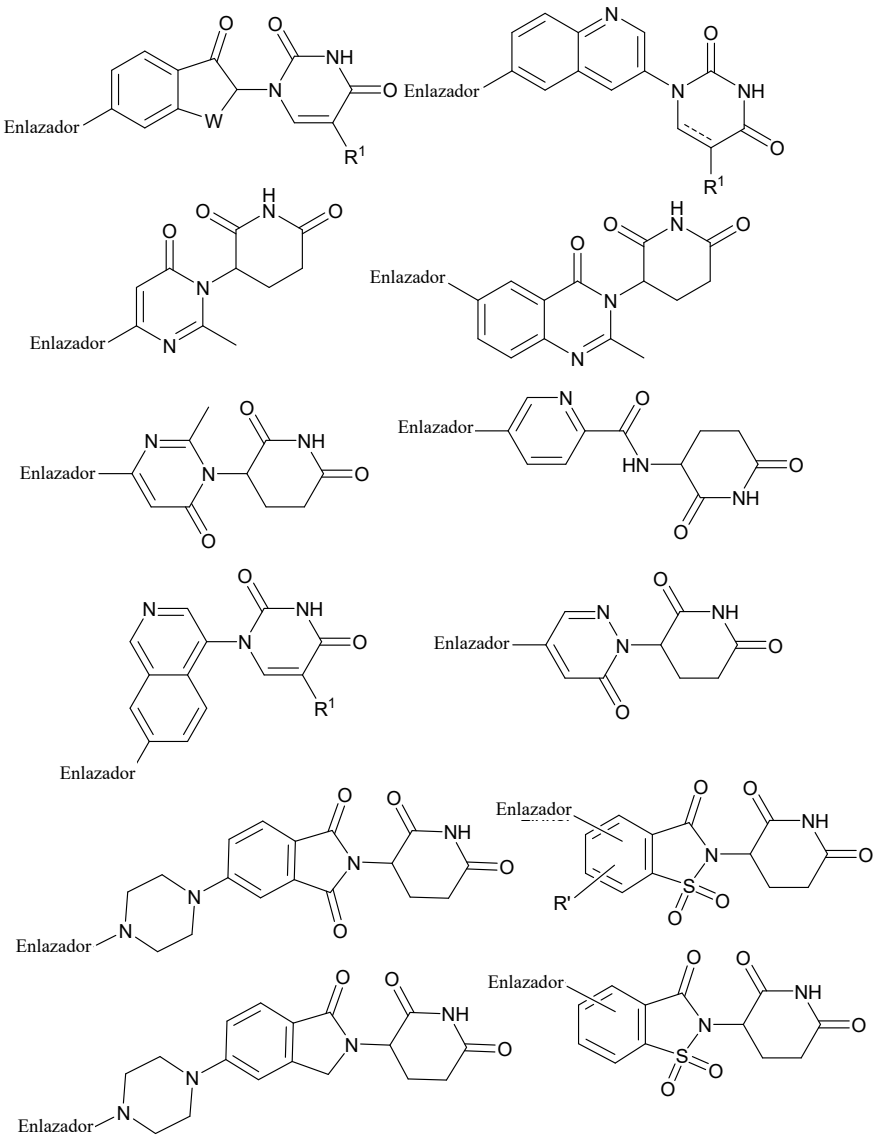
(ag)

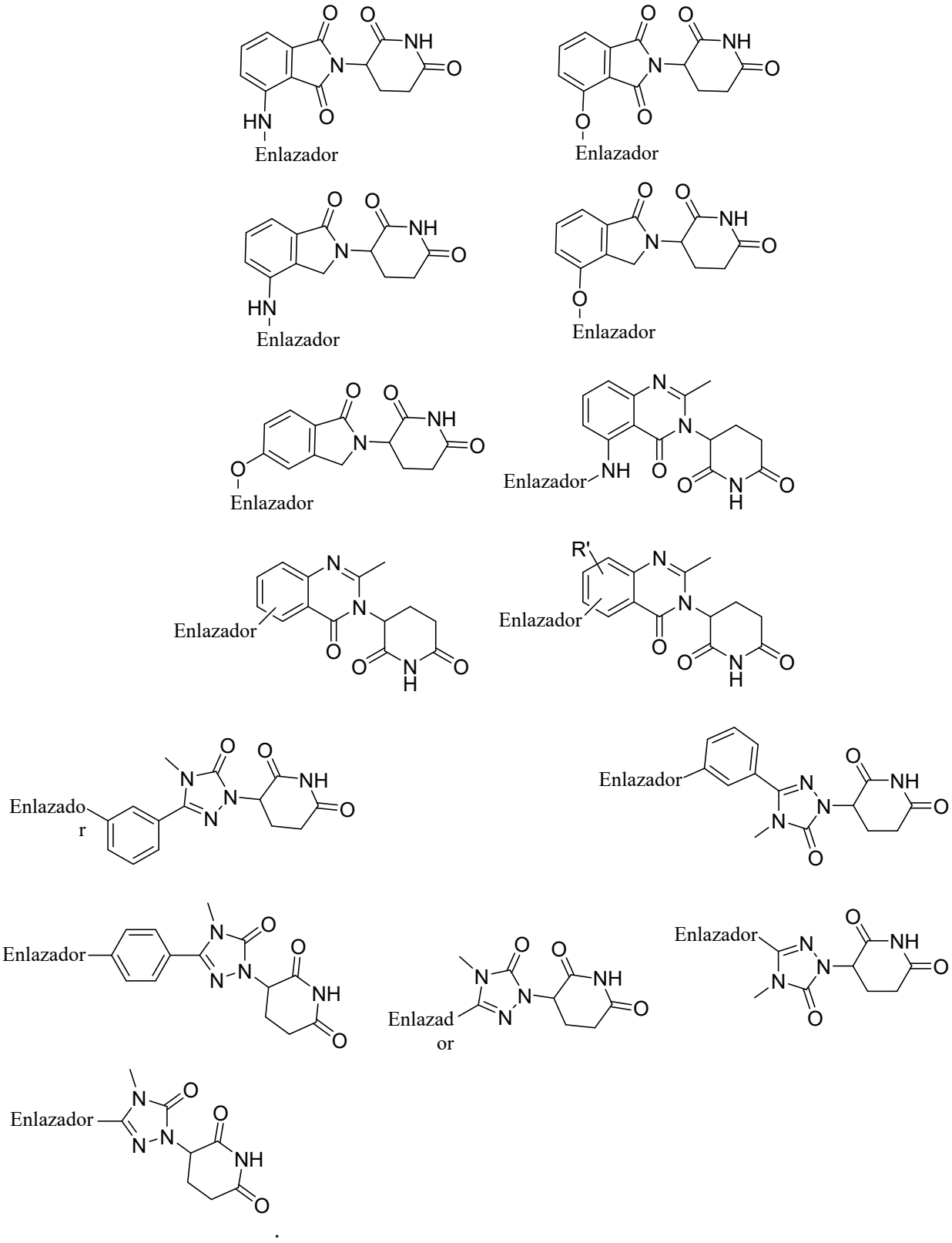


,

en donde Rn comprende un grupo funcional o un átomo.

8. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde la CLM se representa por una estructura química seleccionada por:


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



9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde 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 conecta al menos a uno de la CLM, la 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.

10. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde L se selecciona del grupo que consiste en:

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

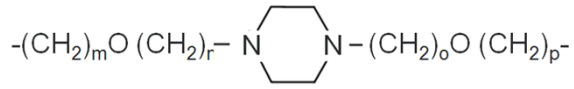
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

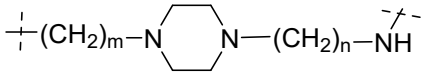
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

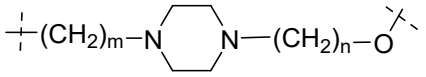
$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

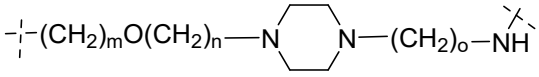
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

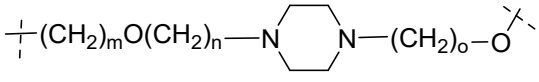
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

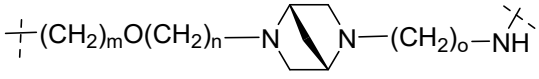

;

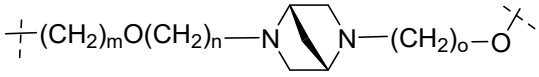

;

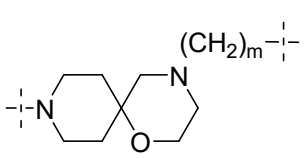

;

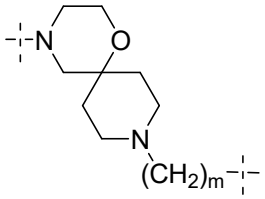

;

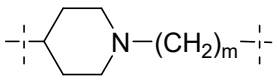

;

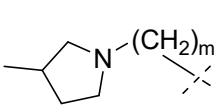

;

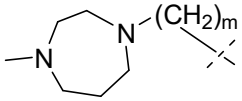

;

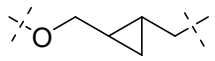

;

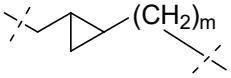

;

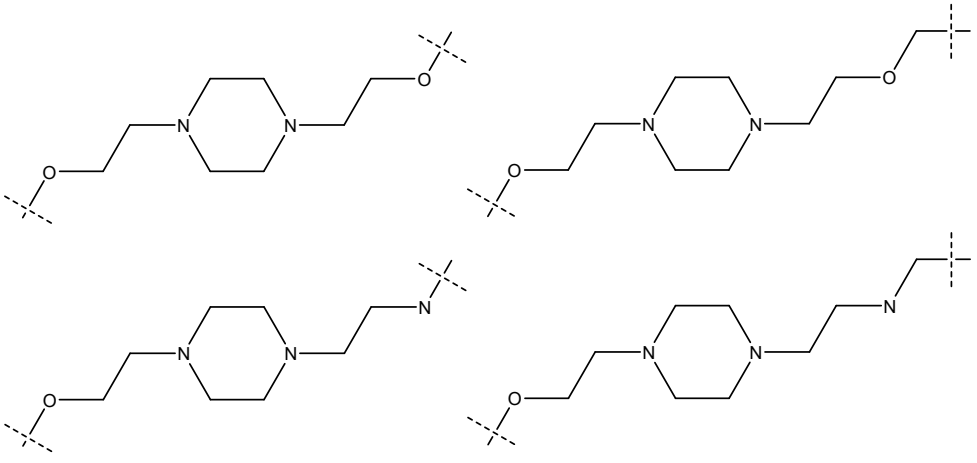

;

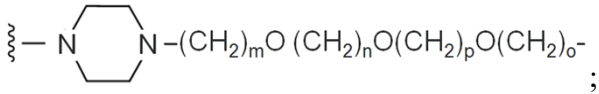

;

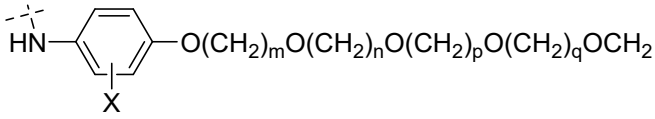


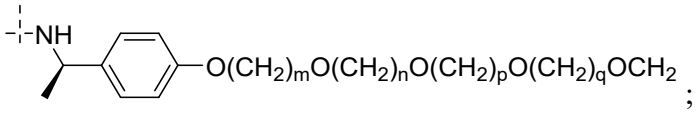

;

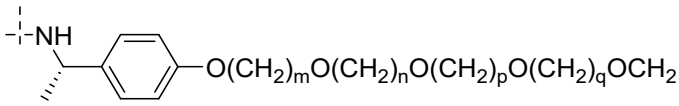

;

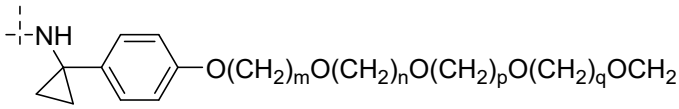

;

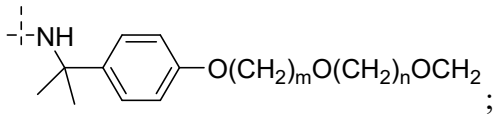

;

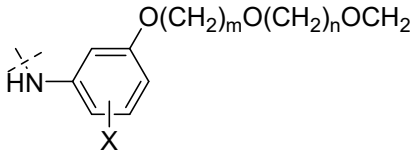

;

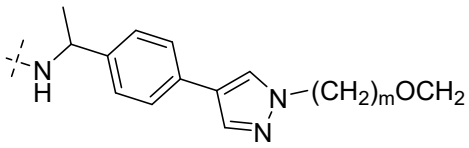

;


;


;


;


; y

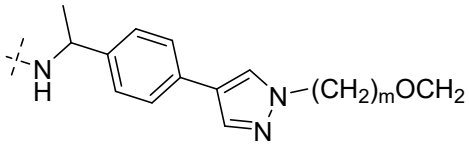

; en donde

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, 20;

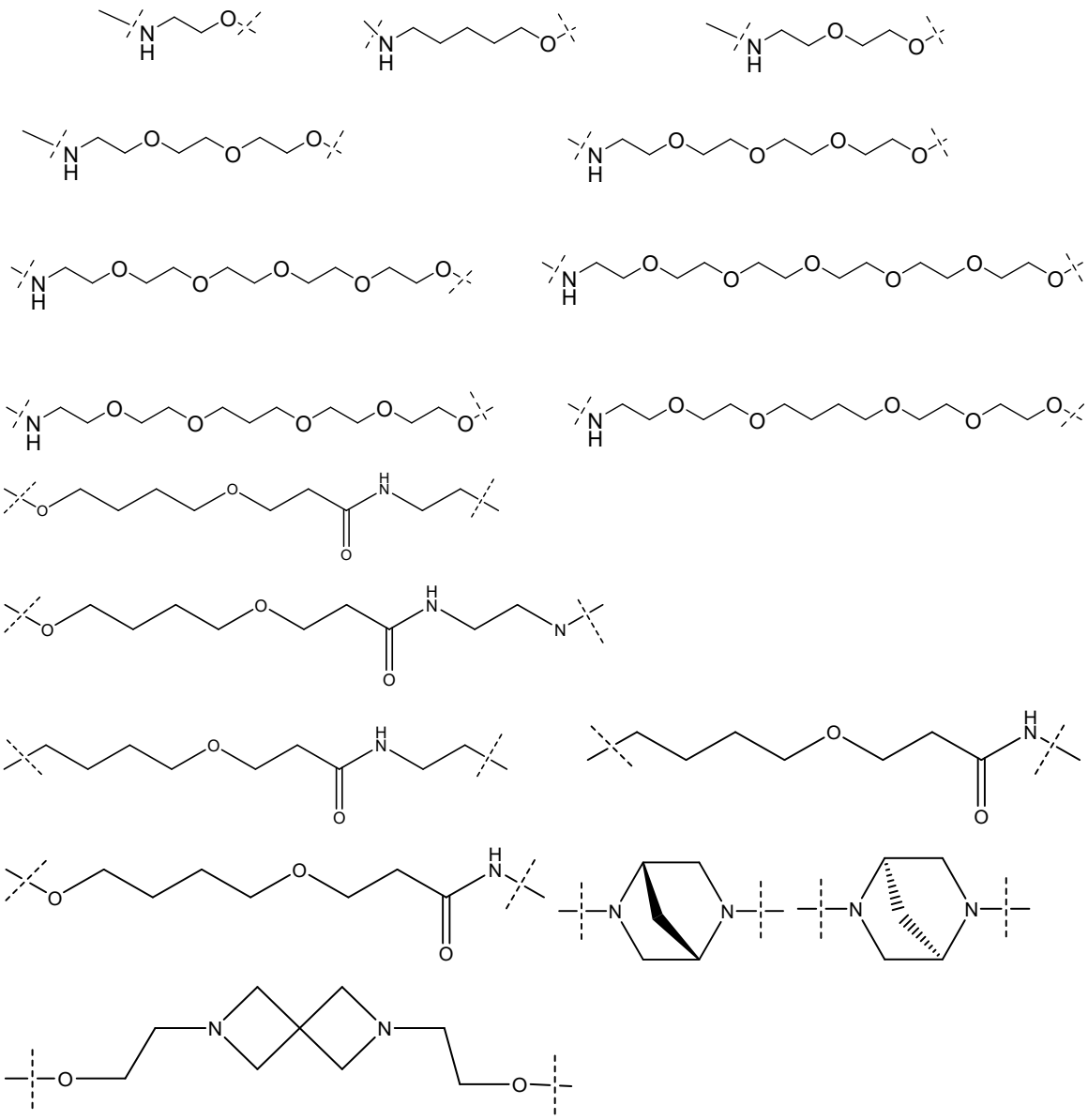
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

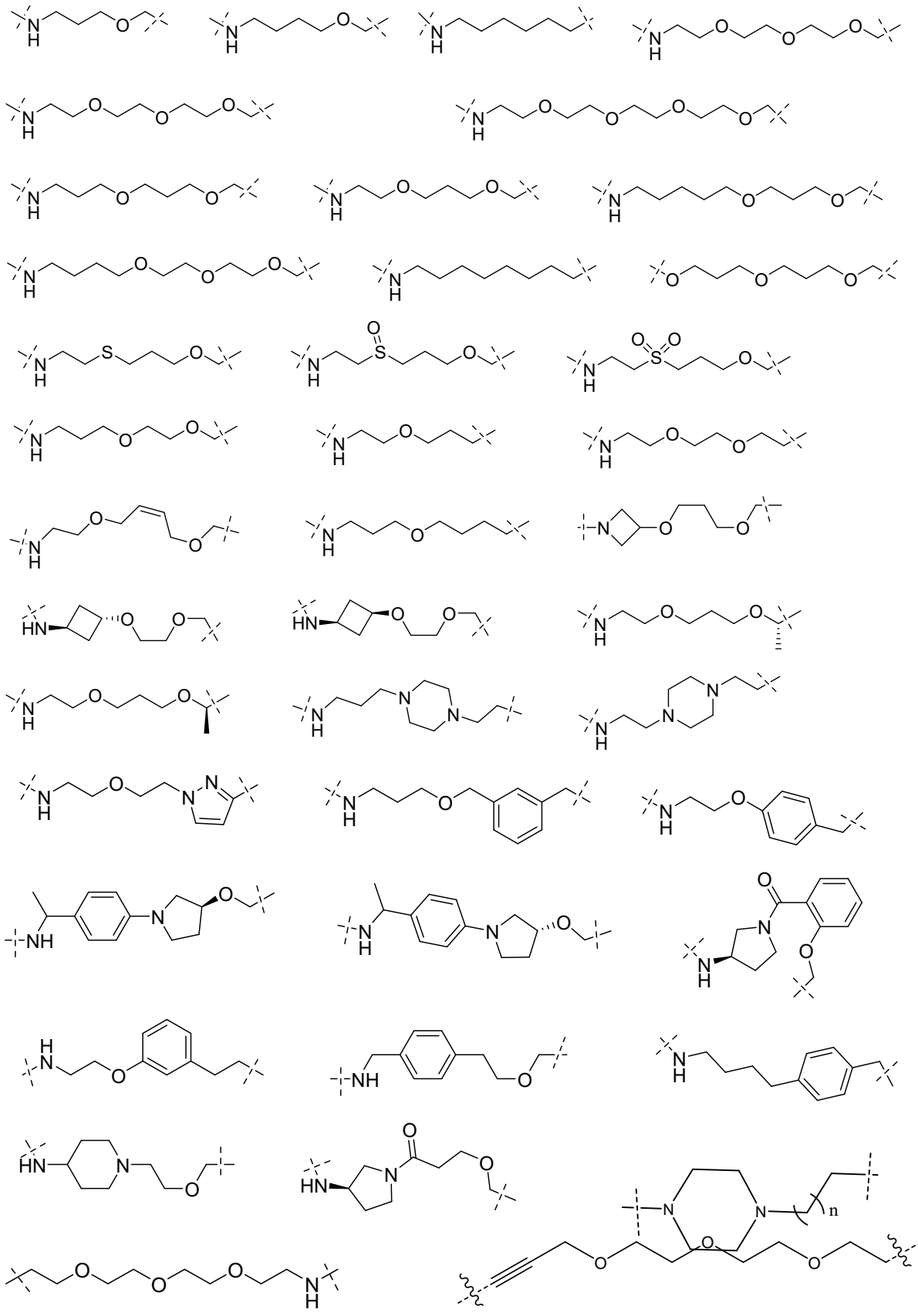
R del enlazador es H, metilo y etilo;

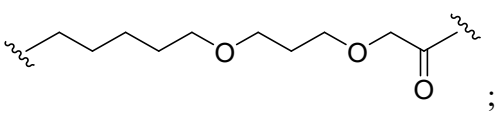
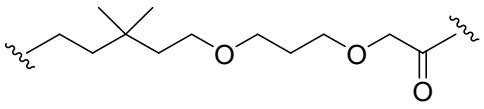
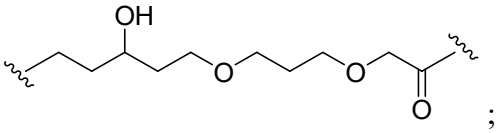
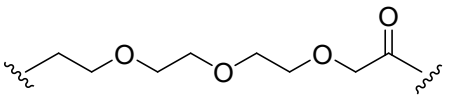
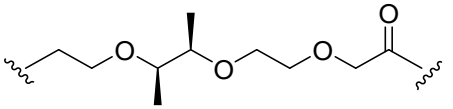
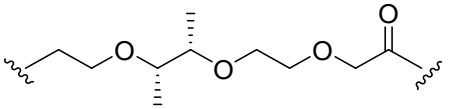
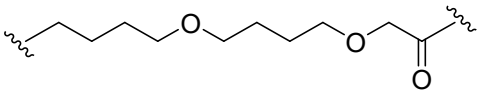
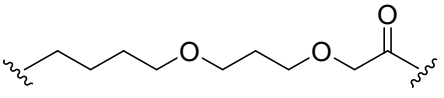
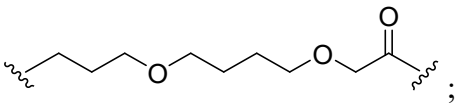
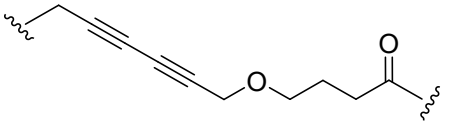
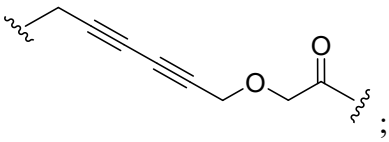
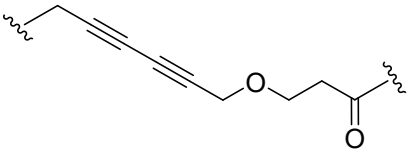
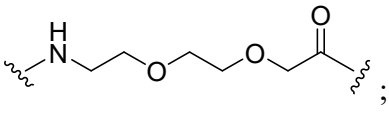
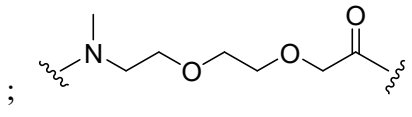
X del enlazador es H y F

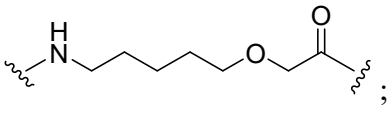


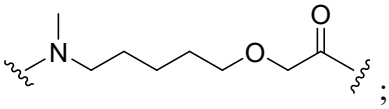
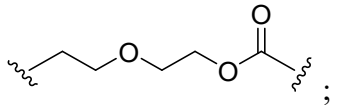
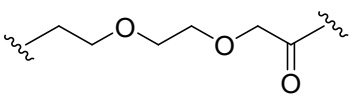
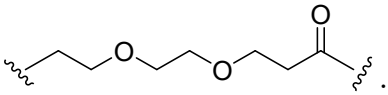
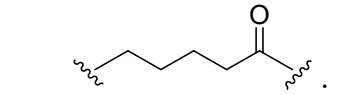
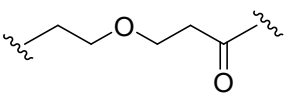
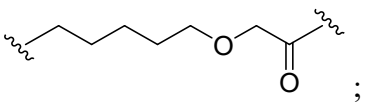
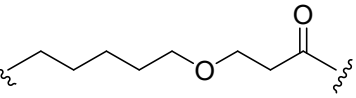
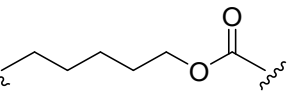
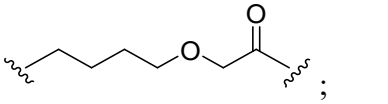
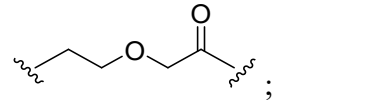
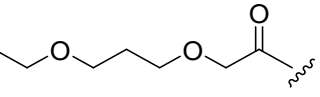
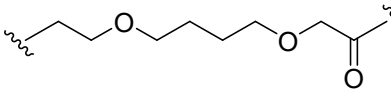
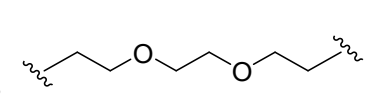
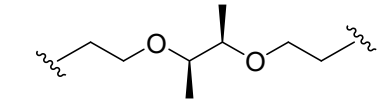
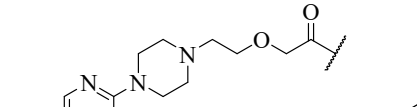
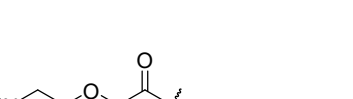
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5



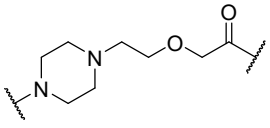
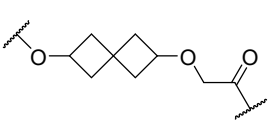


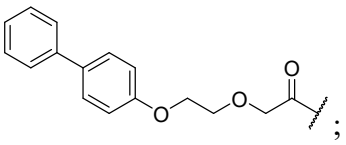
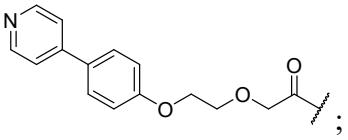
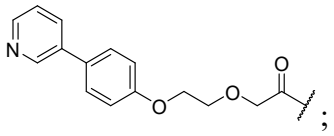
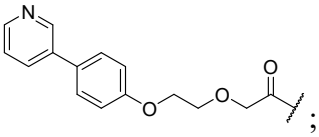
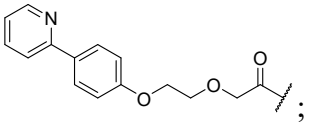
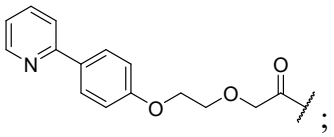
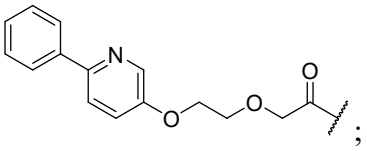
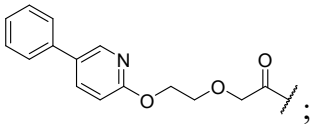
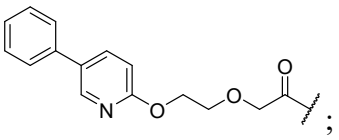
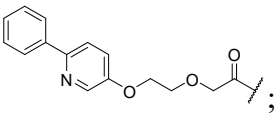
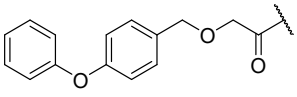
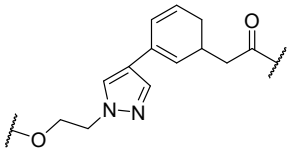
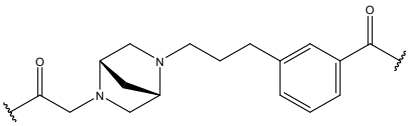
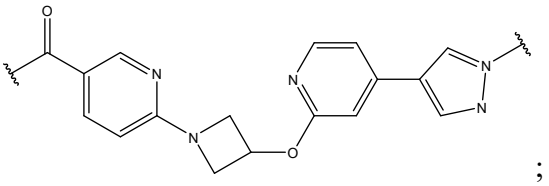
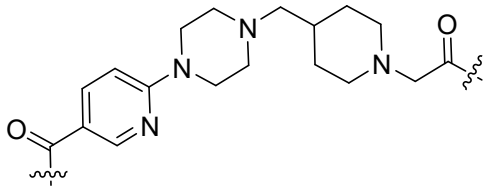
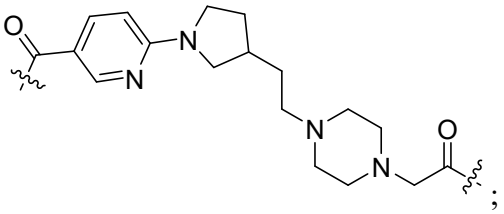
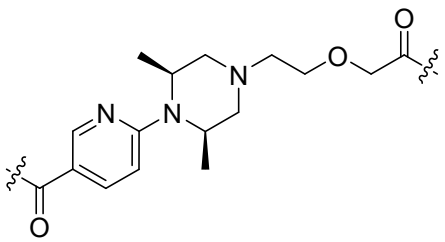
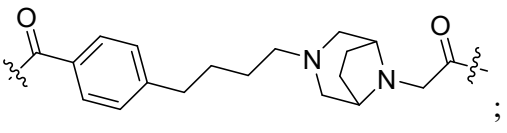
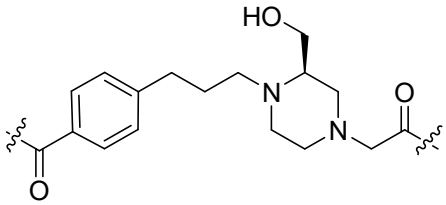
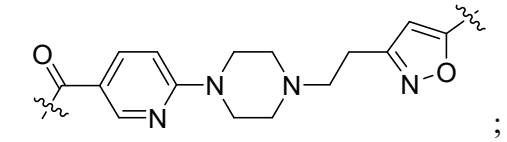
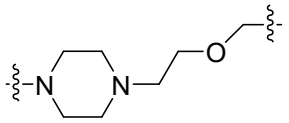
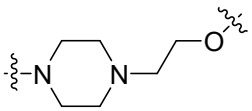
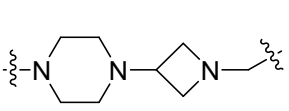
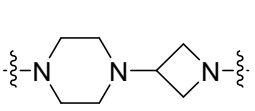

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

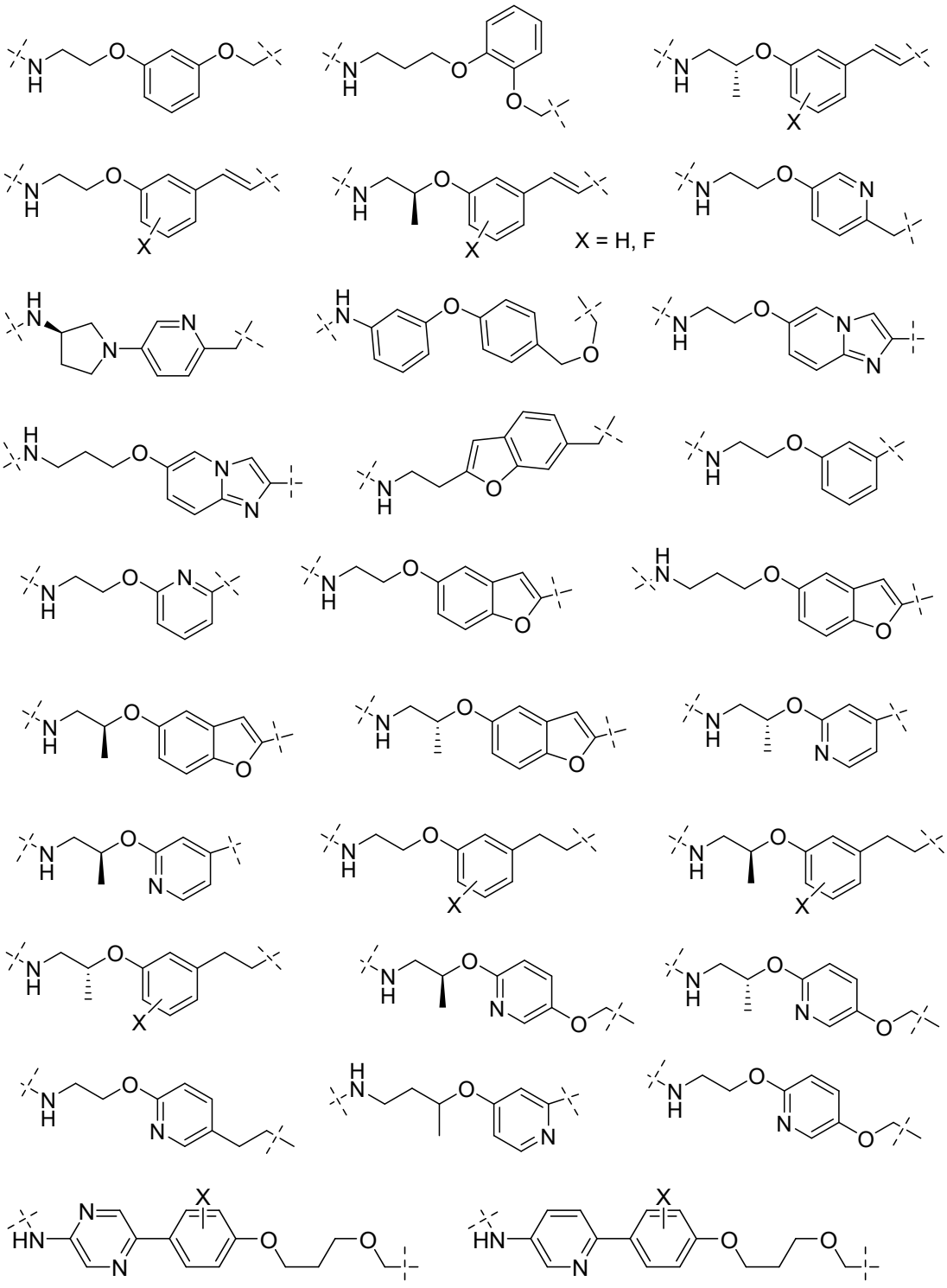
;

;

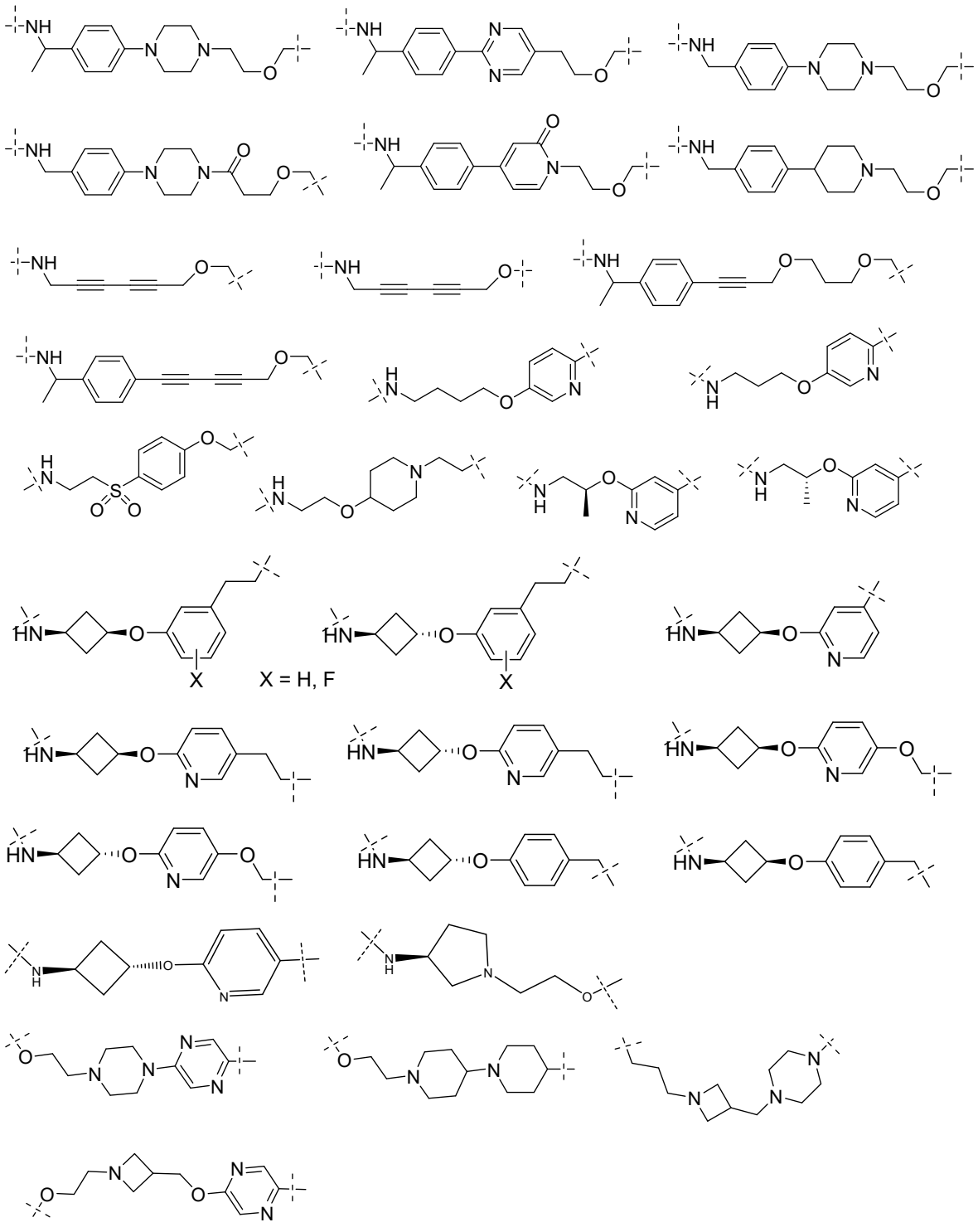
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

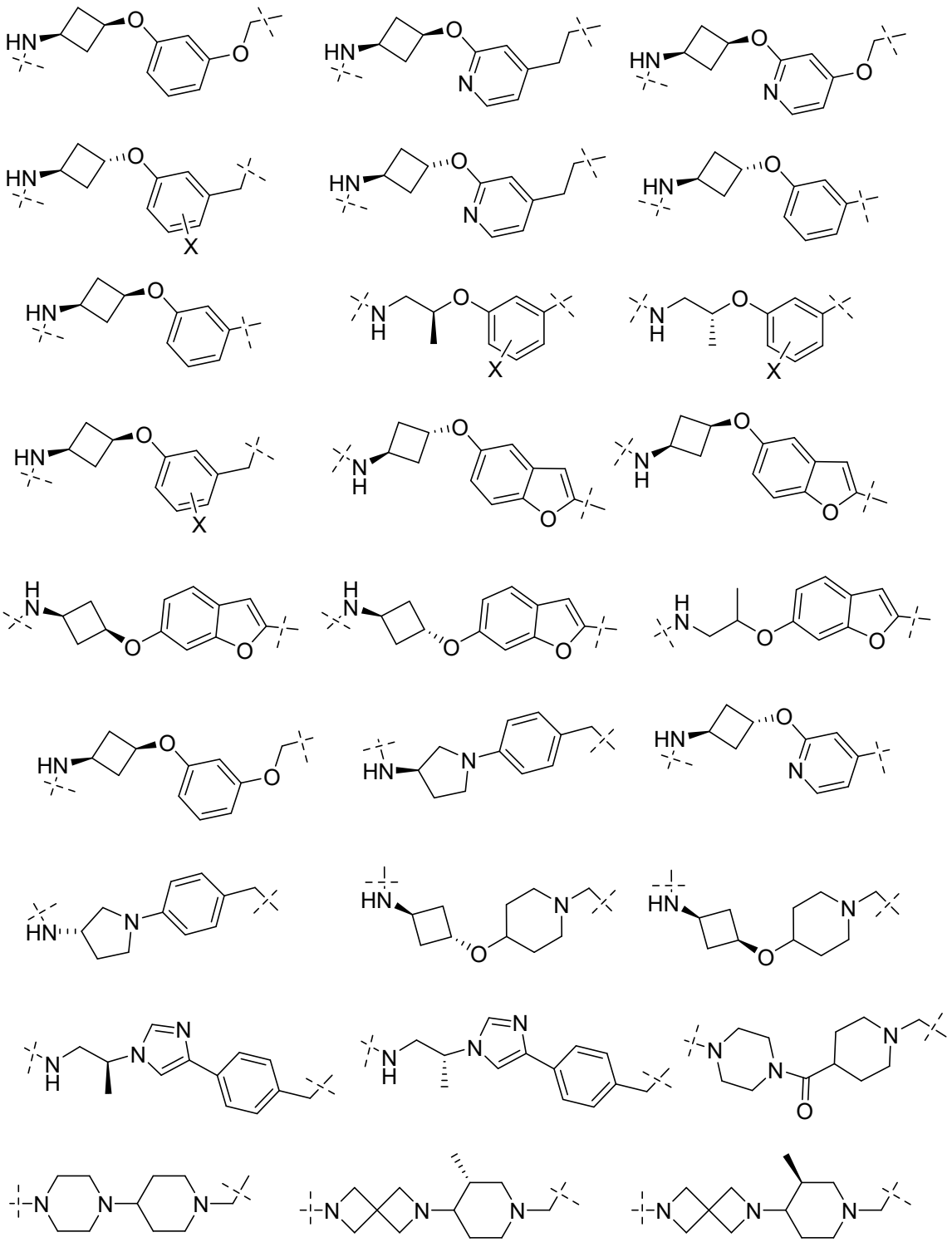
;

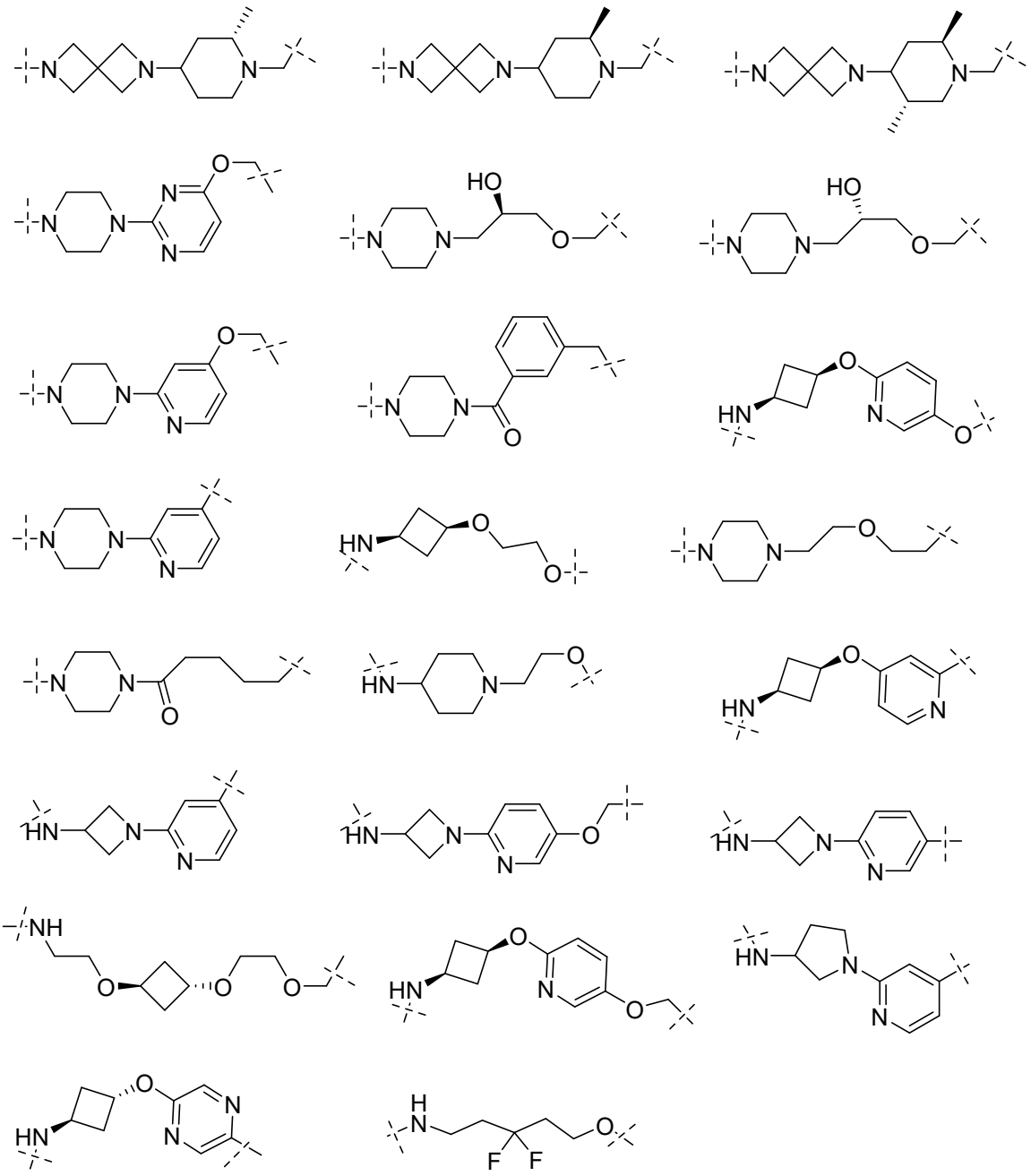
;

;

;

 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;


X = H, F


X = H, F

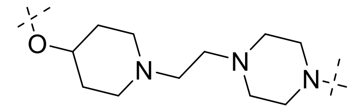
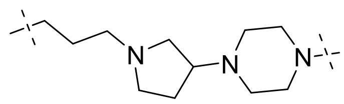
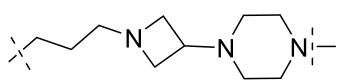


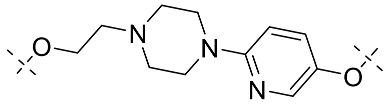
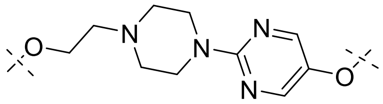
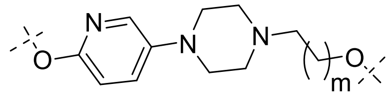


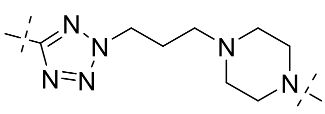
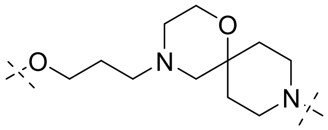
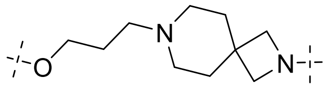
,

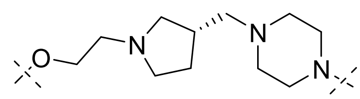
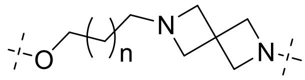
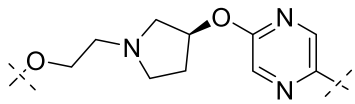
donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 20.

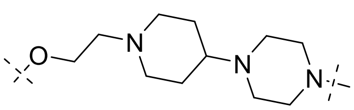
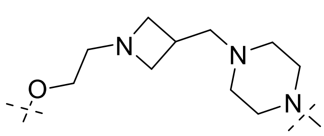
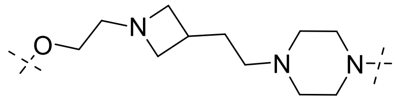
11. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde L se selecciona del grupo que consiste en:

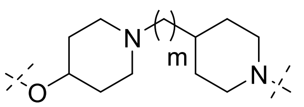
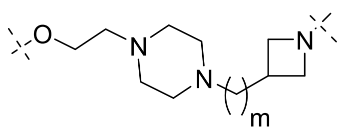
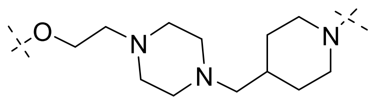
  

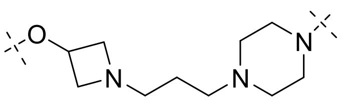
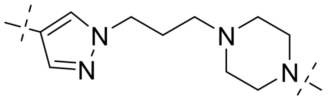
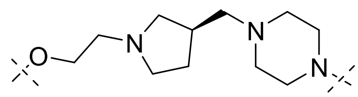
  

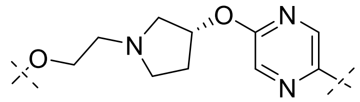
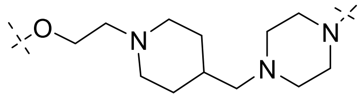
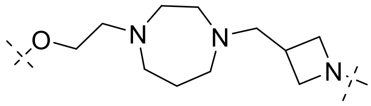
  

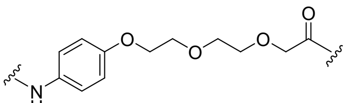
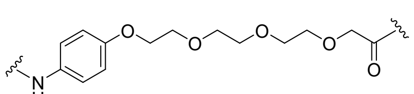
  

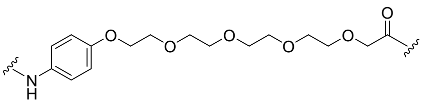
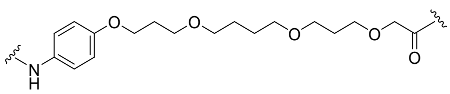
  

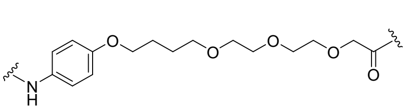
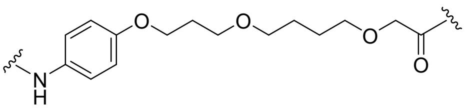
  

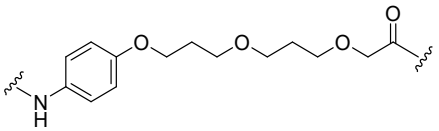
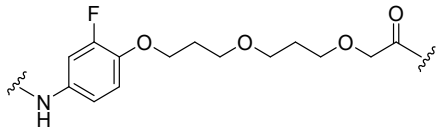
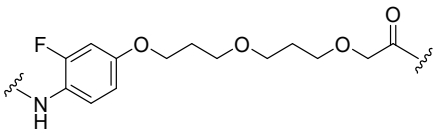
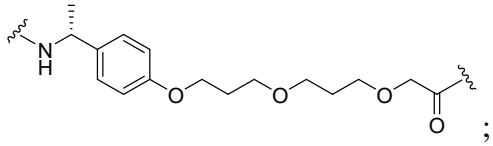
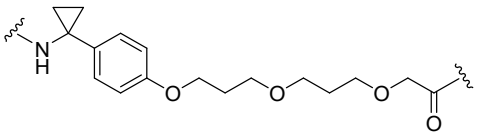
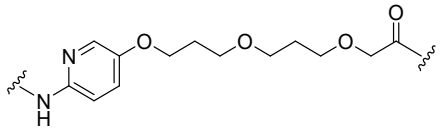
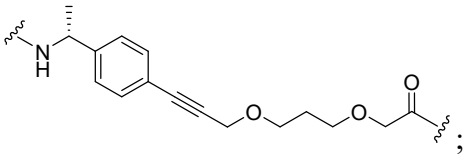
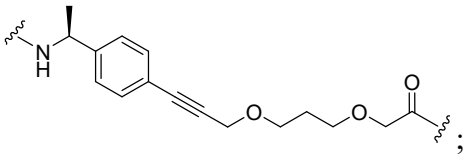
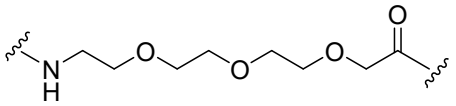
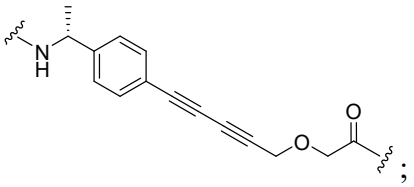
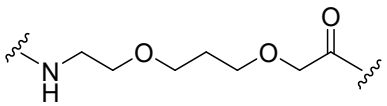
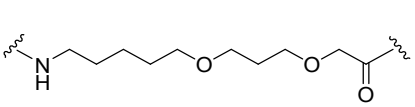
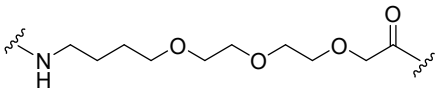
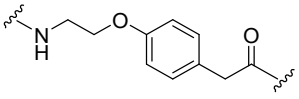
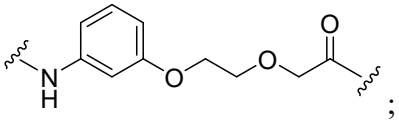
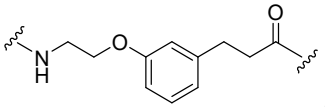
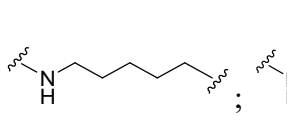
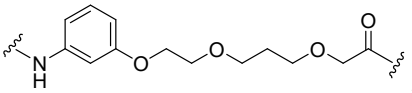
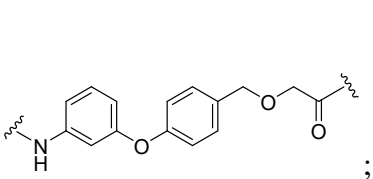
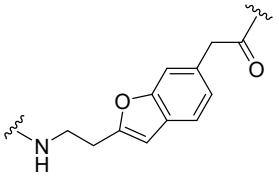
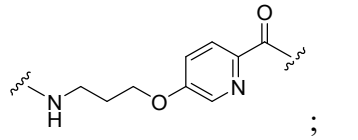
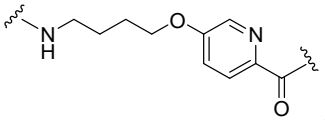
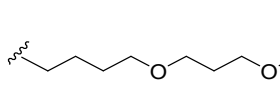
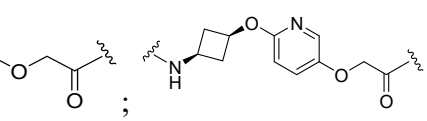
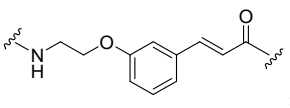
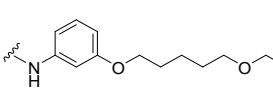
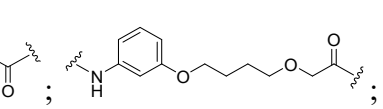
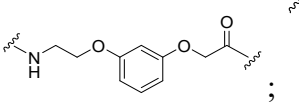
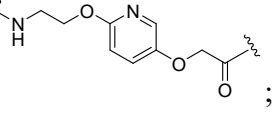
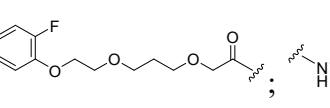
  

 ;  ;

 ;  ;

 ;  ;

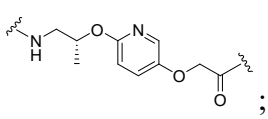
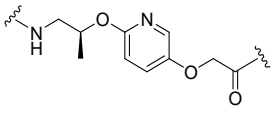
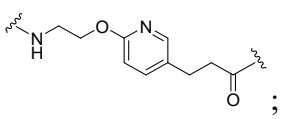
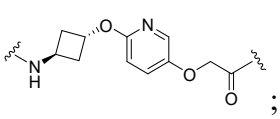
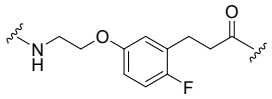
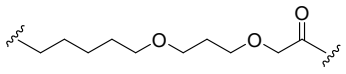
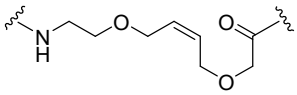
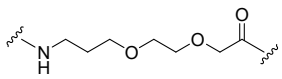
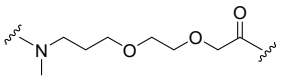
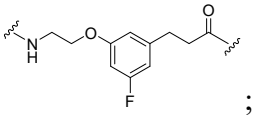
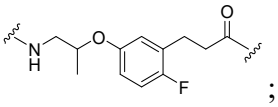
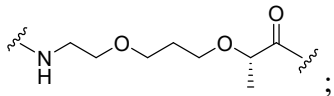
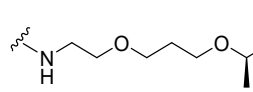
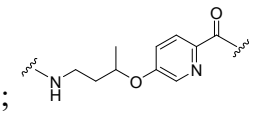
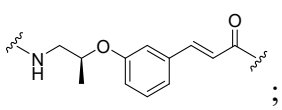
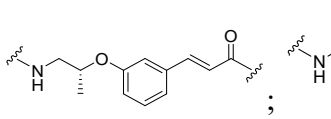
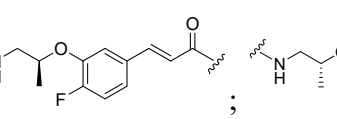
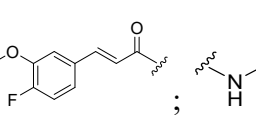

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

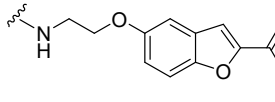
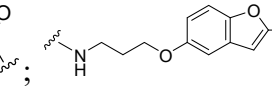
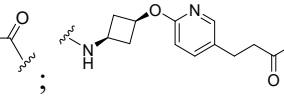
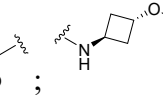
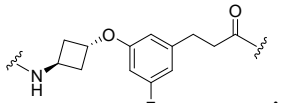
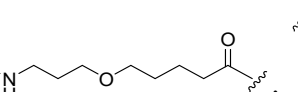
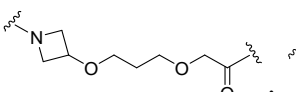
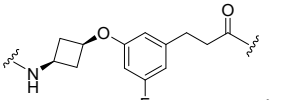
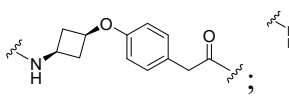
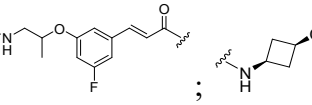
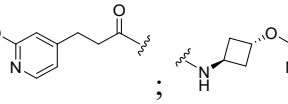
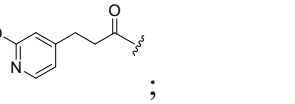
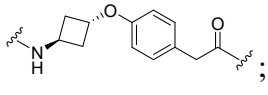
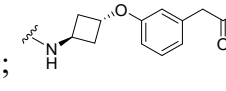
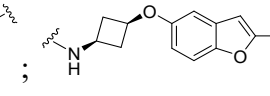
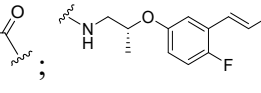
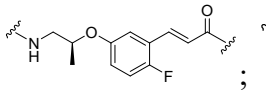
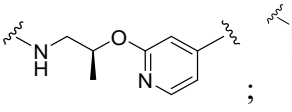
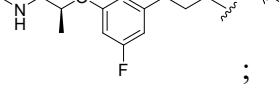
;

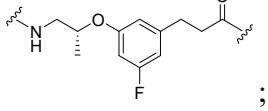
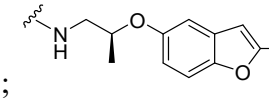
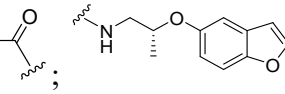
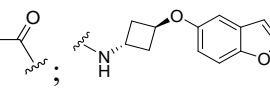
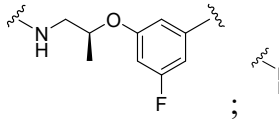
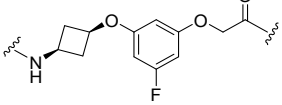
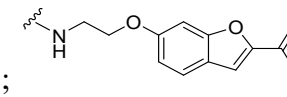
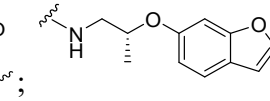
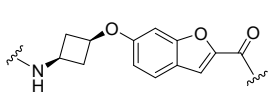
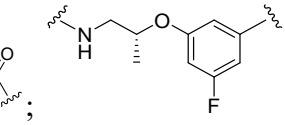
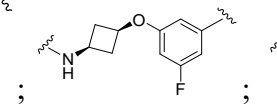
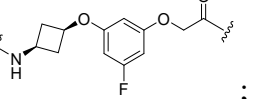
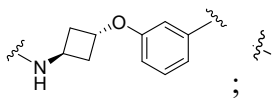
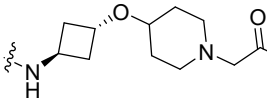
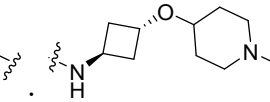
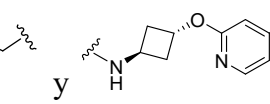
;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

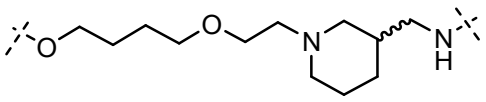
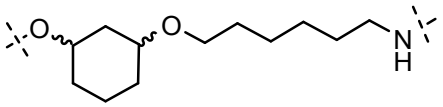
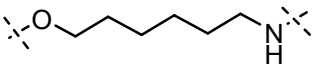
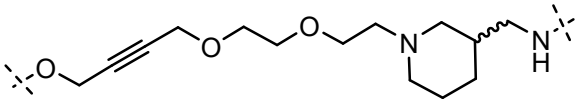
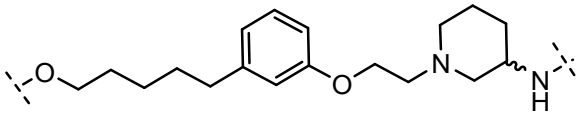
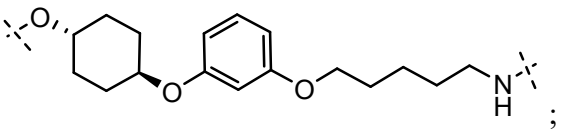
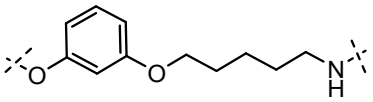
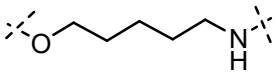
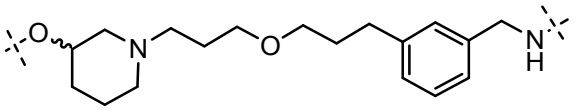
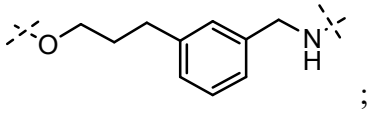
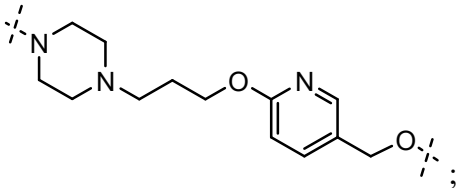
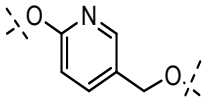
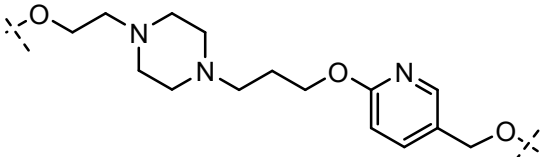
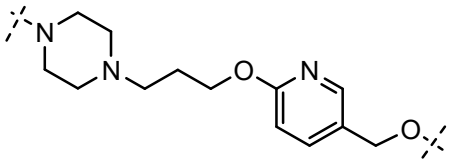
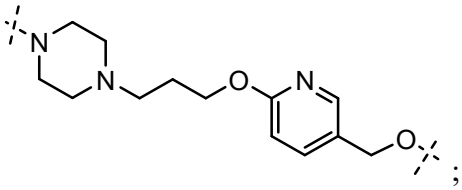
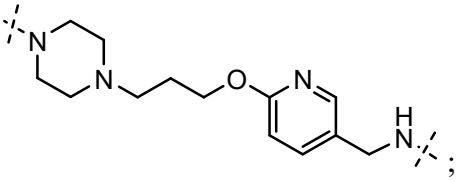
;

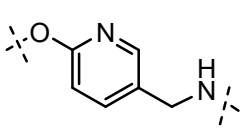
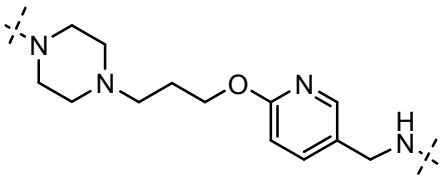
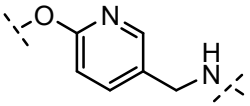
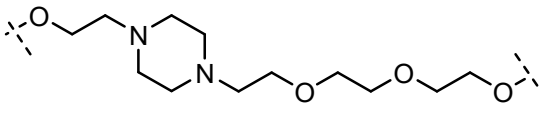
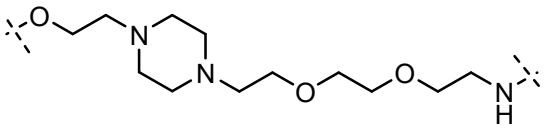
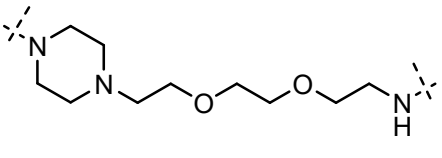
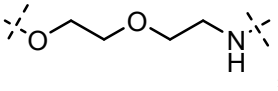
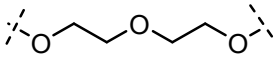
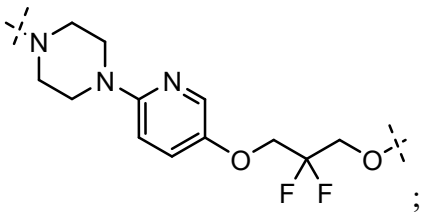
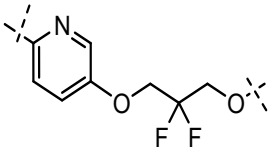
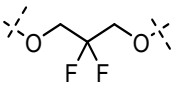
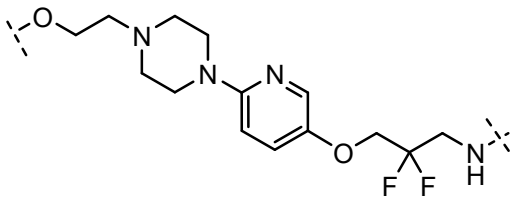
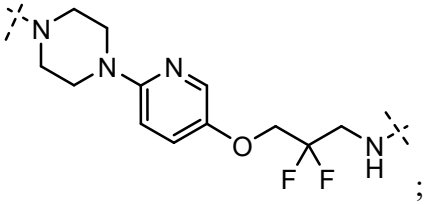
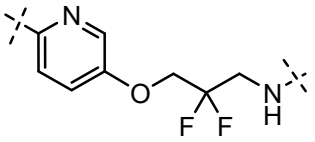
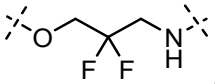
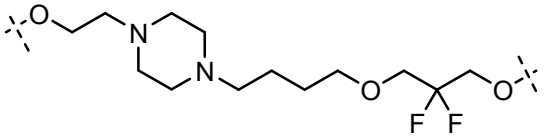
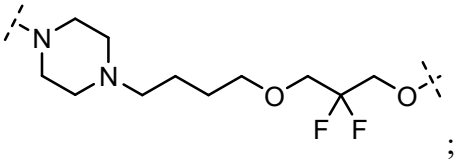
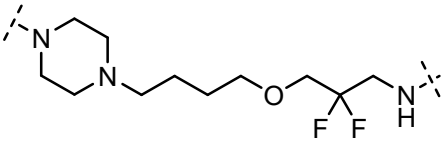
y

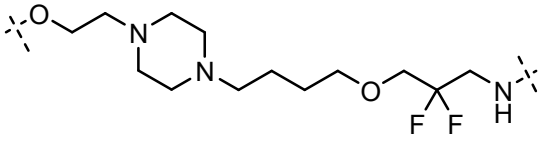
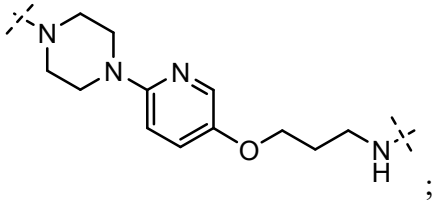
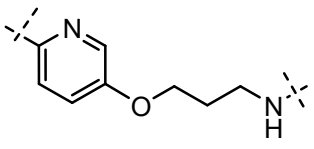
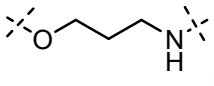
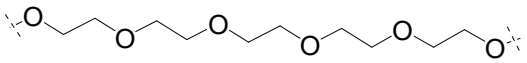
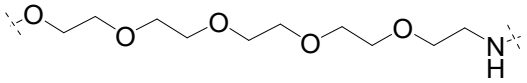
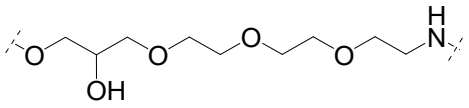
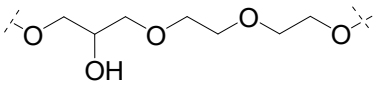
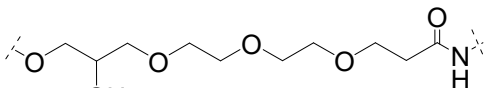
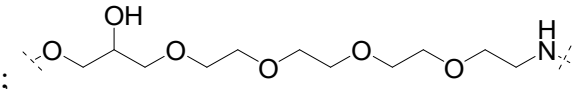
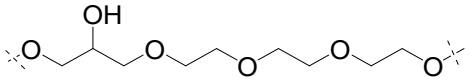
, en

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, 20.

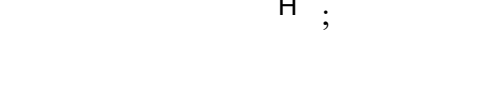
12. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:


;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

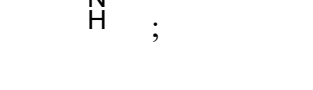
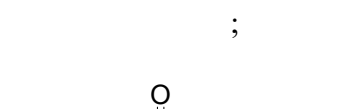
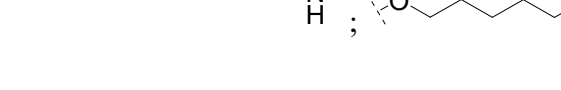

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

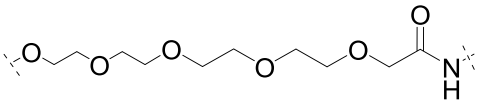
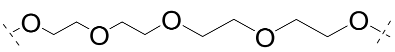
;

;

;

;

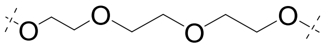
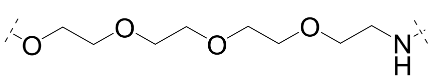
;

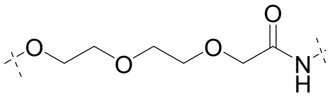
;

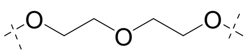
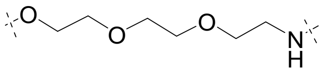
;

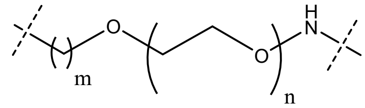
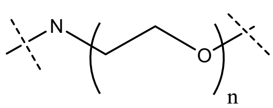
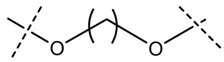
;

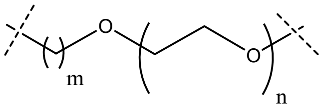
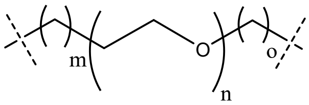
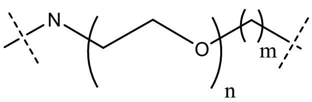
 ;  ;

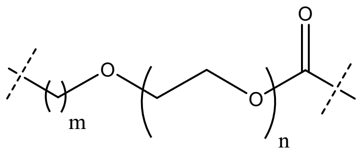
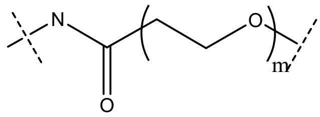
 ;  ;

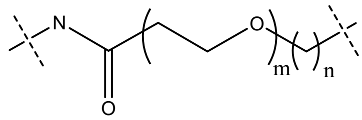
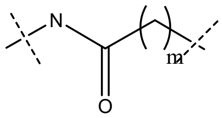
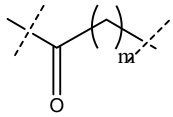
 ;

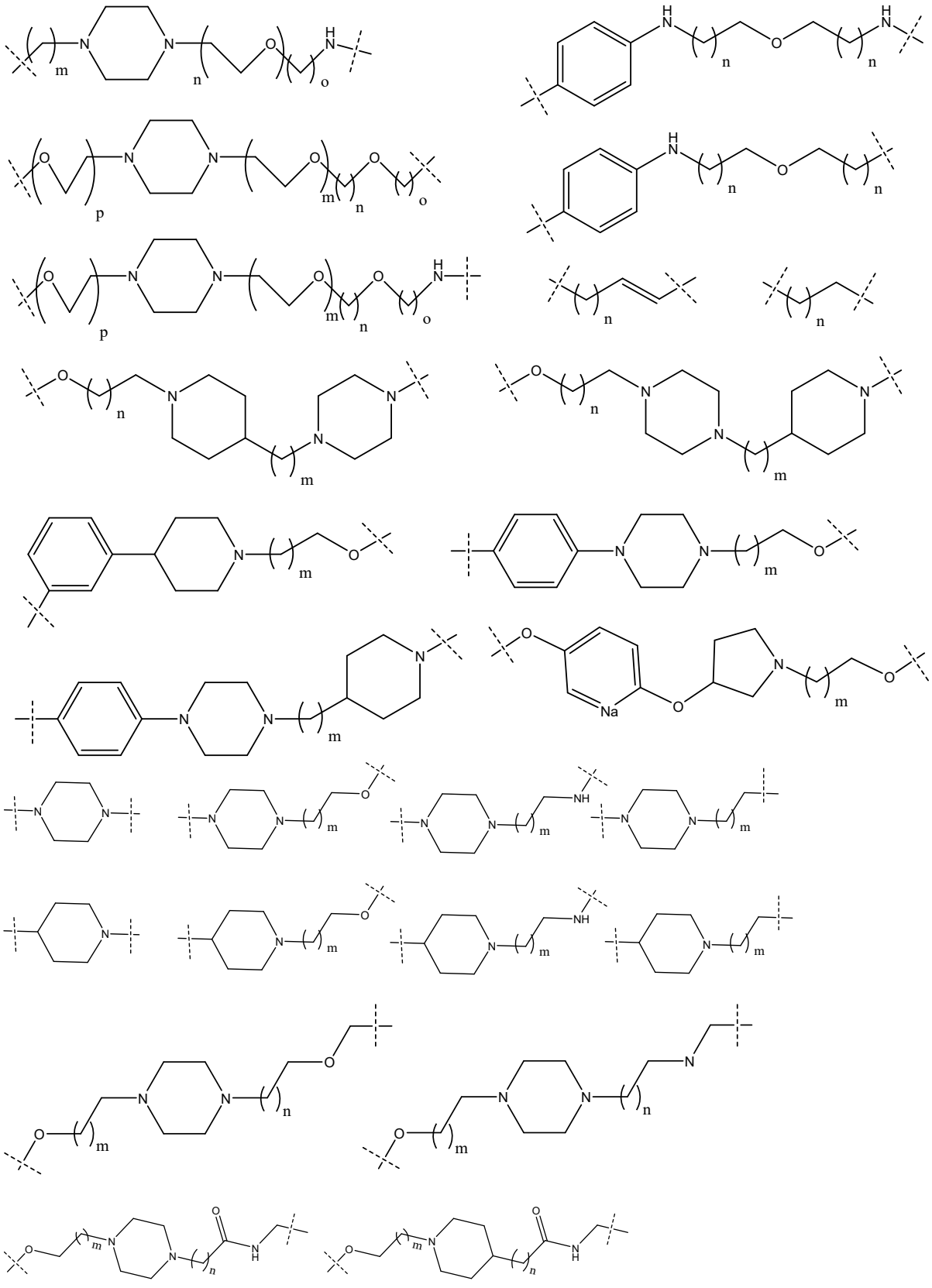
 ;  ;

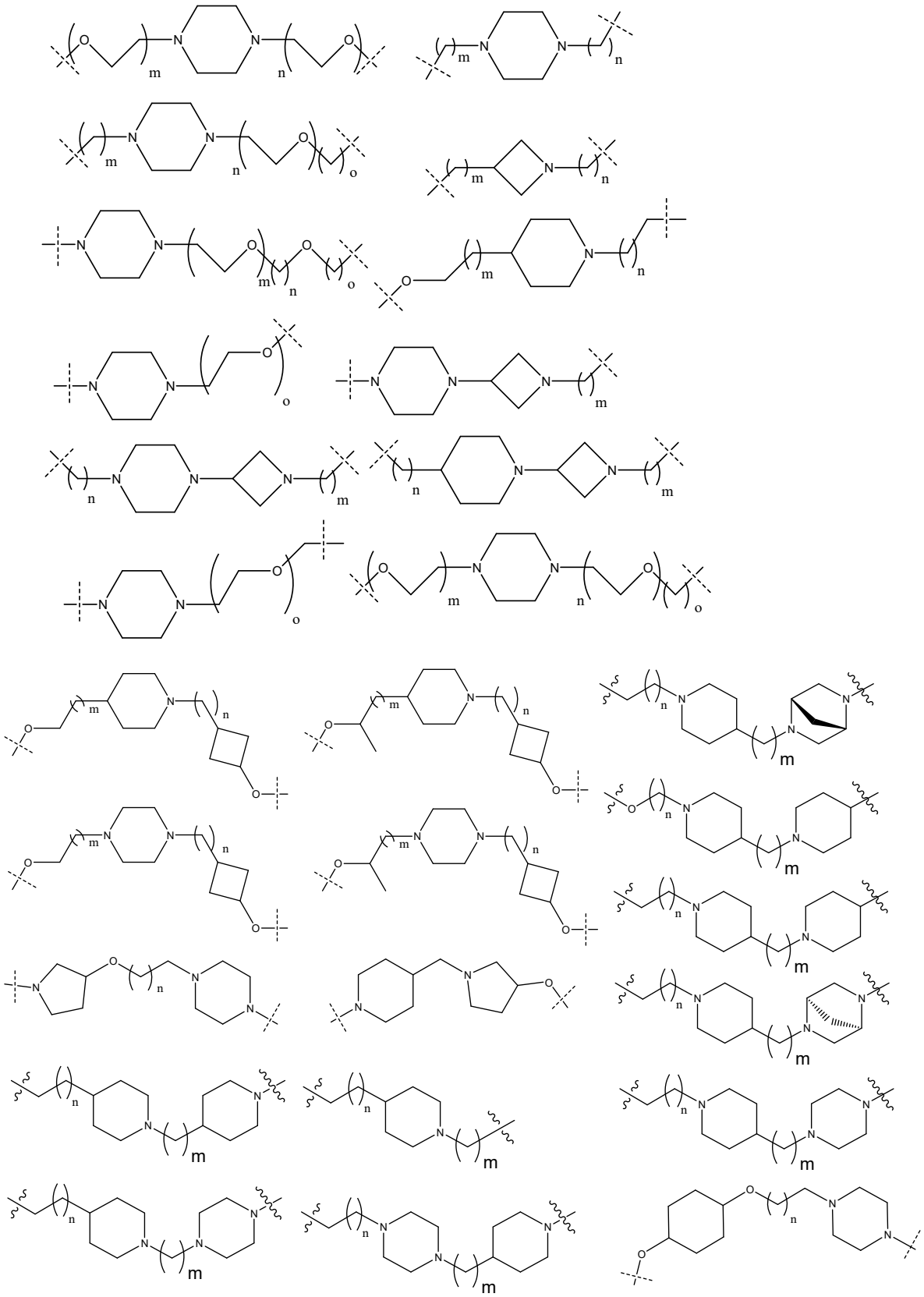
  

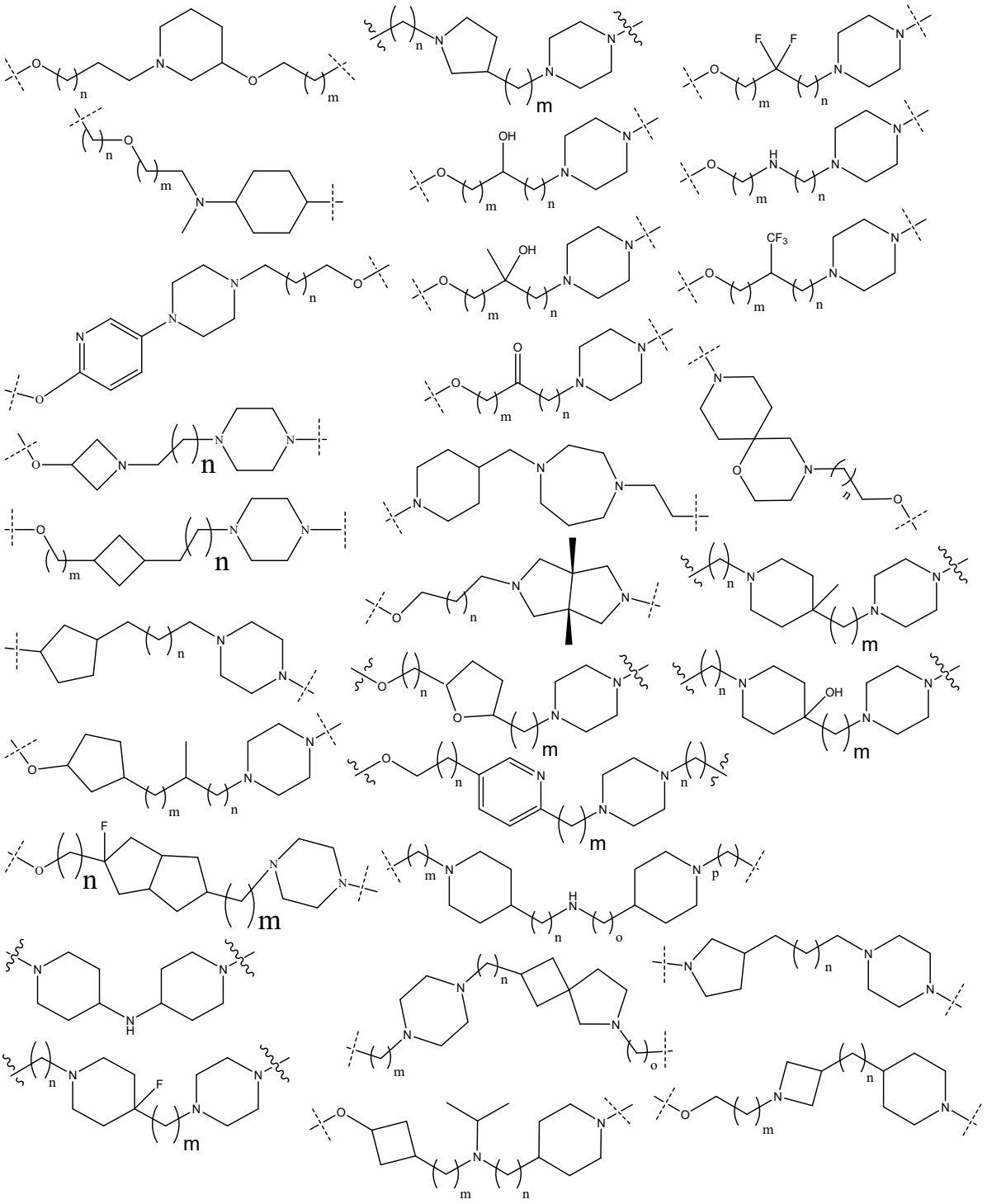
  

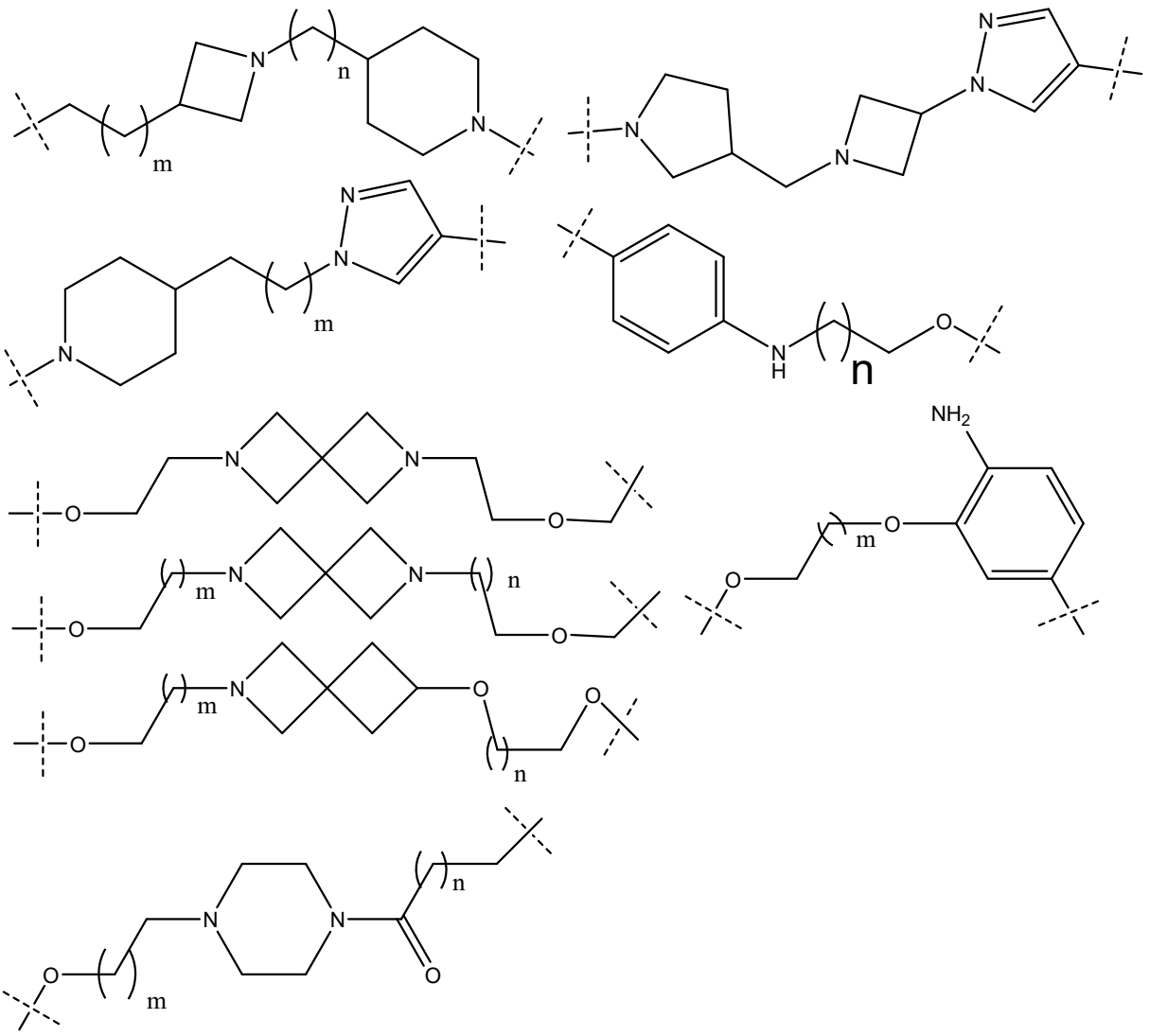
 

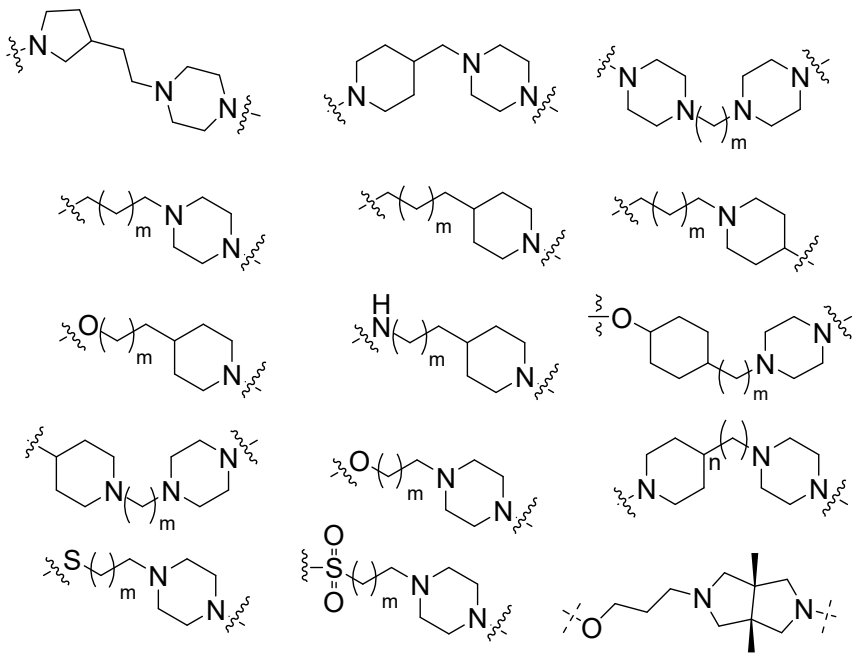
  

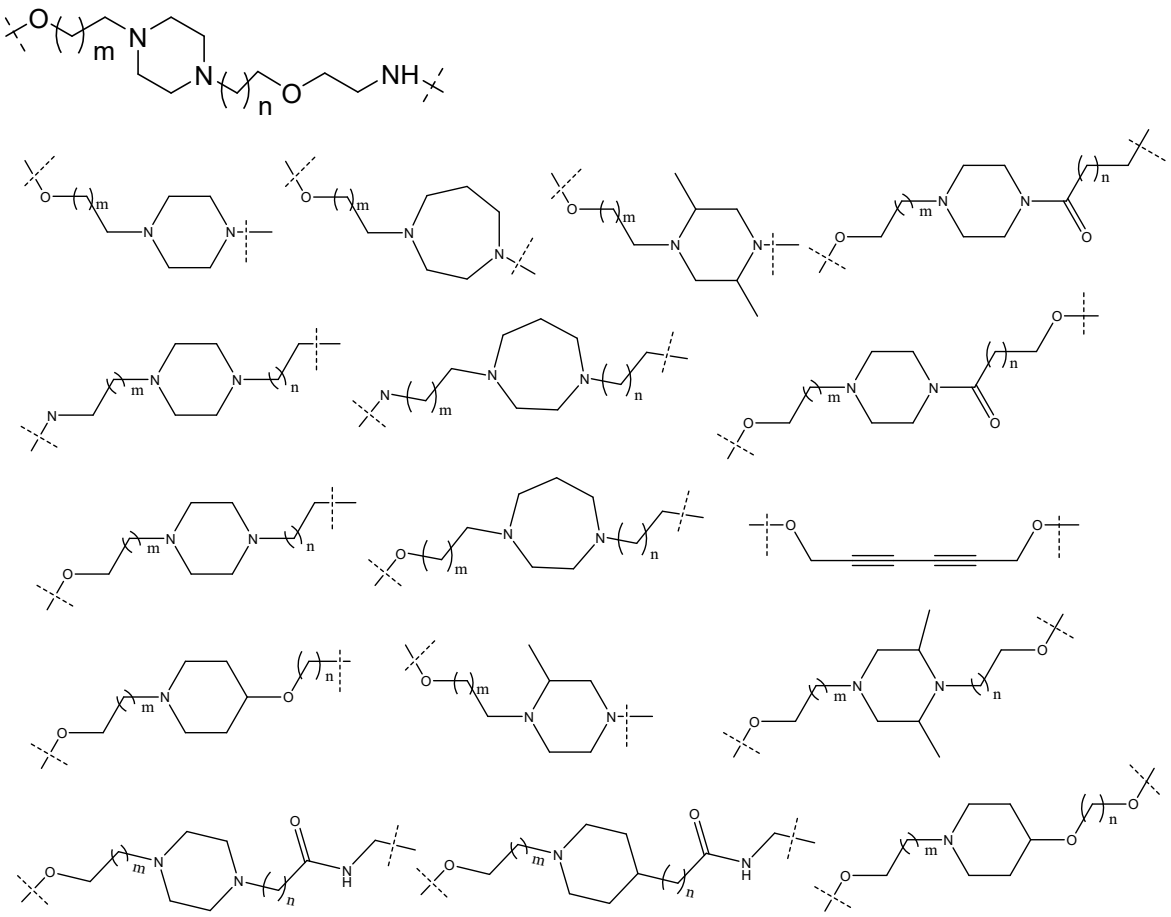


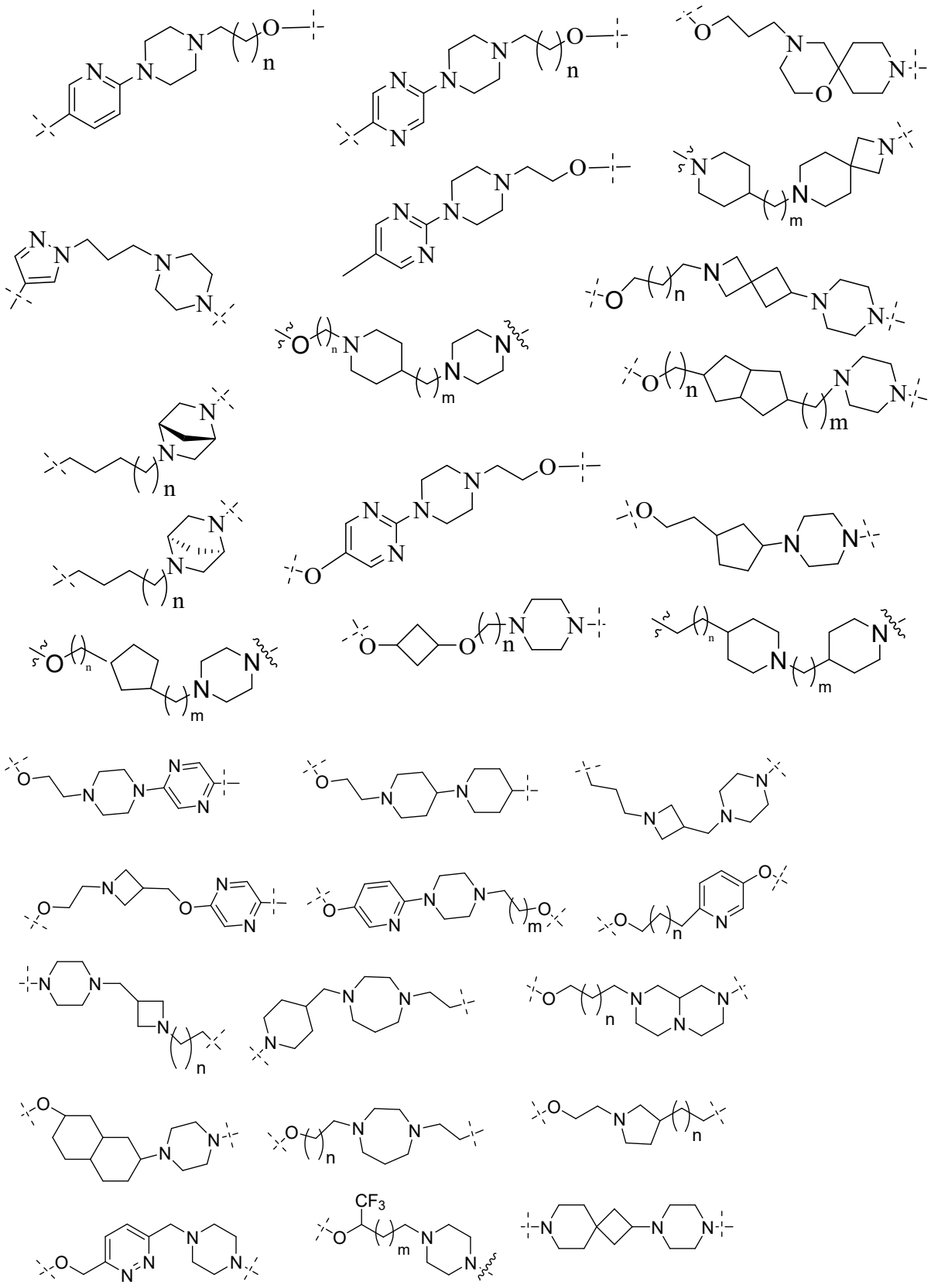


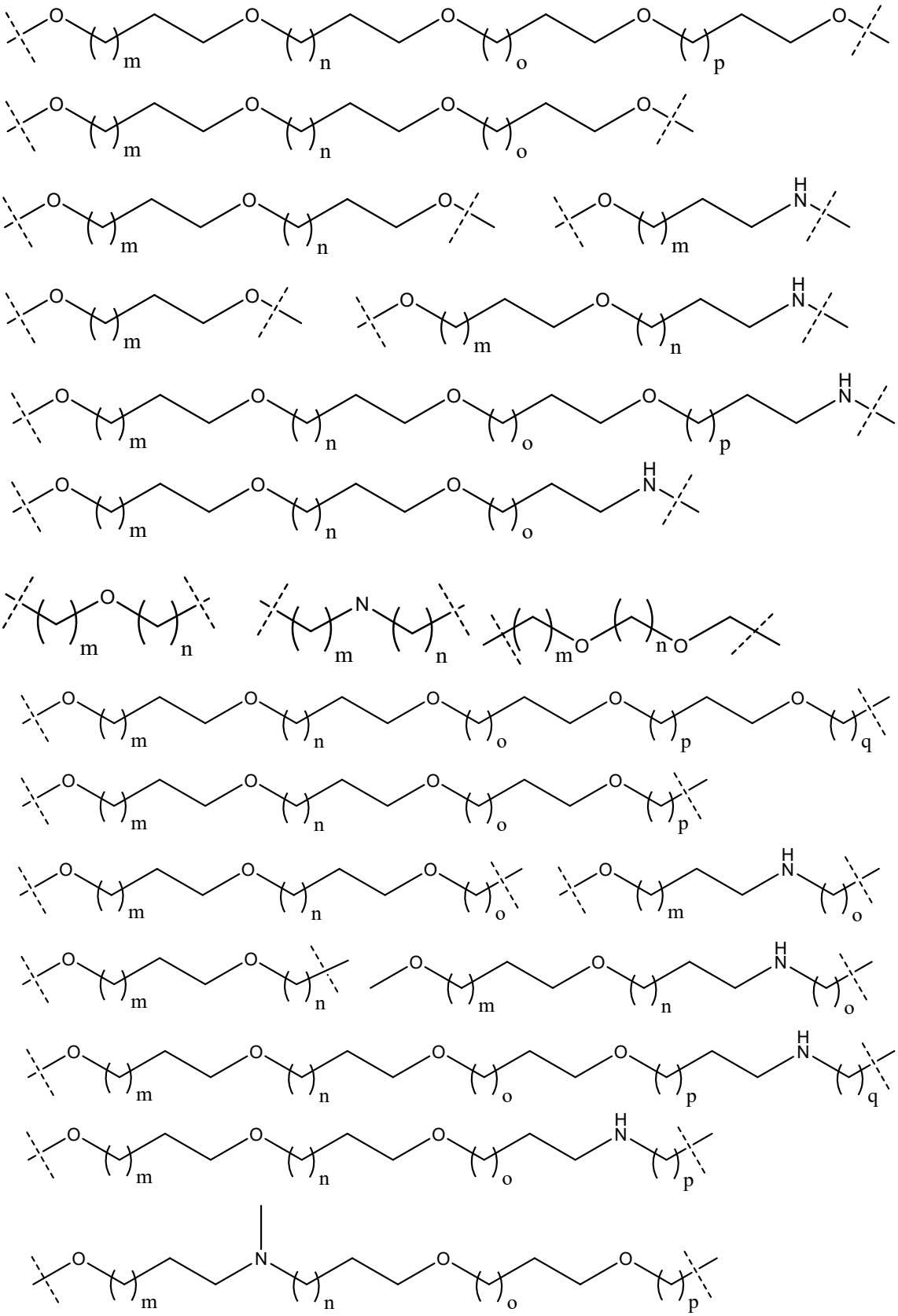


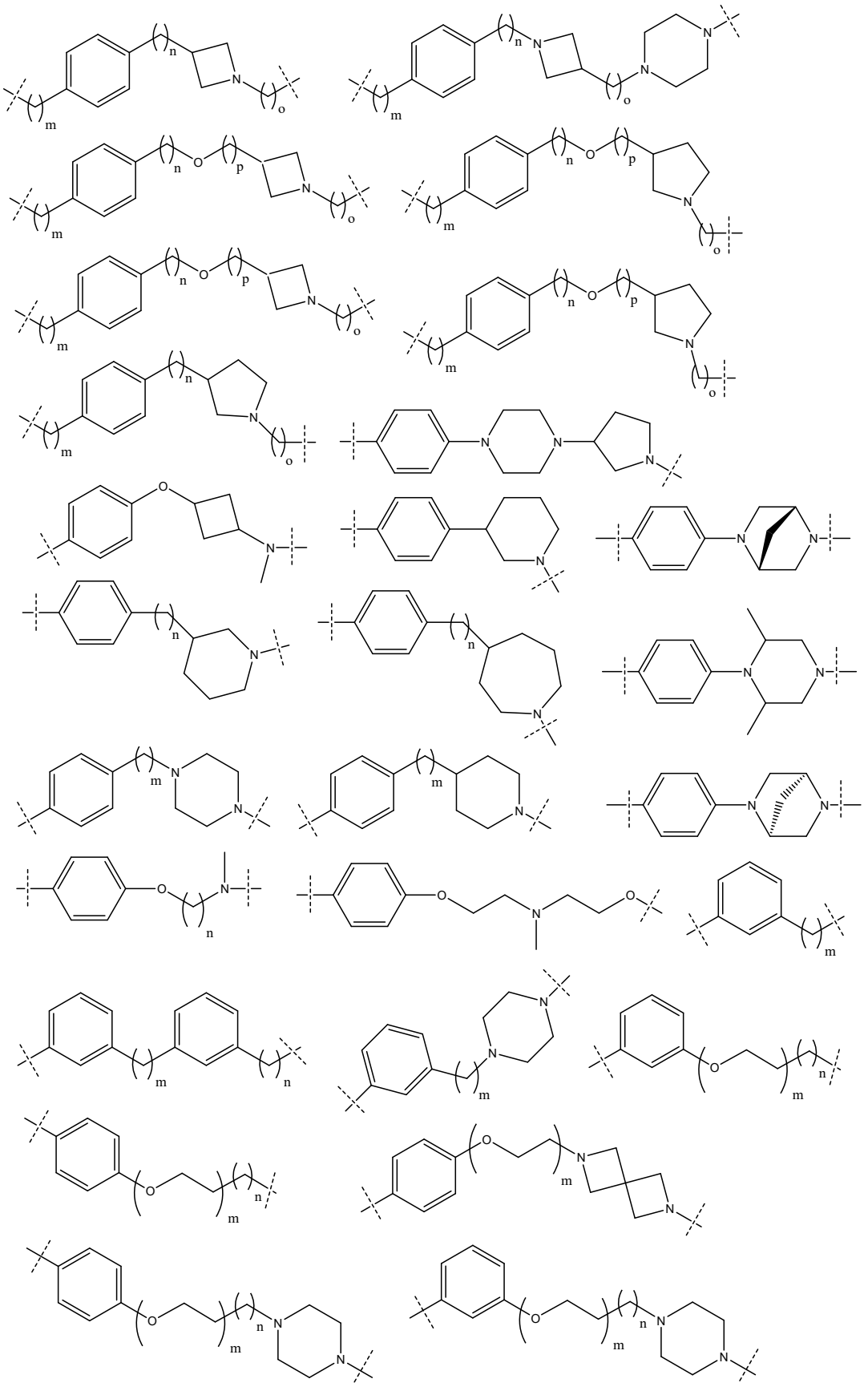


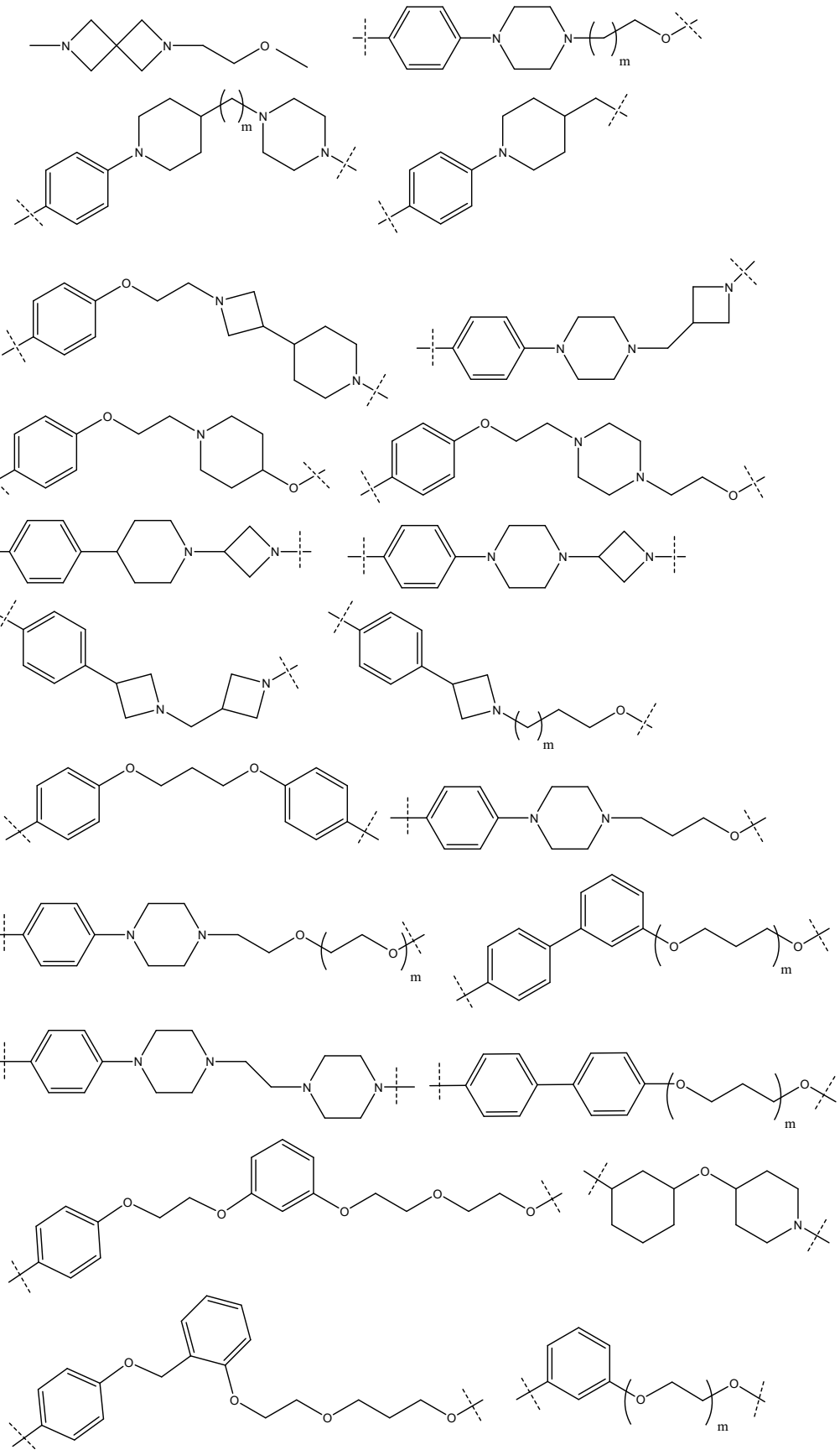


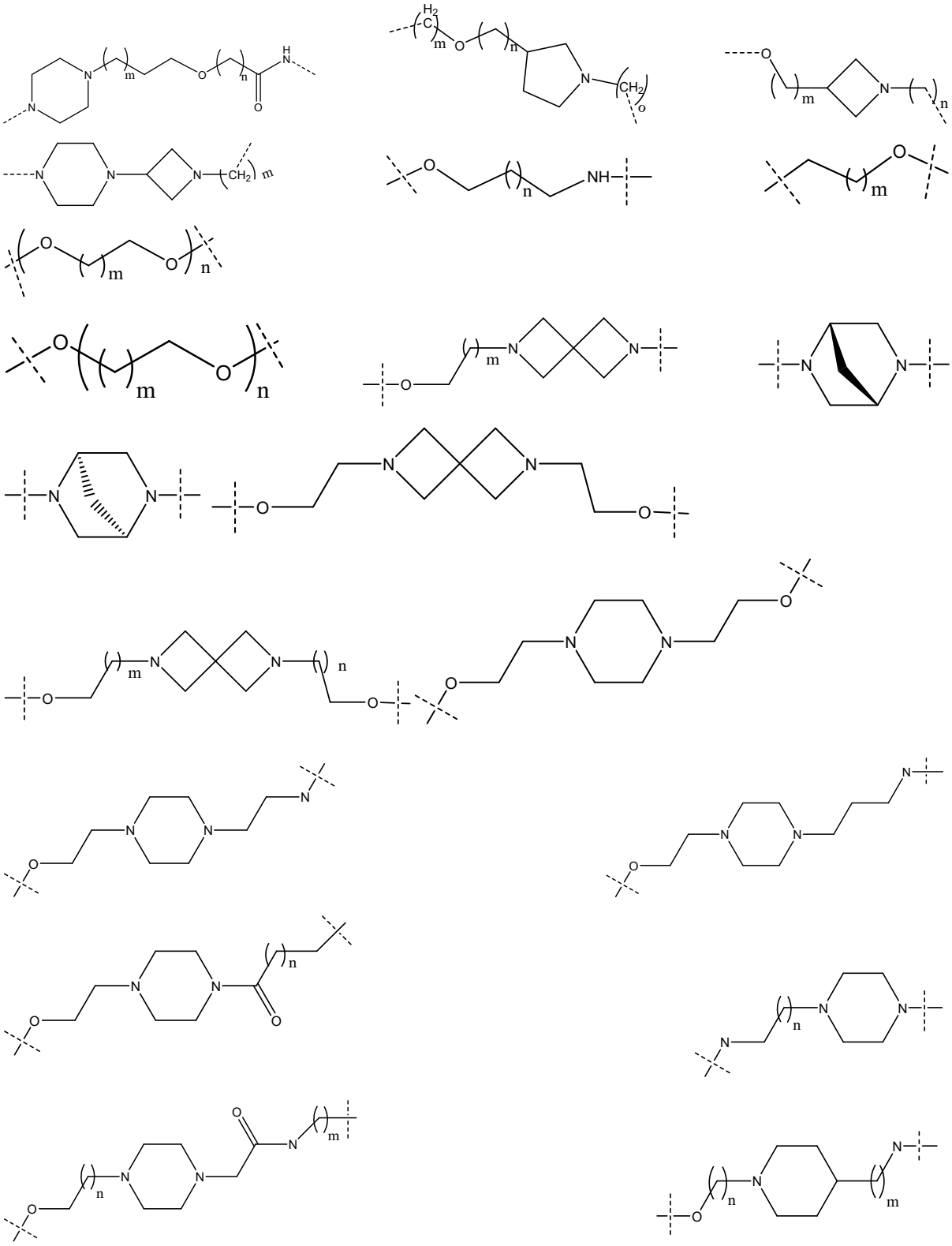


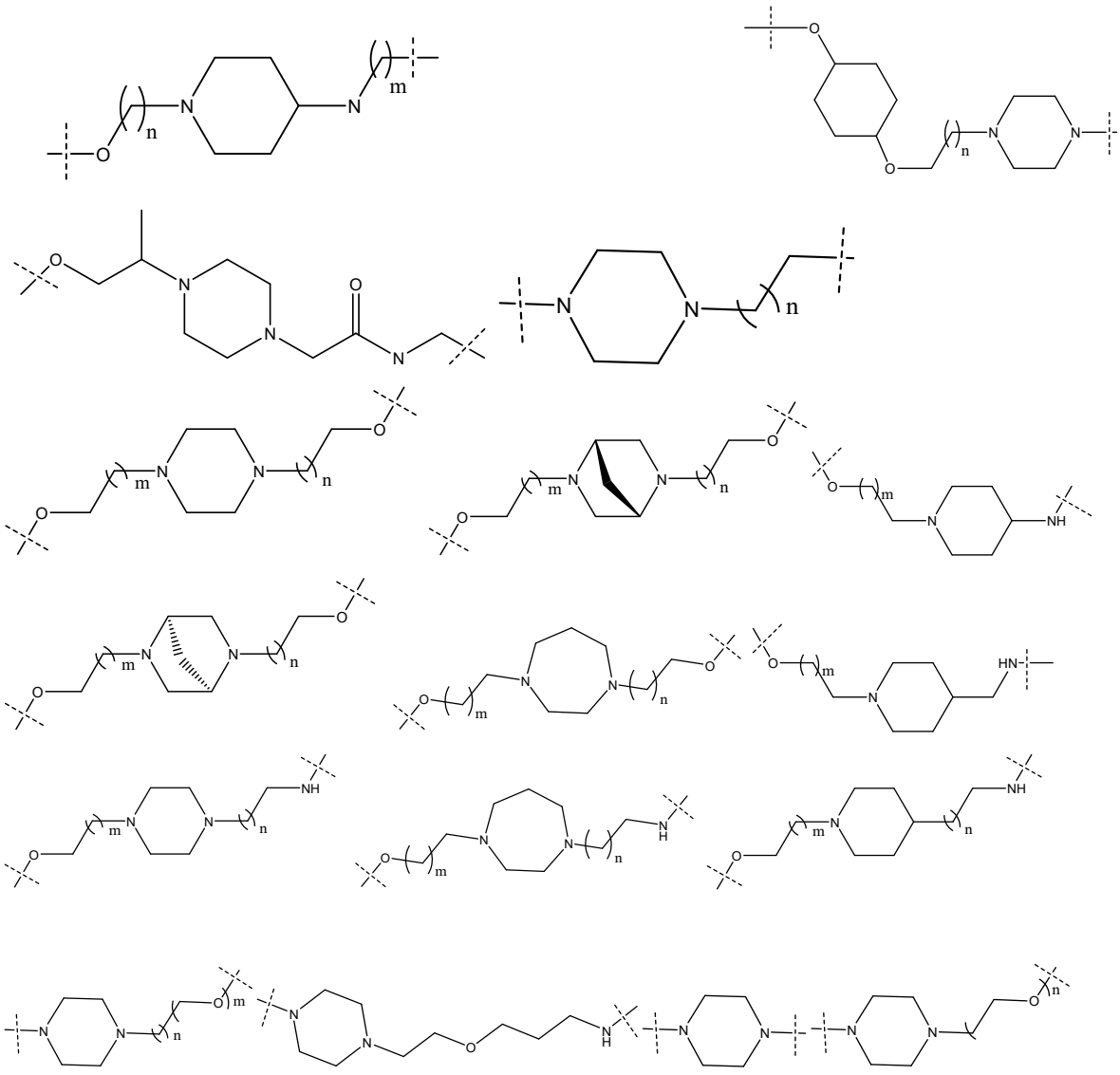


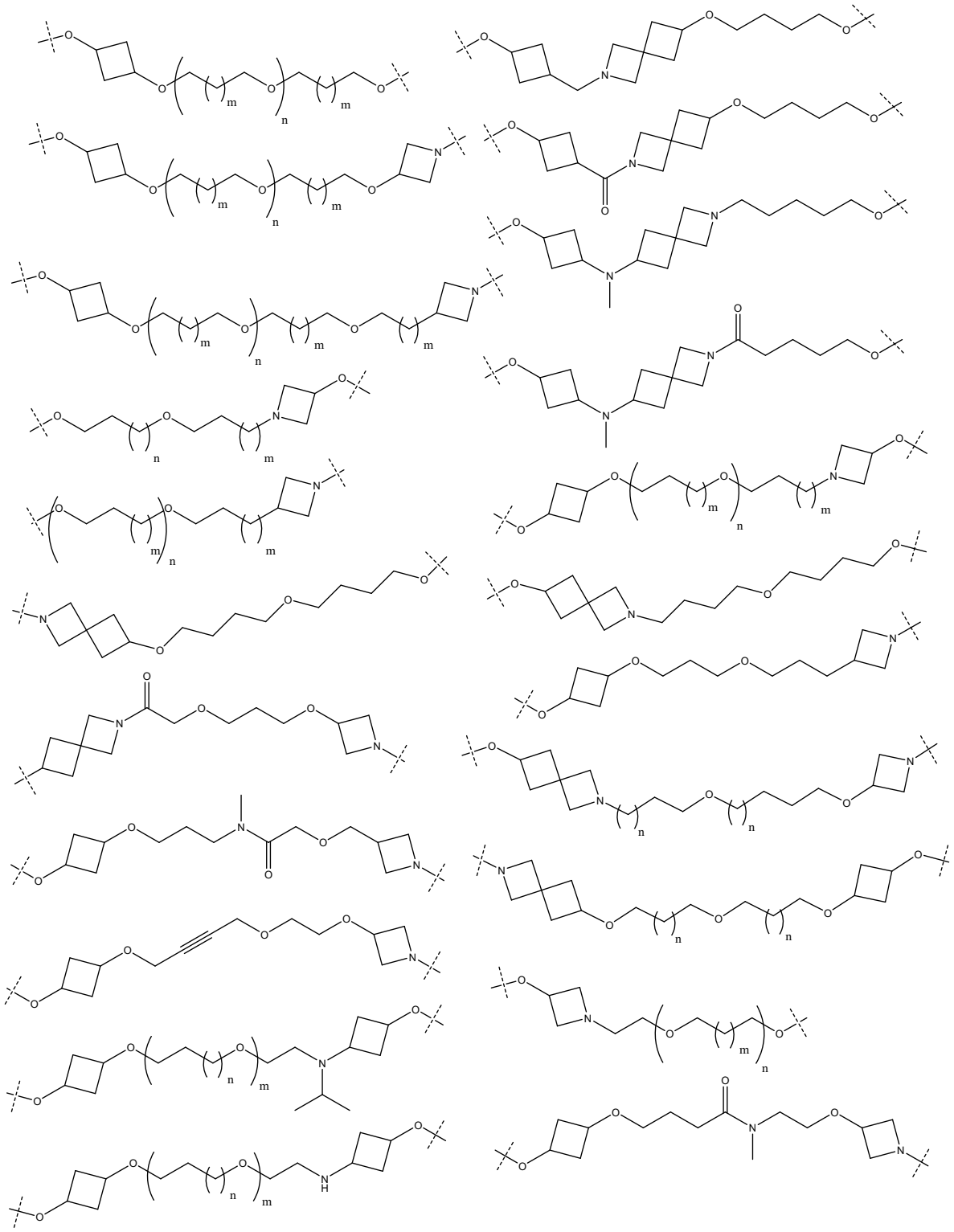


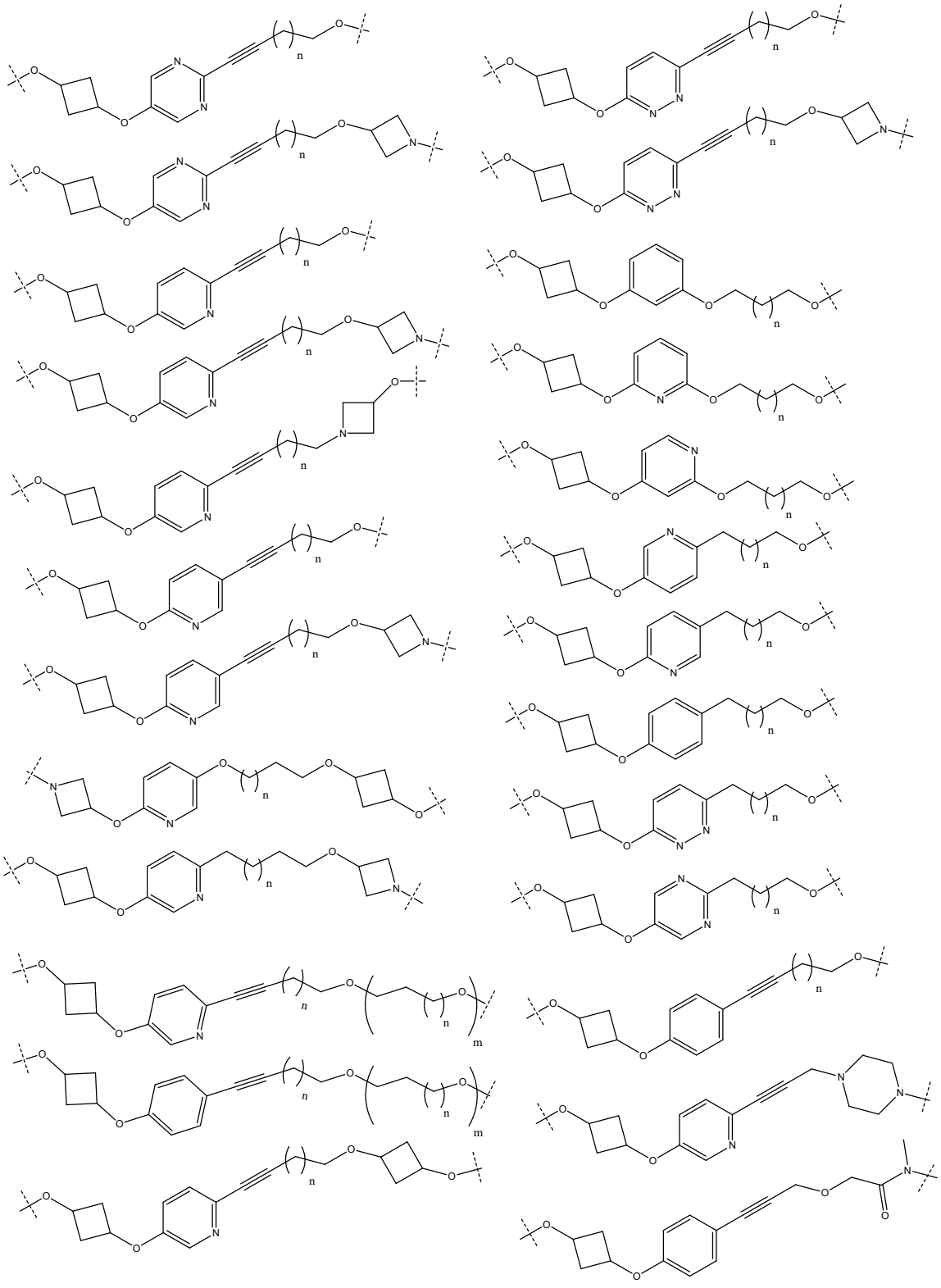


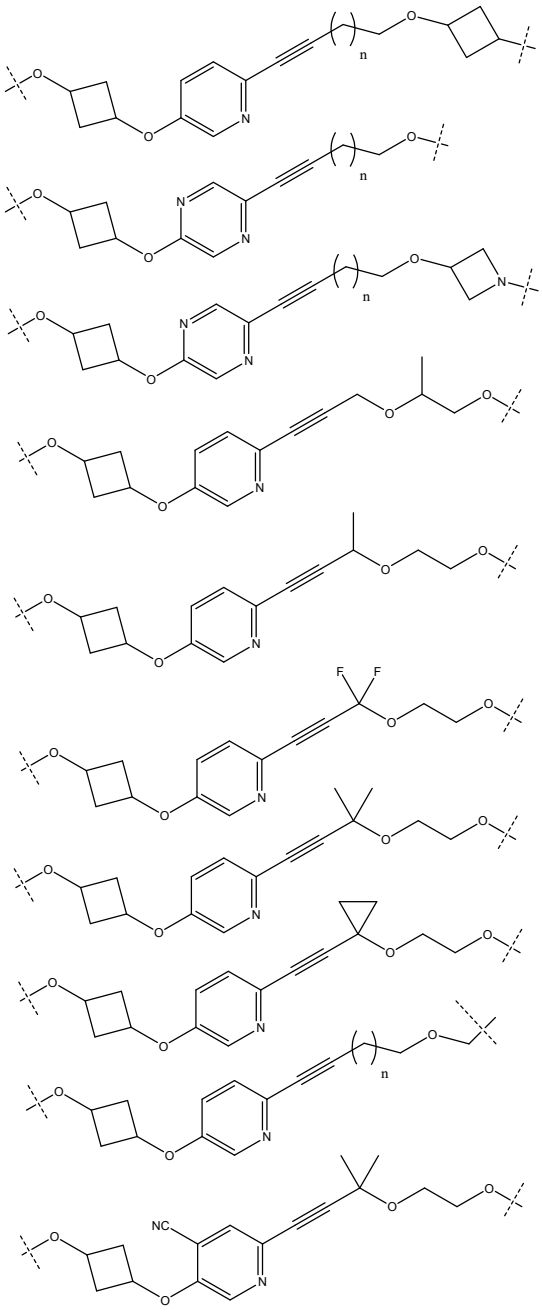


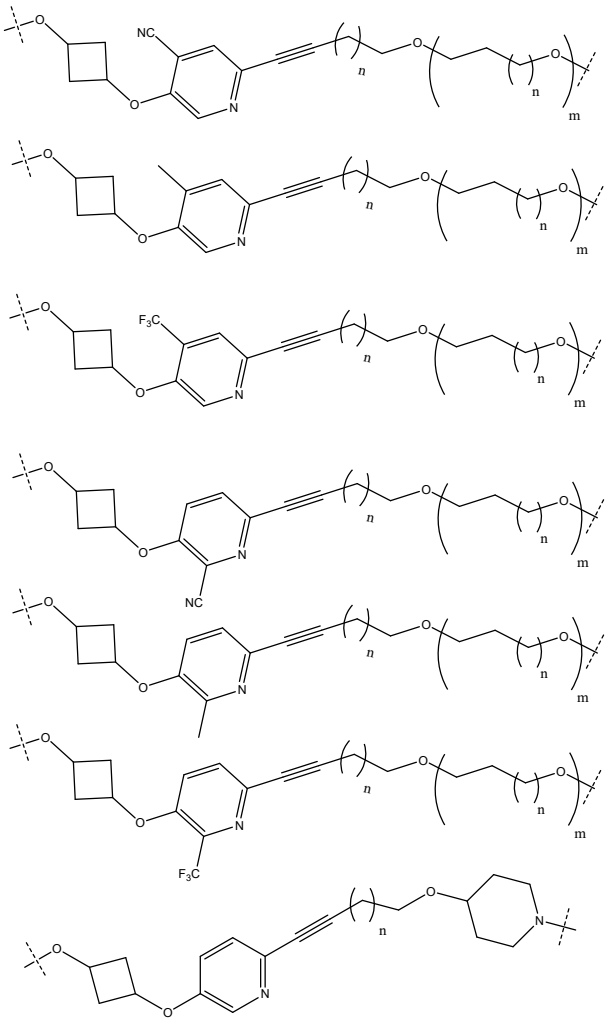


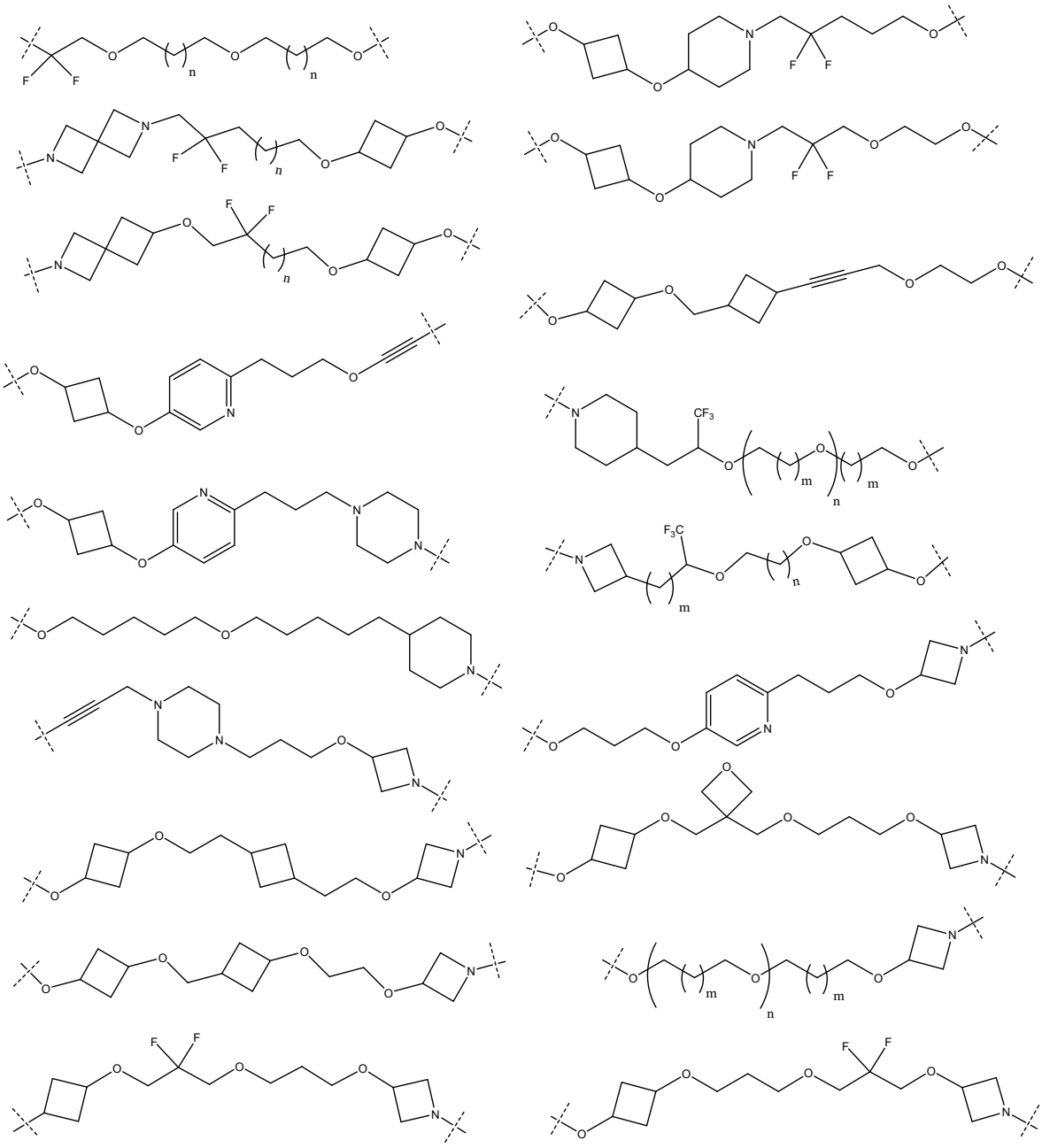


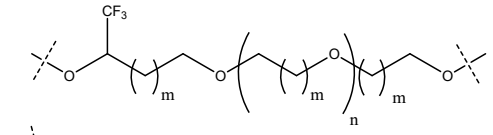


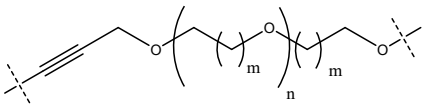


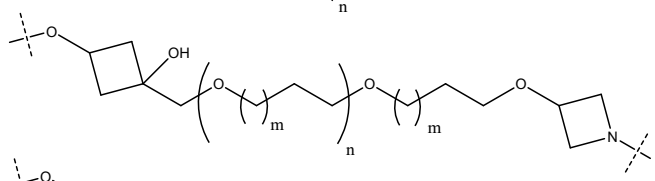


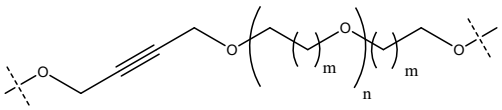


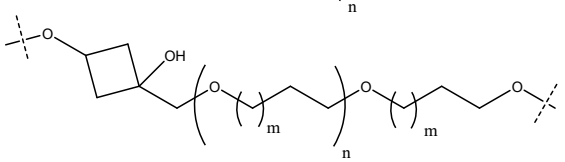


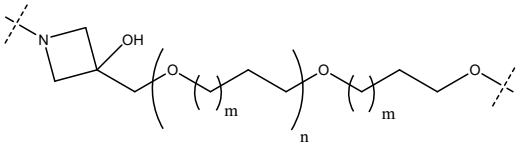


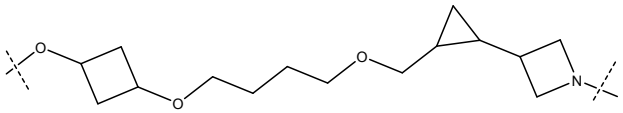


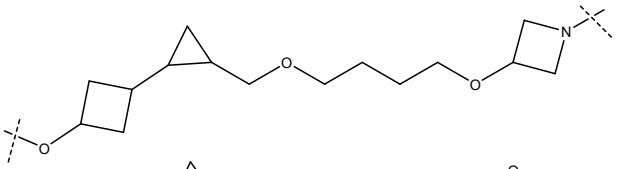


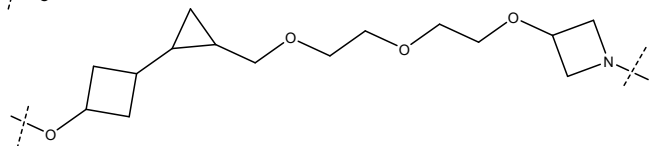


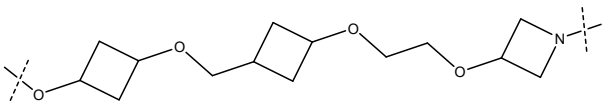


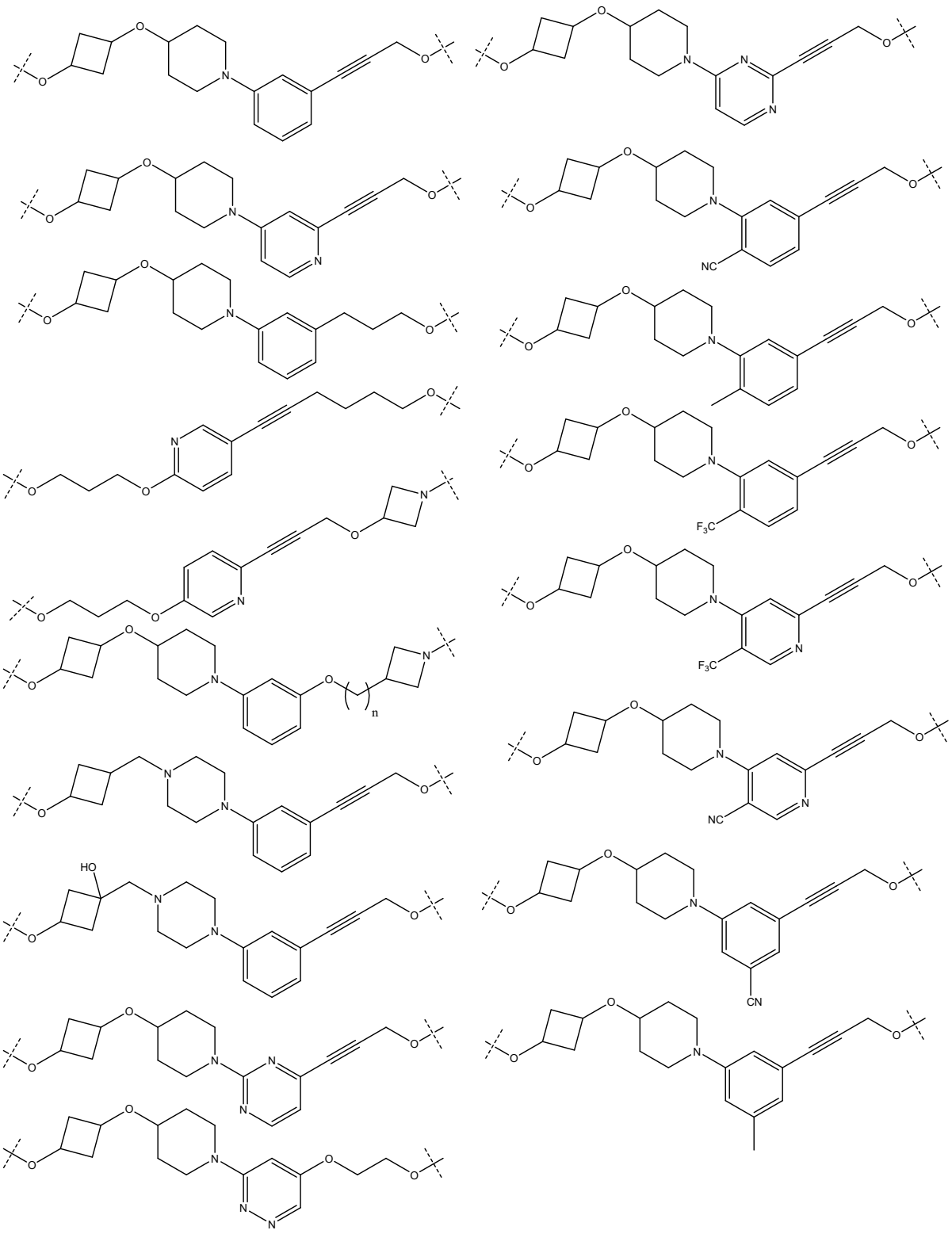


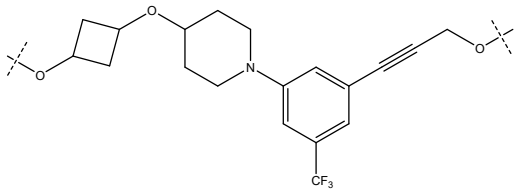


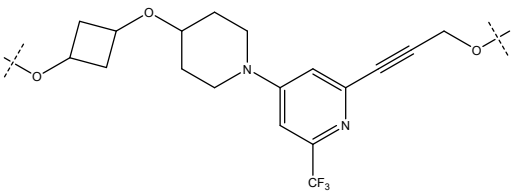


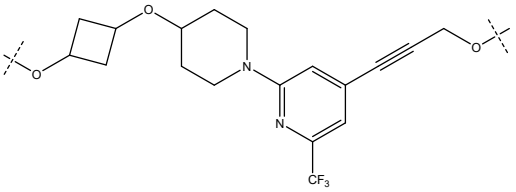


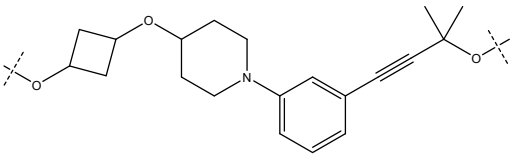


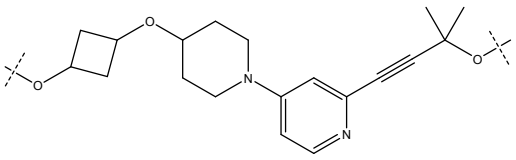


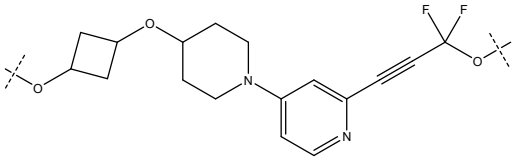


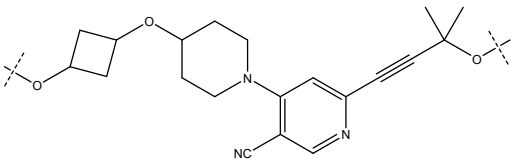


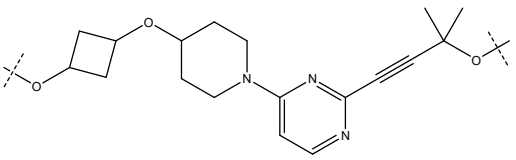


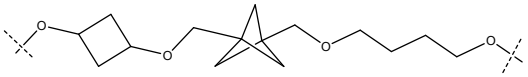


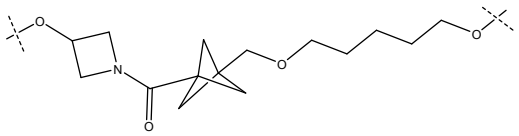


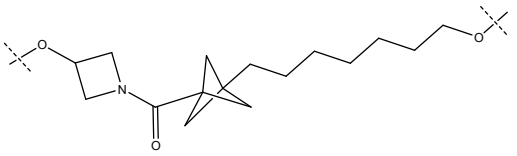


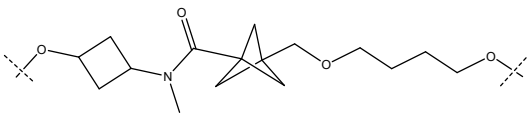


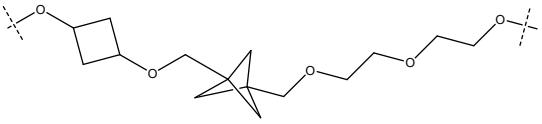




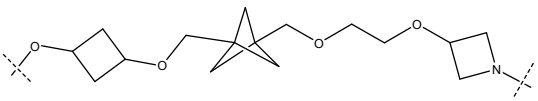


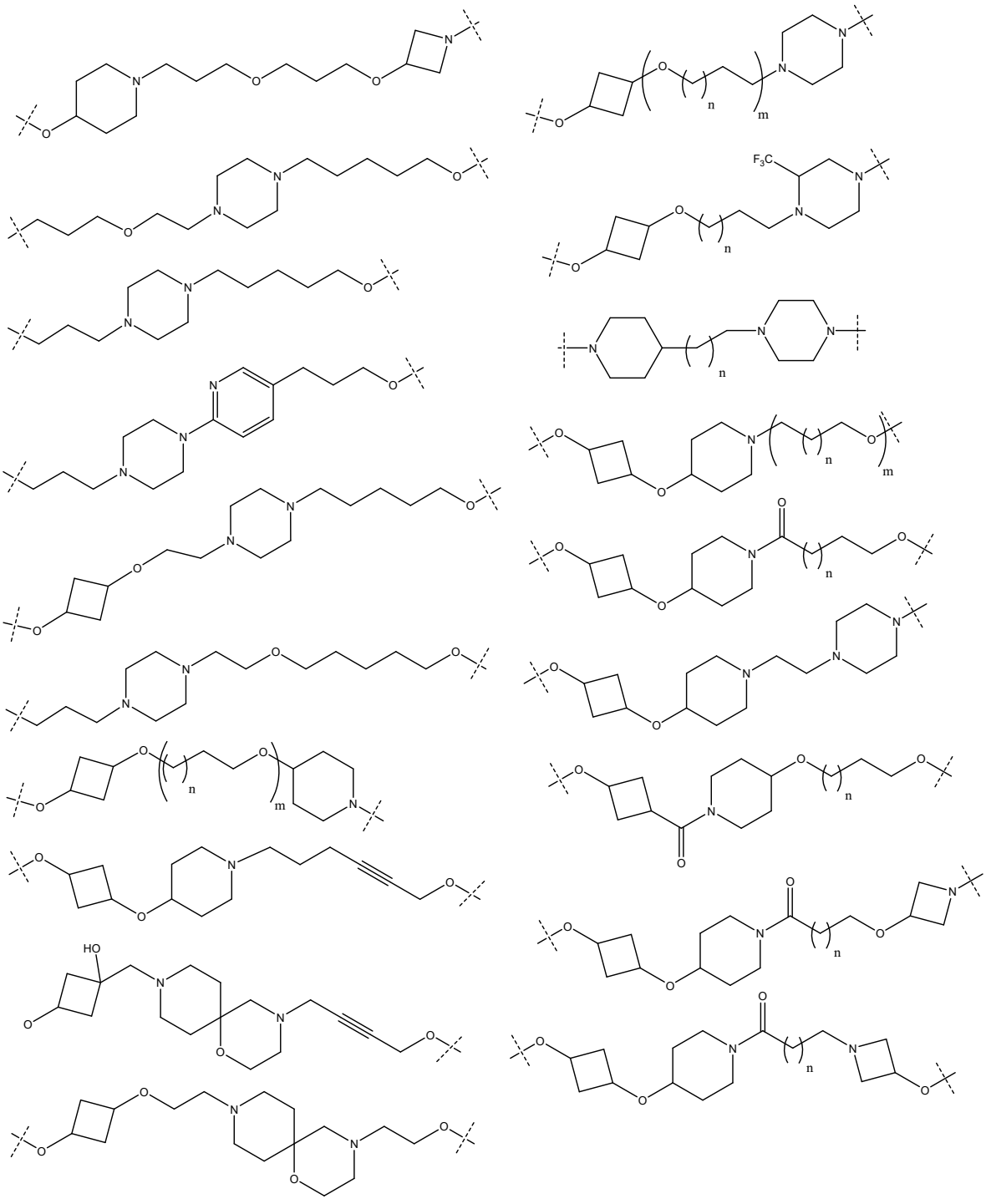


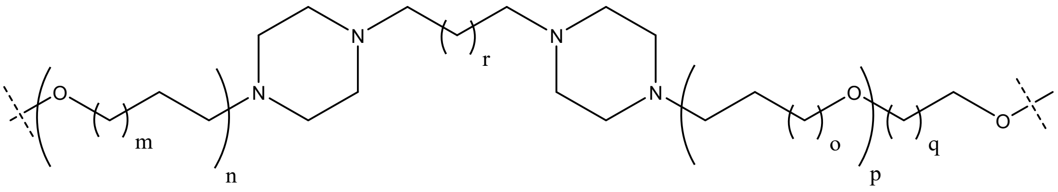


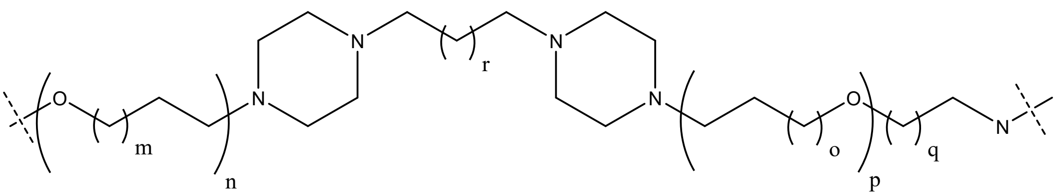


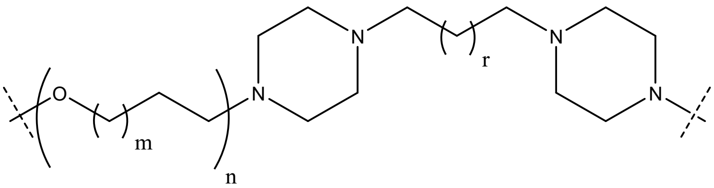


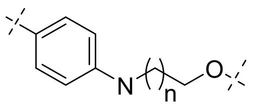


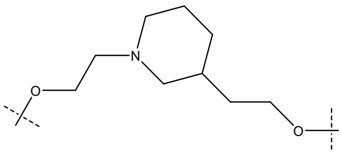


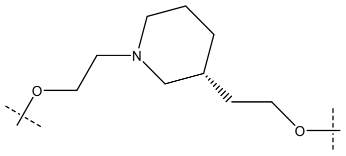


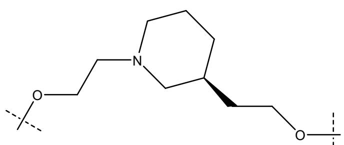


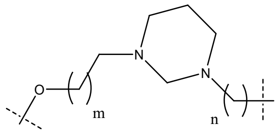


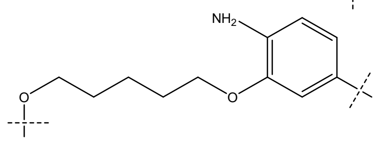


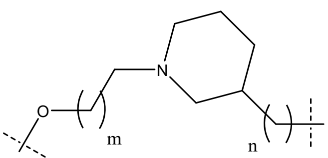


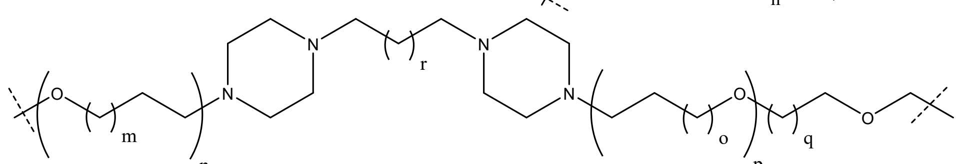

;

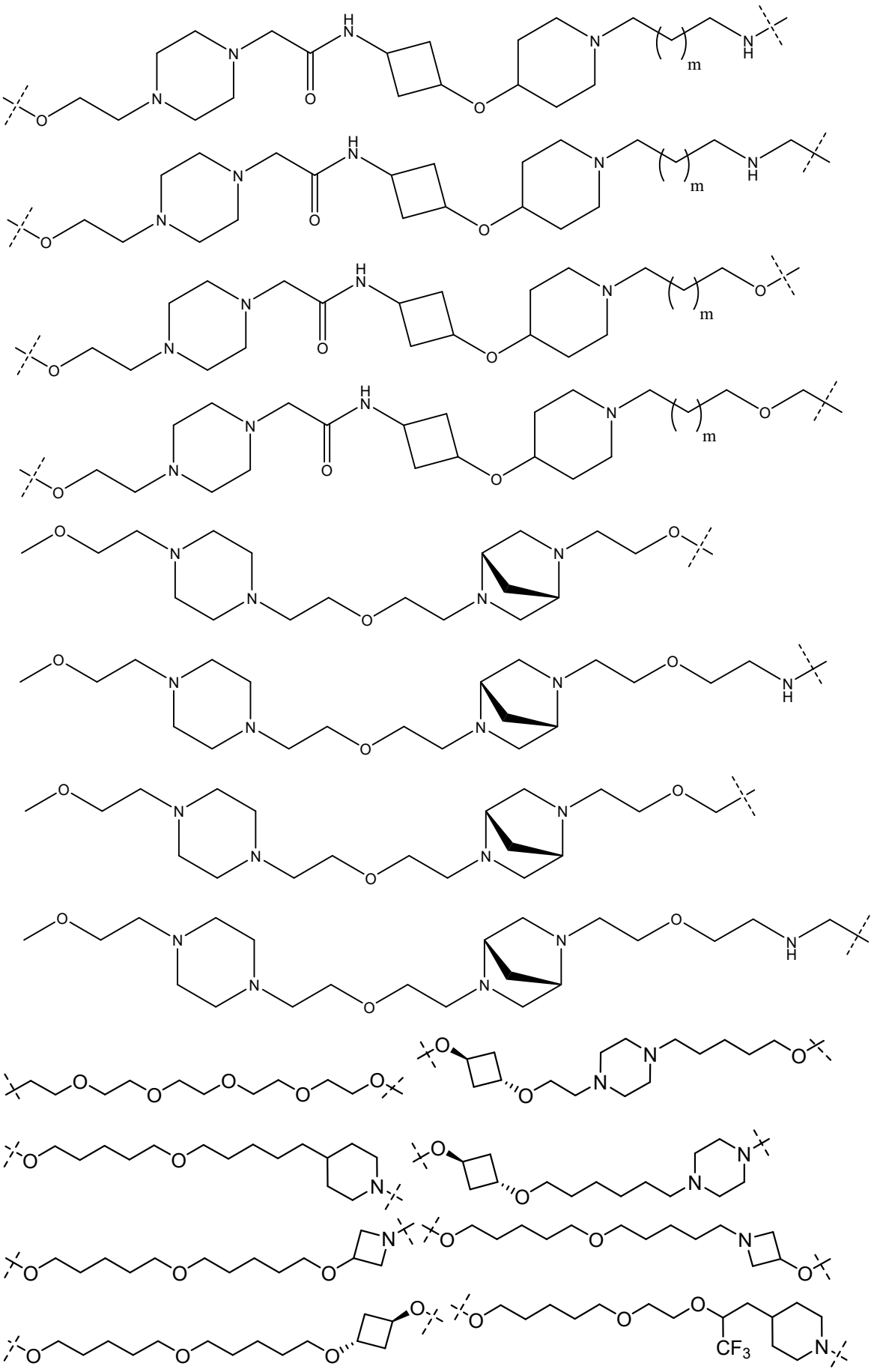


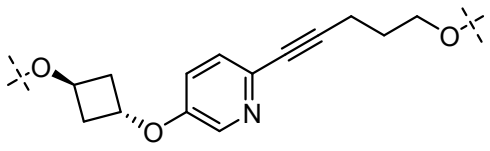






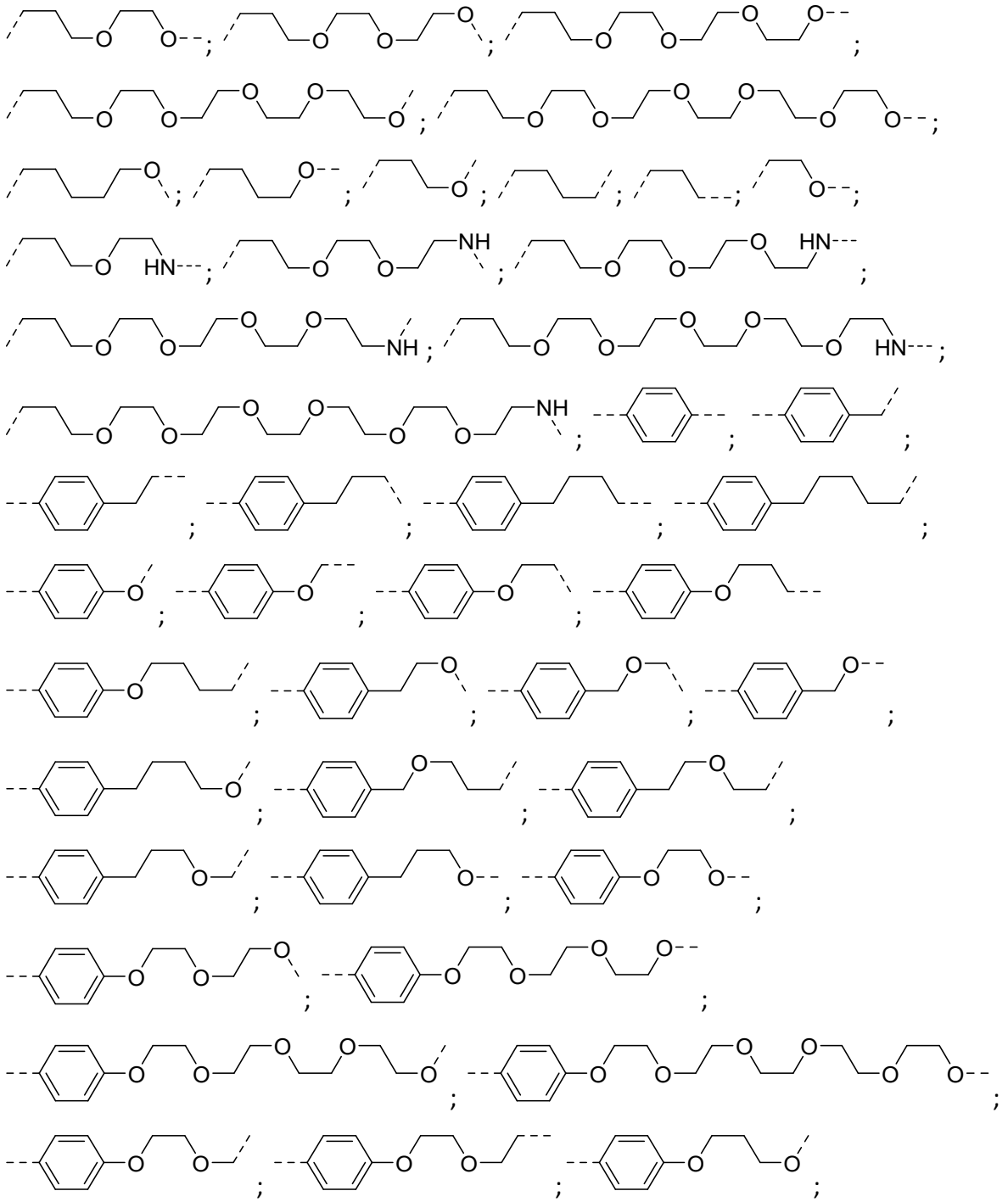


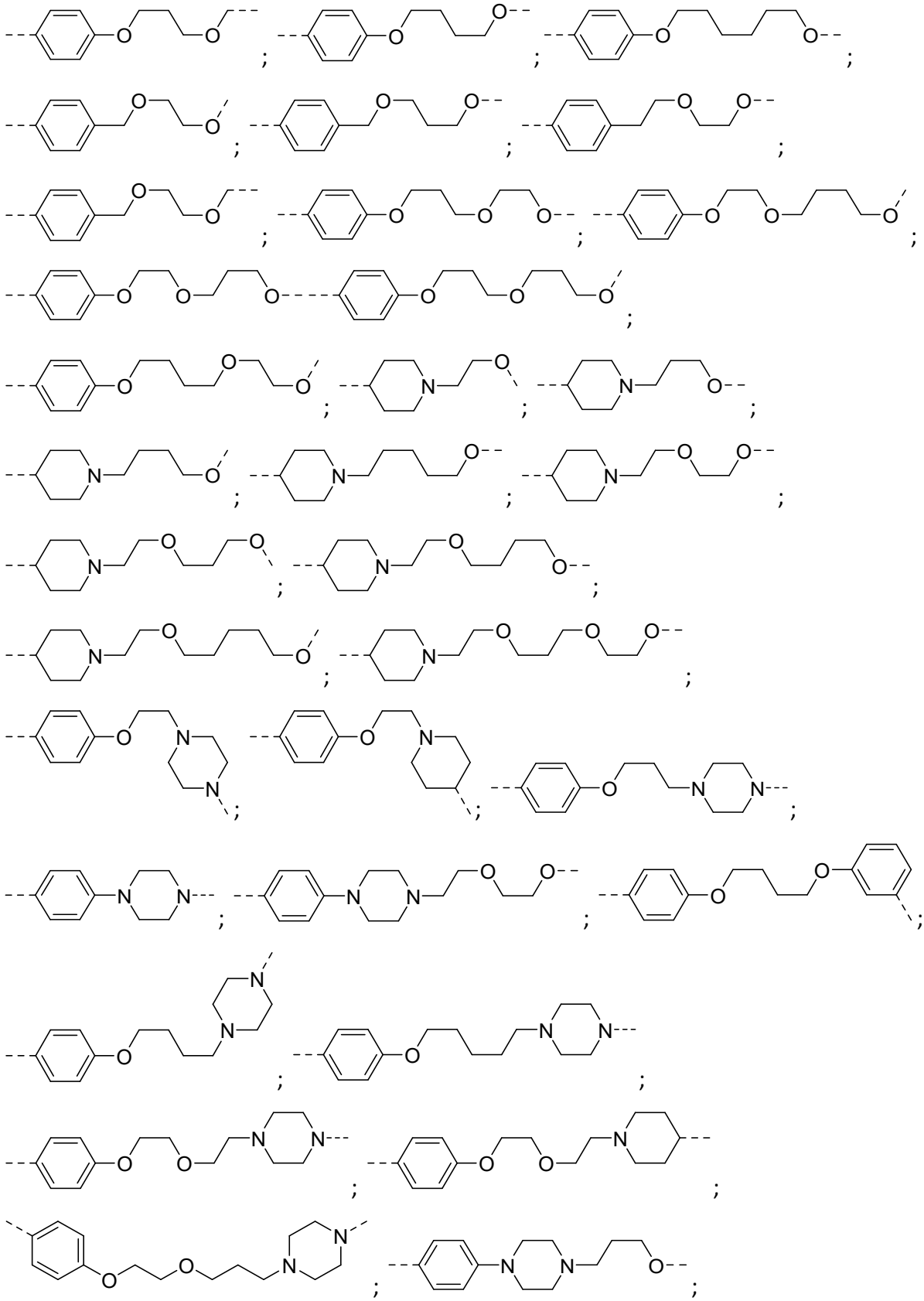


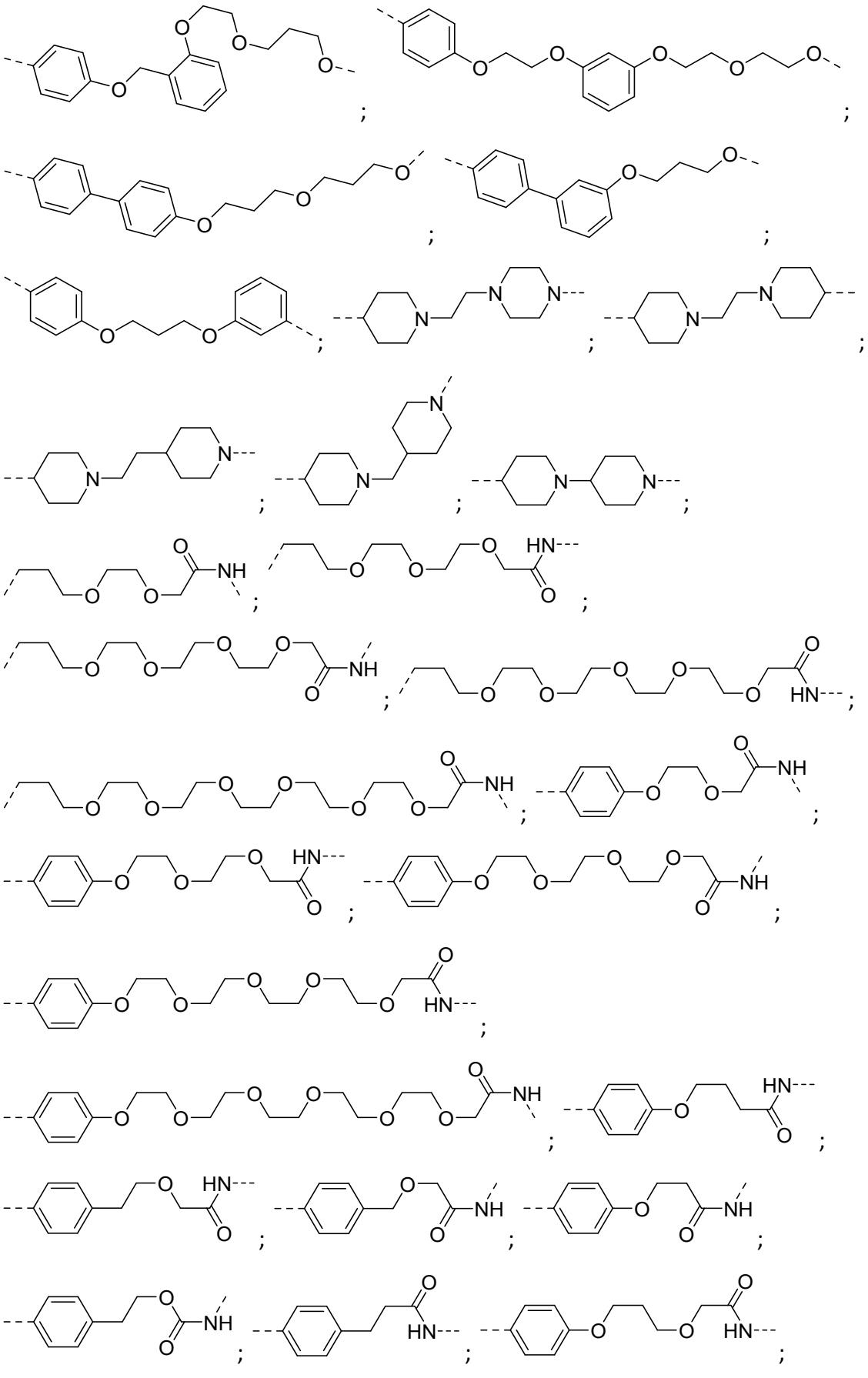


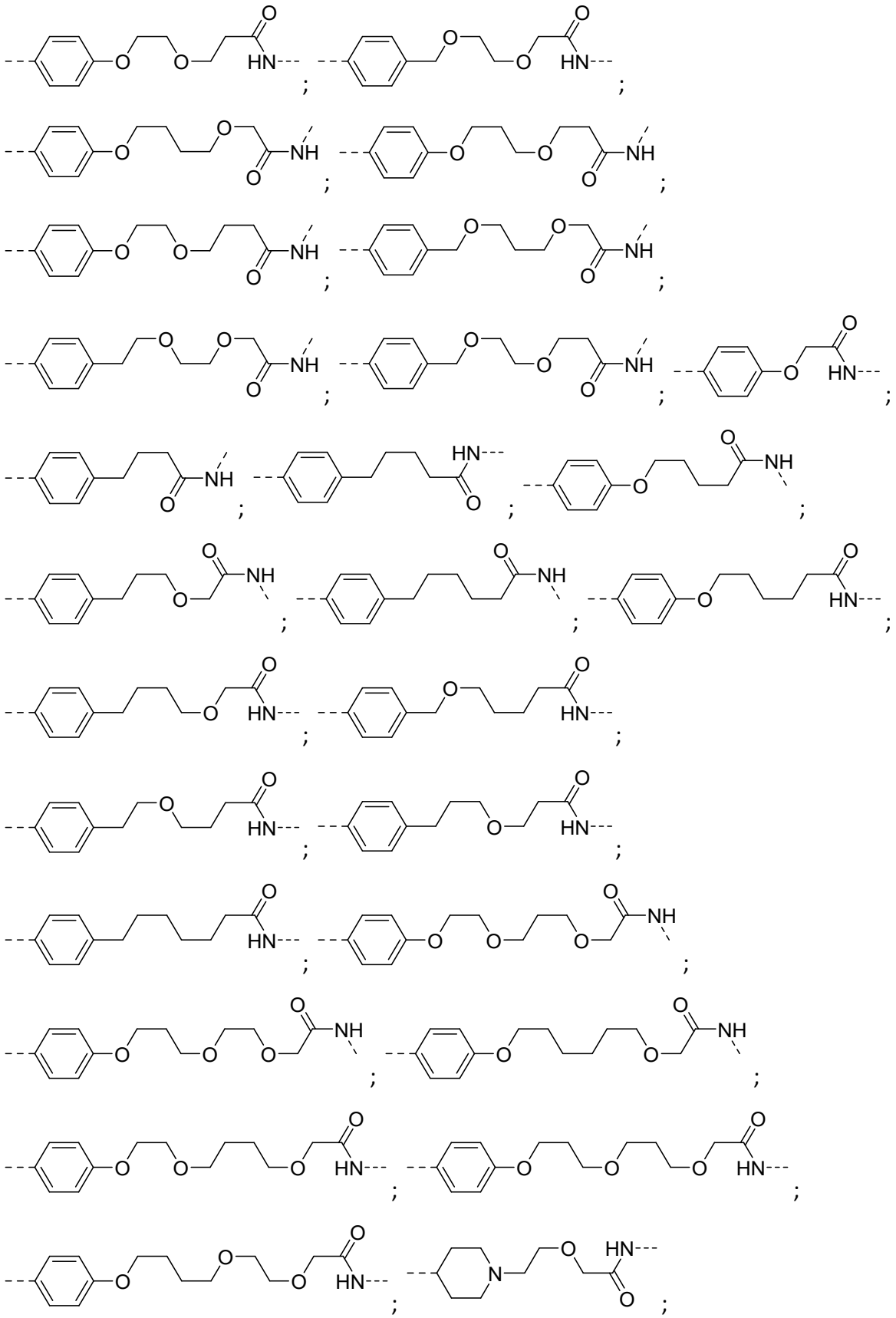
, en donde cada m, n, o, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

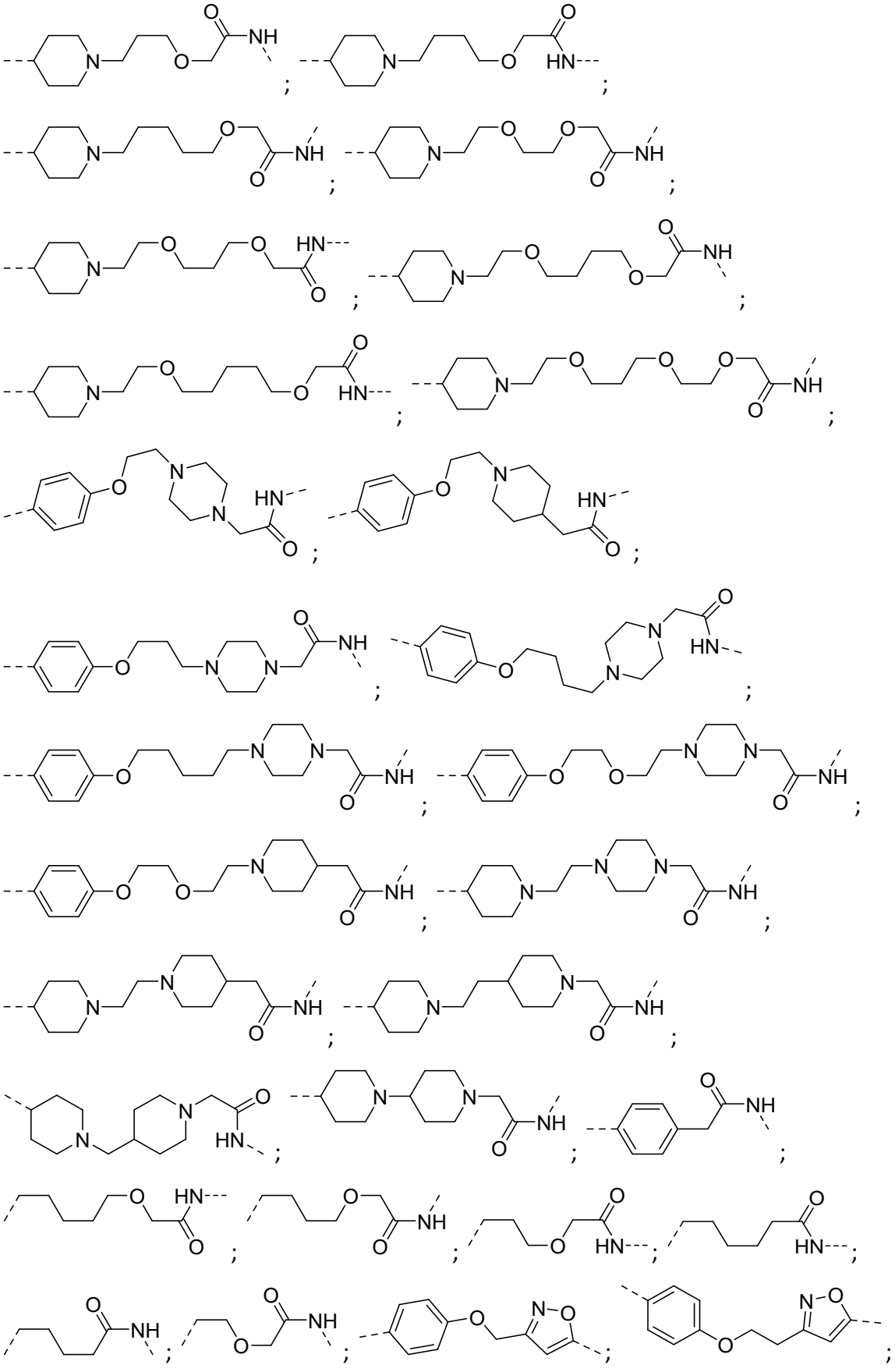
13. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

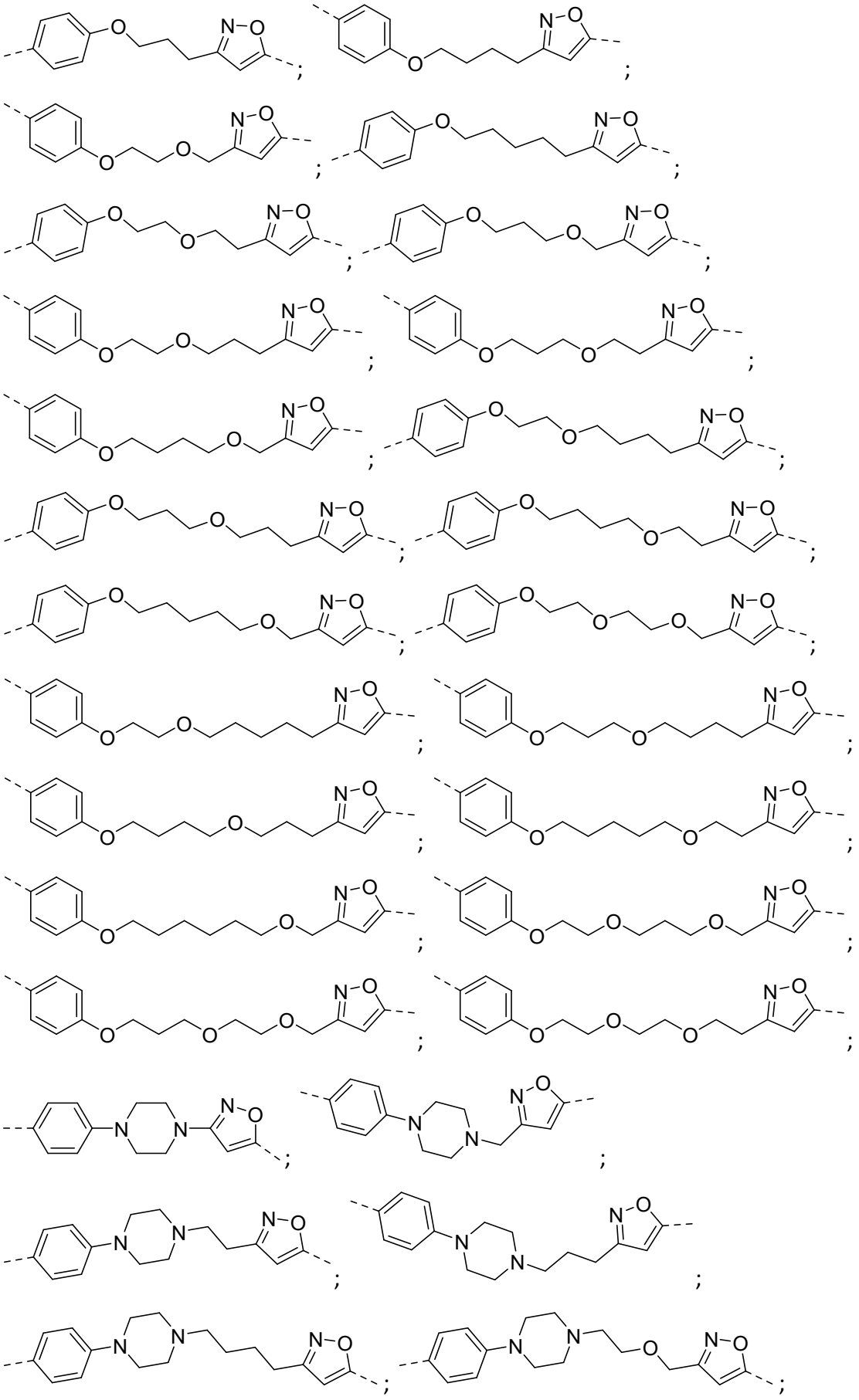


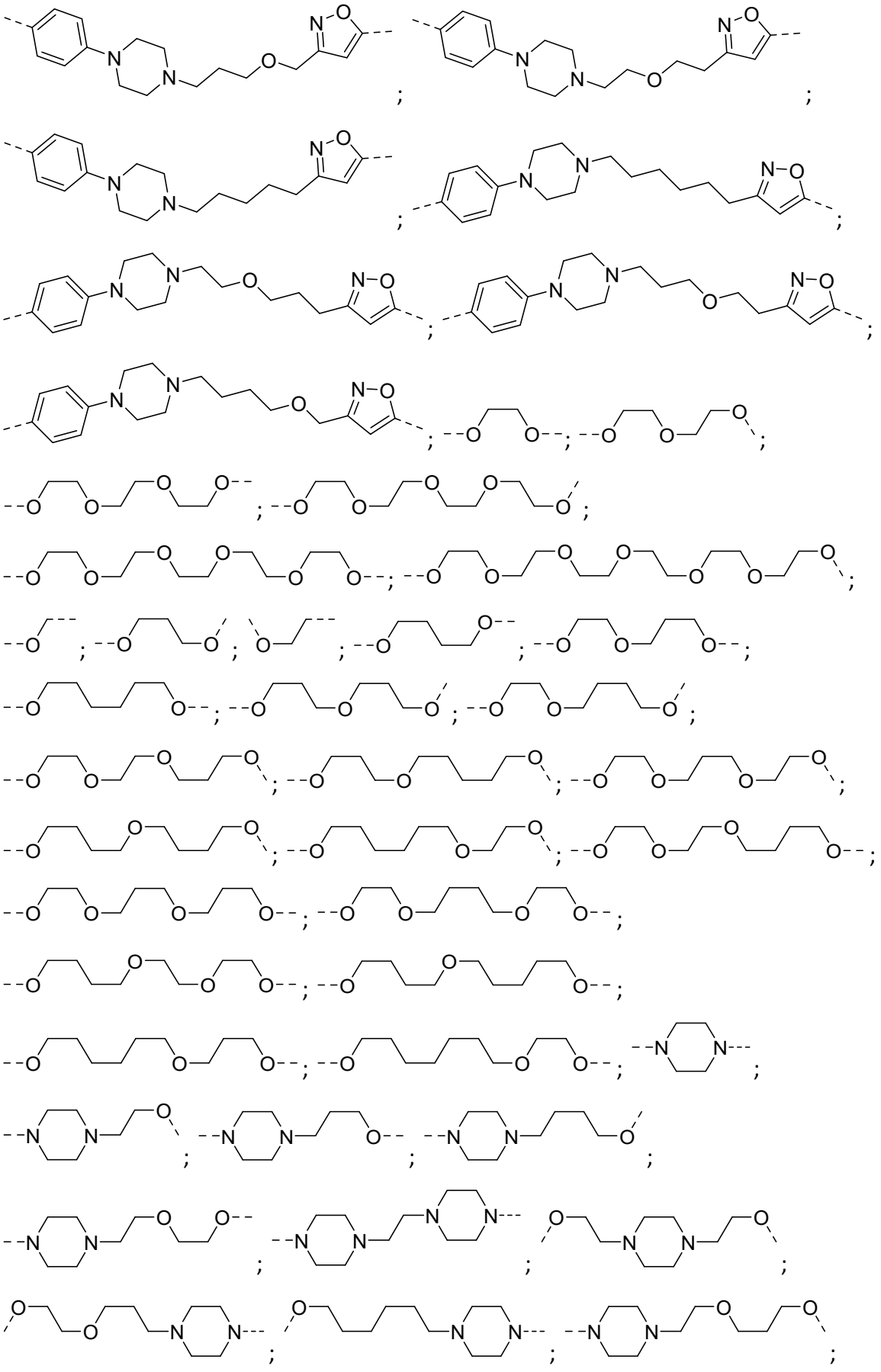


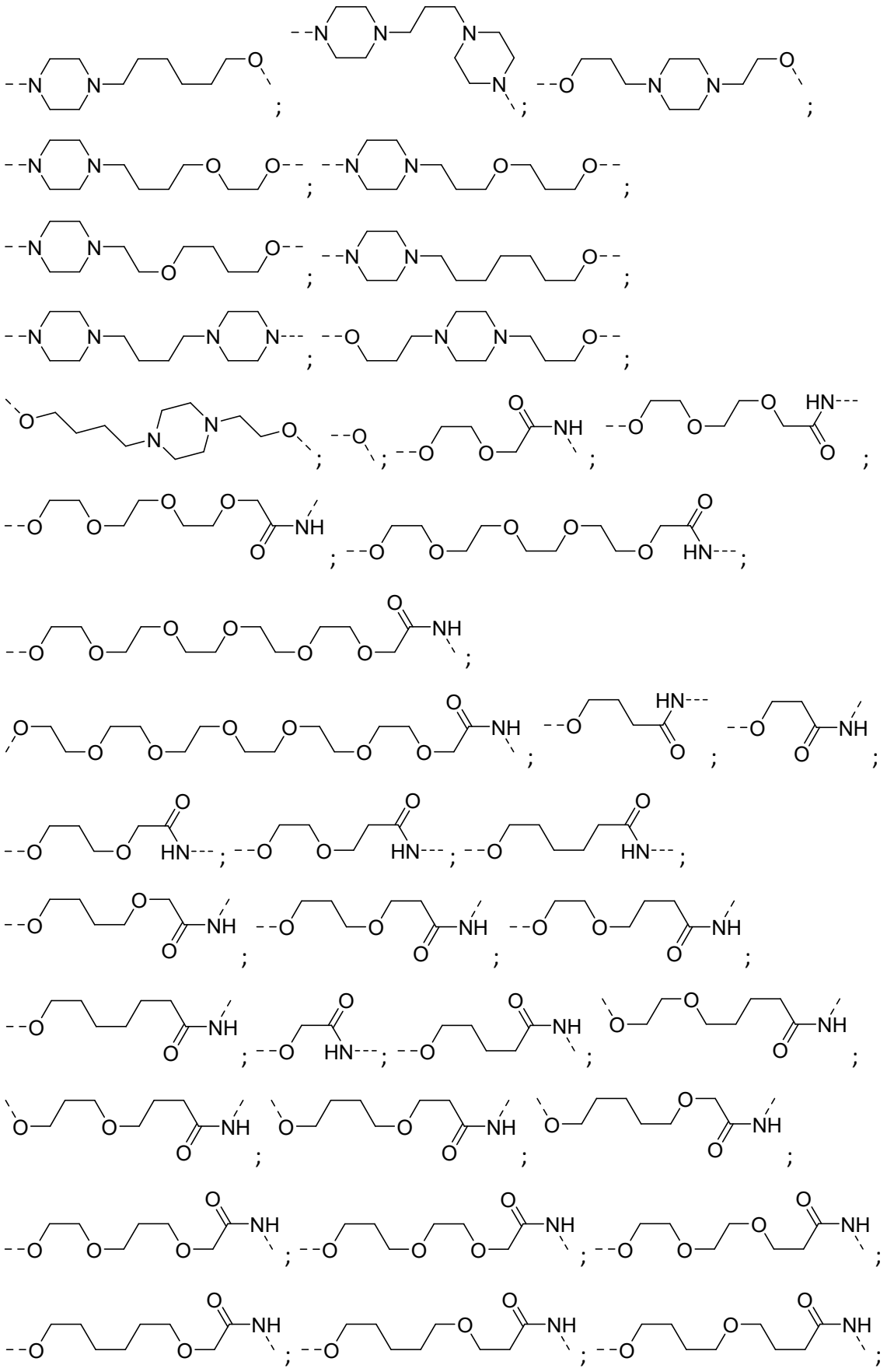


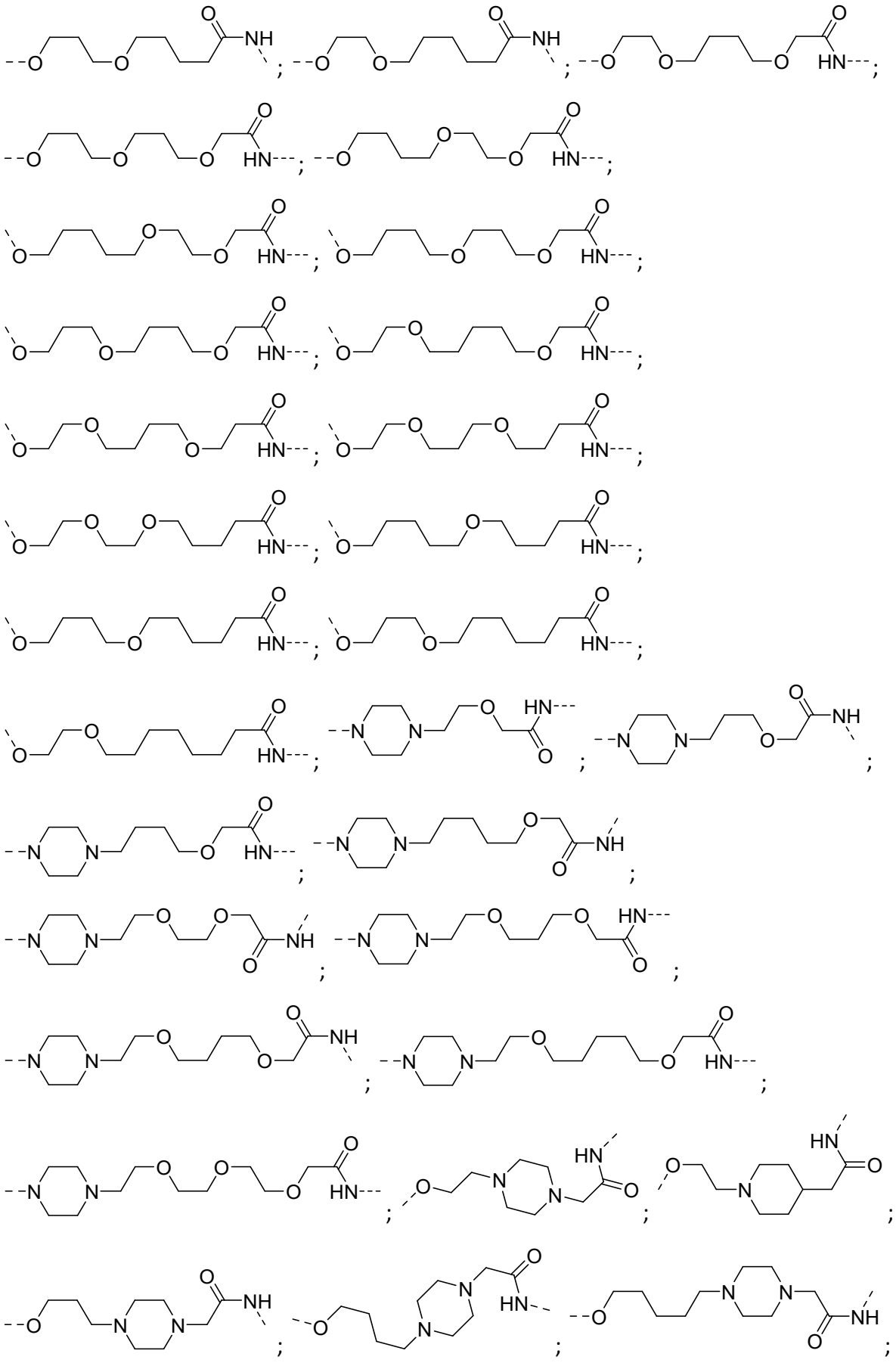


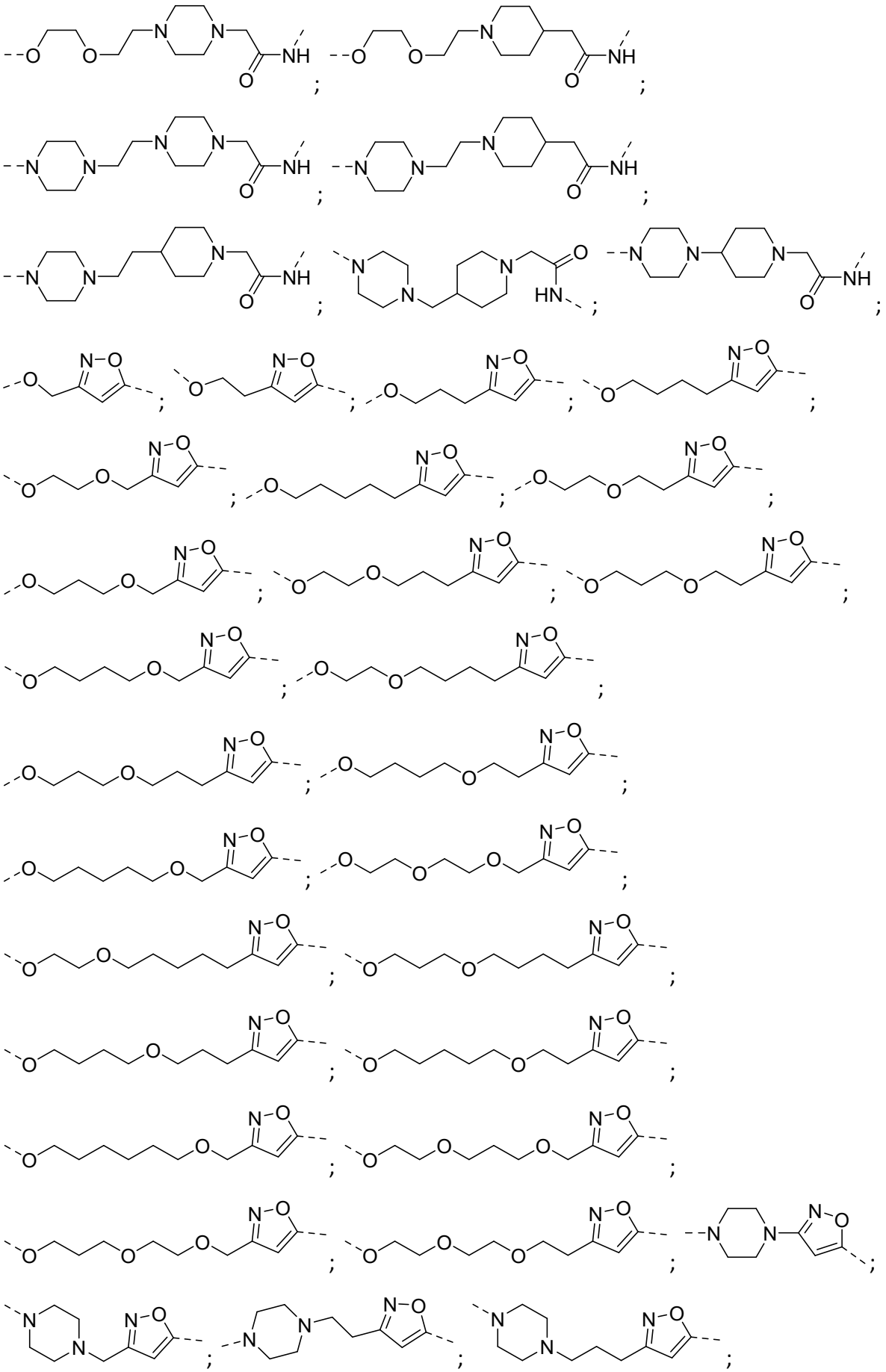


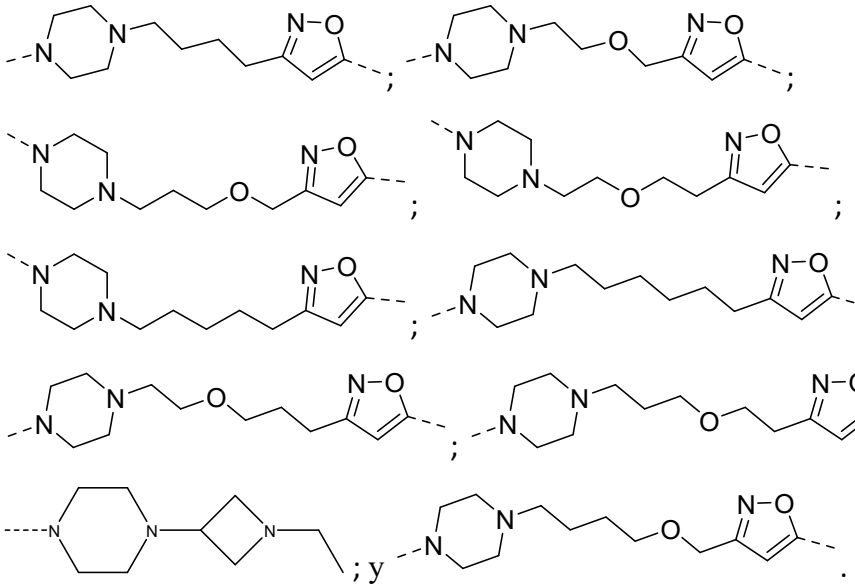




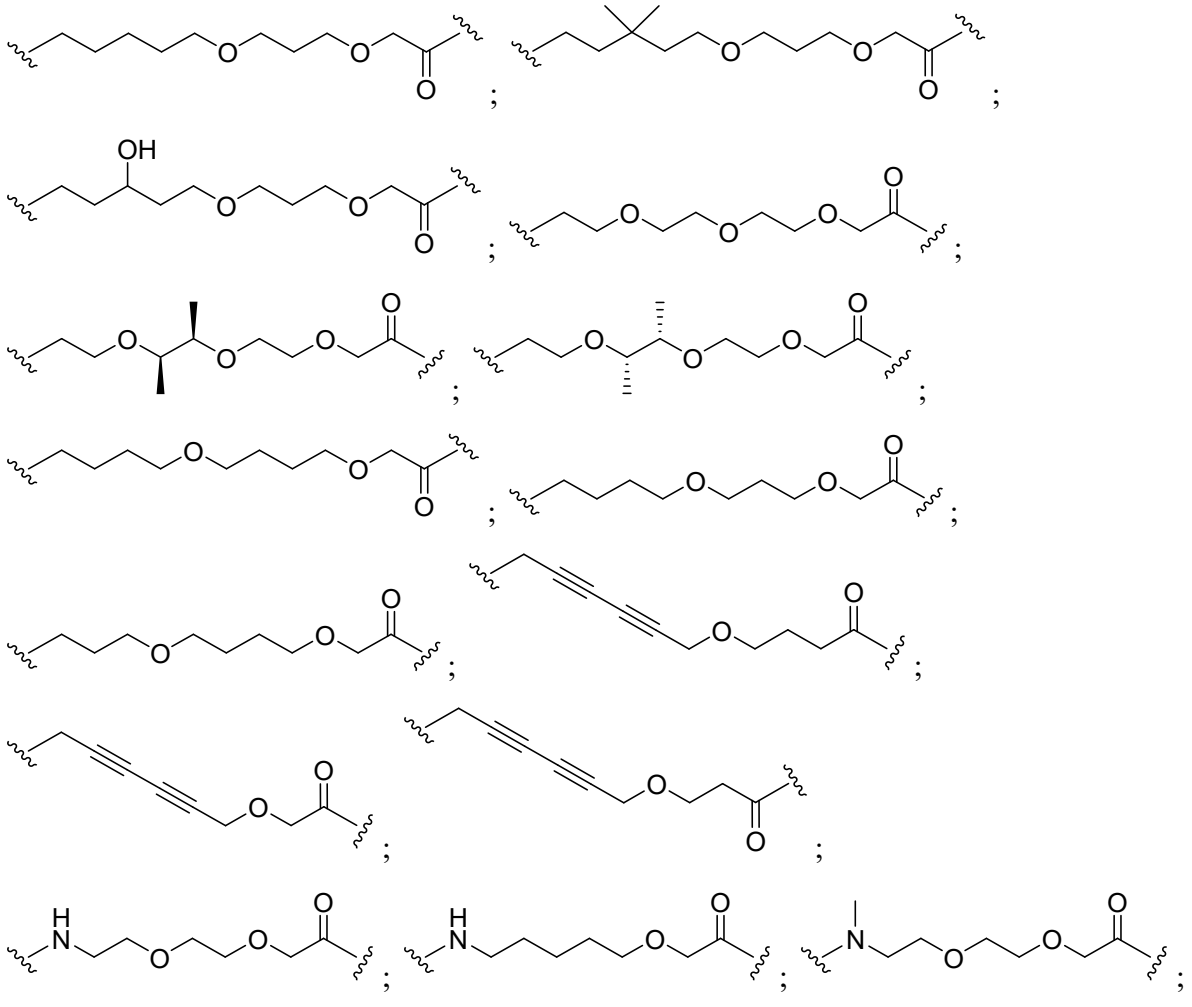


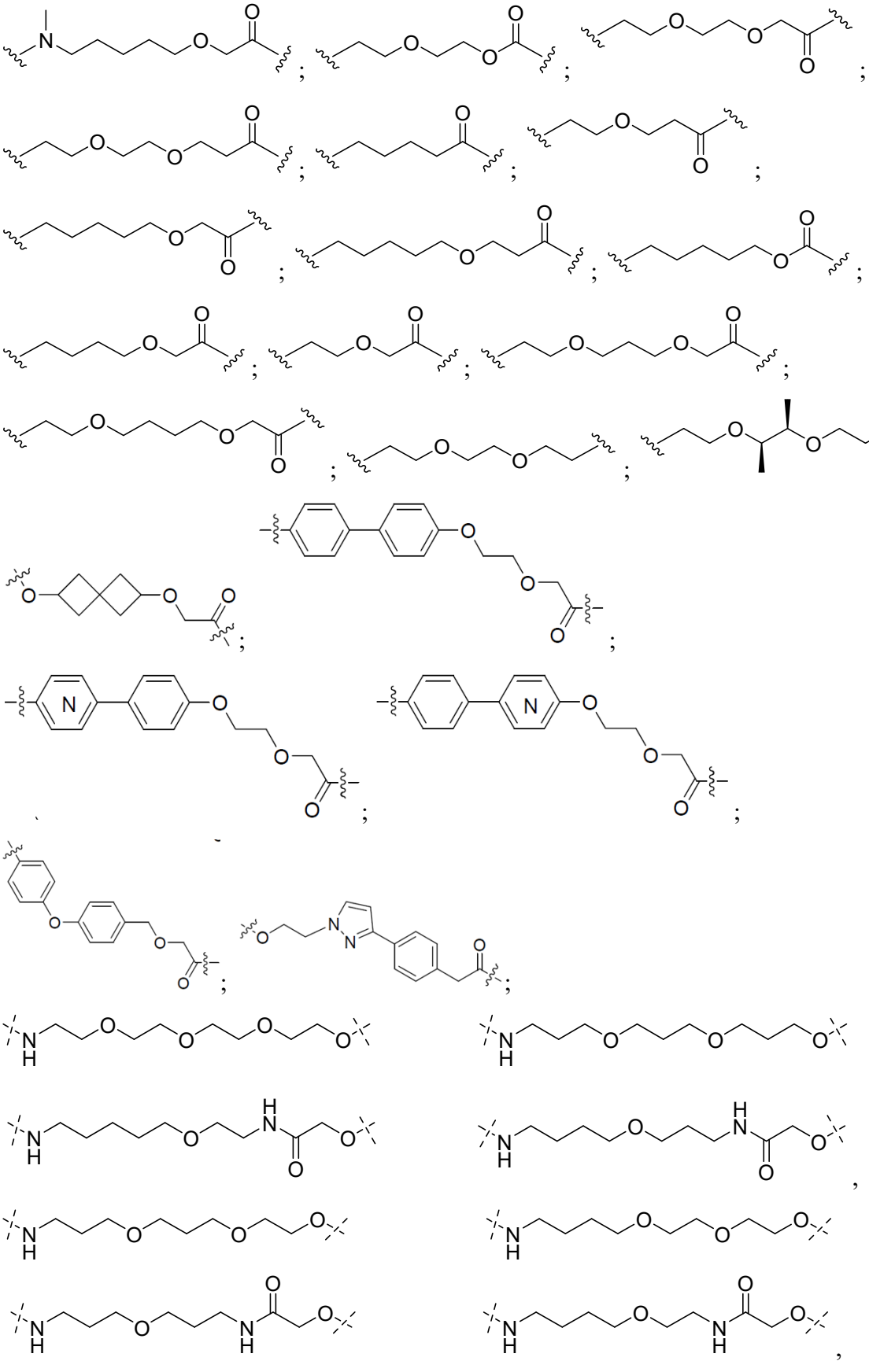






14. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el enlazador (L) se selecciona de:







,



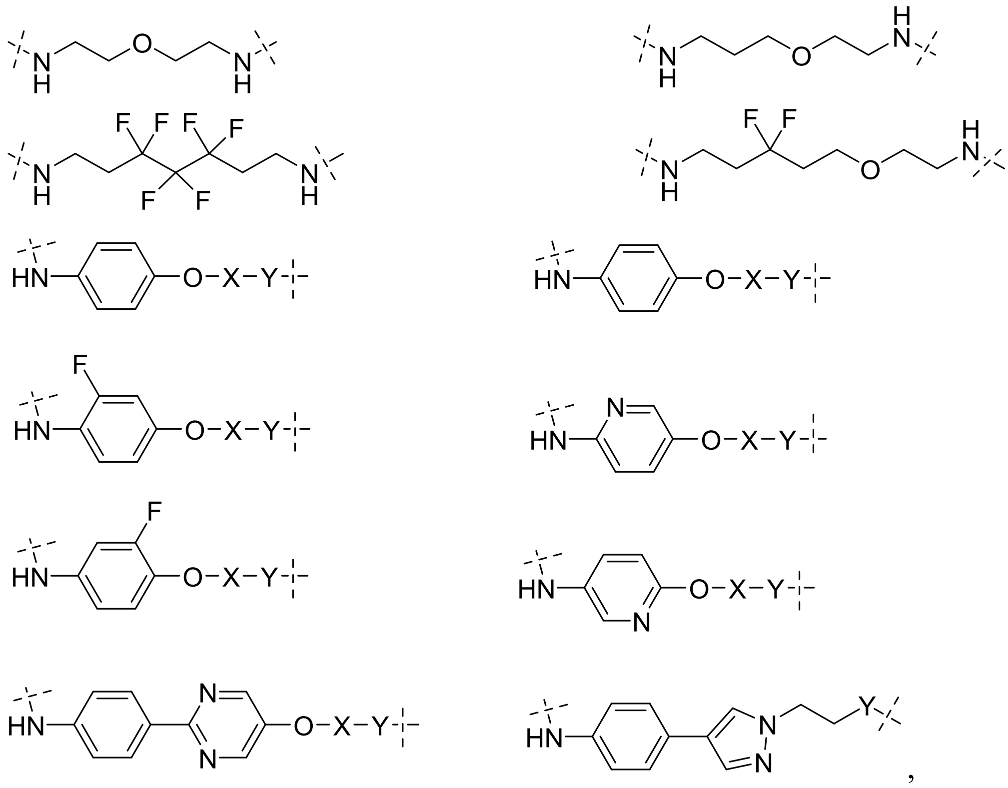
,



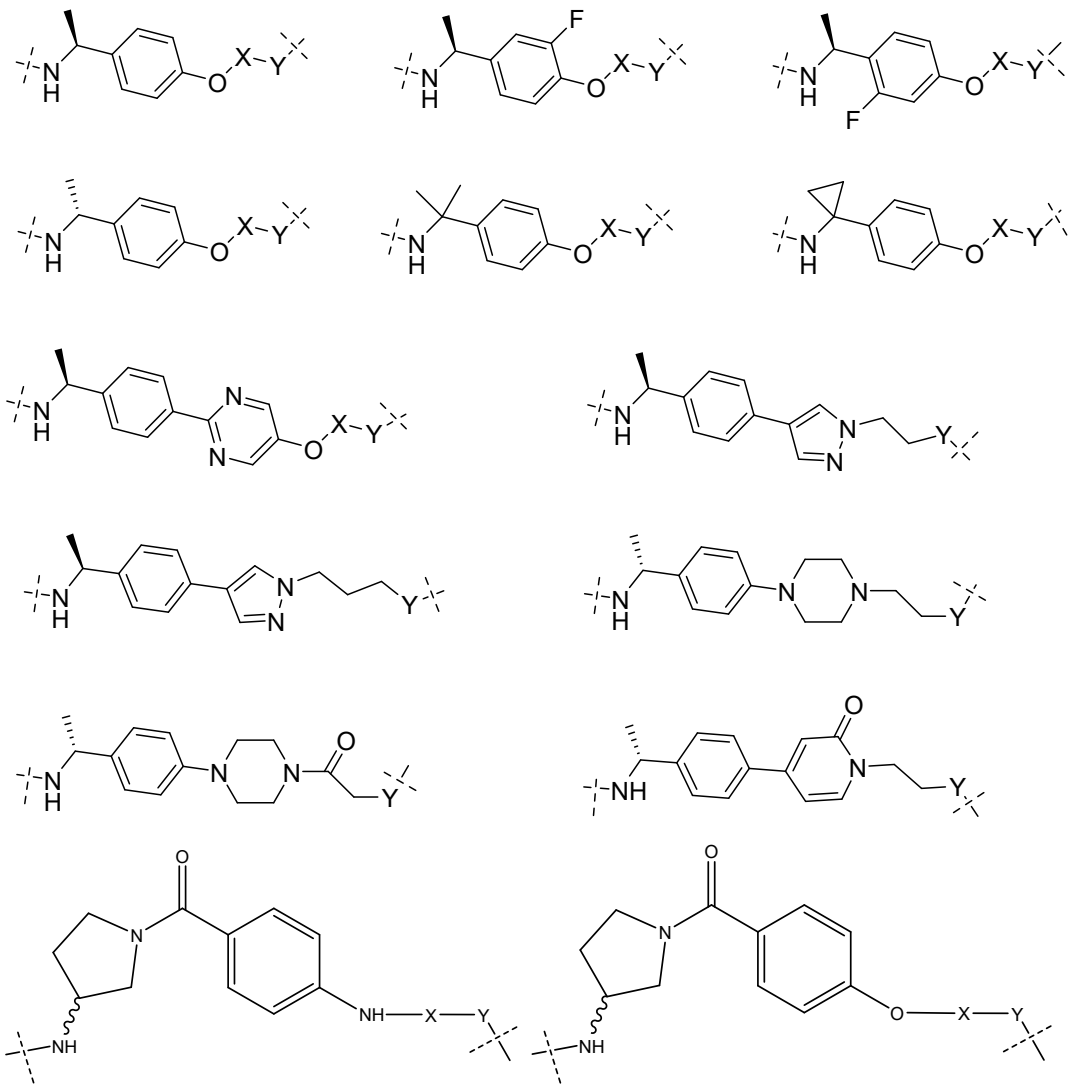
,



,



,

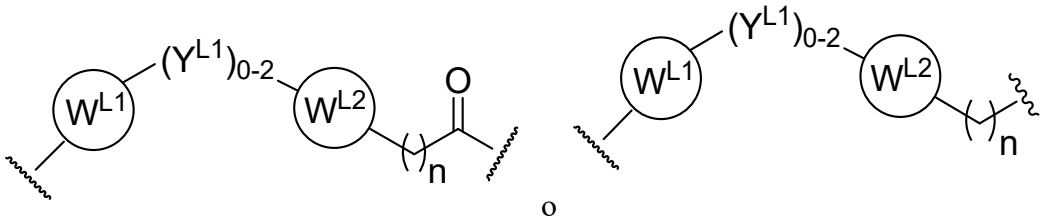


en donde:

"X" en las estructuras anteriores puede ser una cadena lineal con átomos que varían de 2 a 14, y la cadena mencionada puede contener heteroátomos tales como oxígeno; y

"Y" en las estructuras anteriores puede ser O, N, $S(O)_n$ (n = 0, 1, 2).

15. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de:



o

,

en donde:

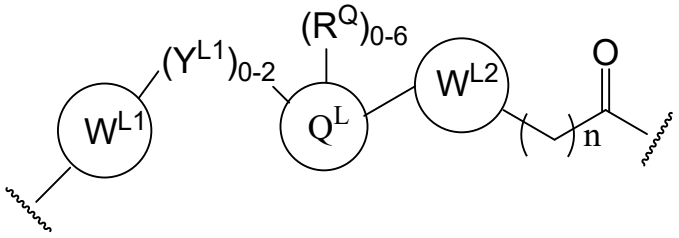
W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente 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);

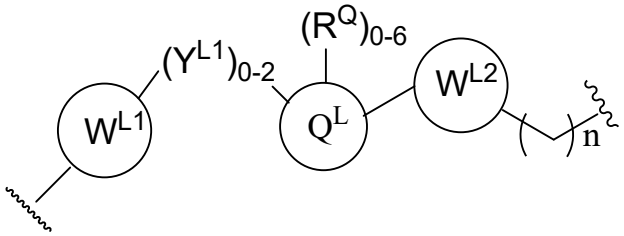
n es 0-10; y

una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o CLM.

16. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde el enlazador comprende una estructura seleccionada de:



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);

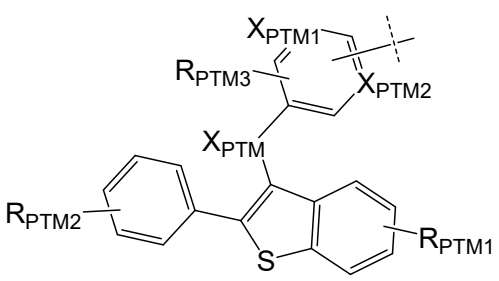
n es 0-10; y

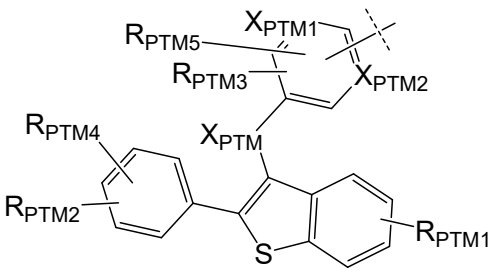
una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o CLM.

17. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el enlazador (L) es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.

18. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-17, en donde la PTM es una estructura química que incluye al menos uno de (A), (B), (C), (D), (E), o una combinación de estos:

(A) una porción de unión al receptor de estrógeno (EBM) que comprende PTM-I o PTM-II:





PTM-I y 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;

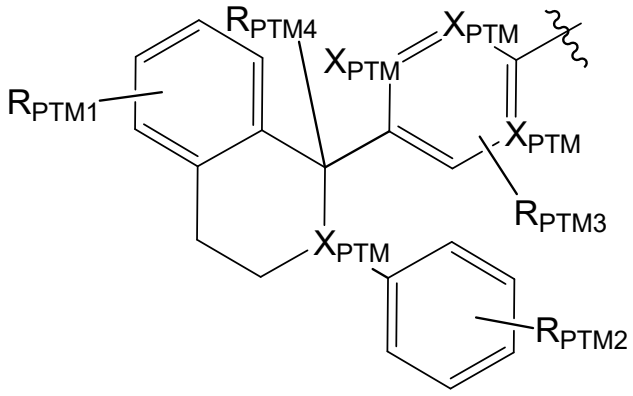
R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

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;

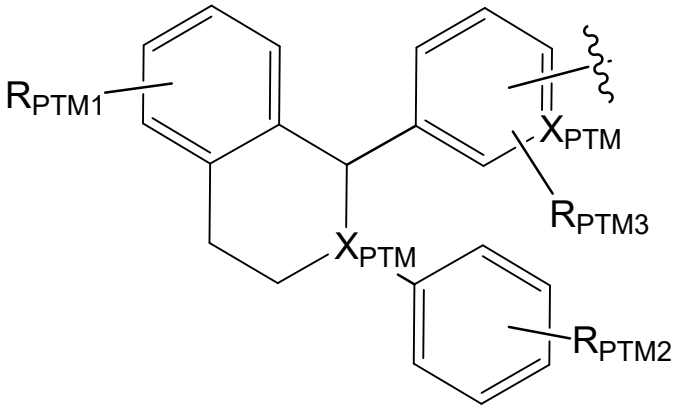
PTM-I tiene al menos una R_{PTM2} y al menos una R_{PTM3} en cada uno de los anillos respectivos; y el  indica el sitio de unión de al menos uno del enlazador, la CLM, una CLM', o una combinación de estos;

(B) una porción de direccionamiento a la proteína del receptor de estrógeno representado por la estructura química:



o

Fórmula (I_{PTM})



,

Fórmula (II_{PTM})

en donde:

cada X_{PTM} es independientemente CH, N;

 indica el sitio de unión de al menos uno de enlazador, la CLM, una CLM', o una combinación de estos;

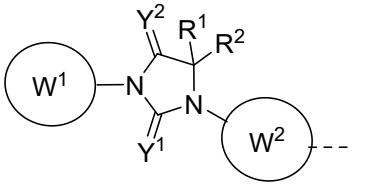
cada R_{PTM1} es independientemente OH, halógeno, alcoxi, metoxi, etoxi, $O(CO)R_{PTM}$, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono-, di- o tri- y el R_{PTM} es un grupo alquilo o cicloalquilo con 1 a 6 carbonos o grupos arilos;

cada R_{PTM2} es independientemente H, halógeno, CN, CF_3, alquilo lineal o ramificado, alcoxi, metoxi, etoxi, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono- o di-;

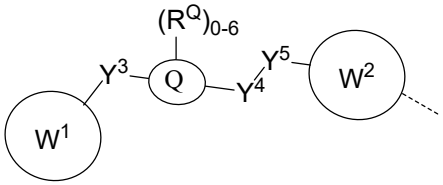
cada R_{PTM3} es independientemente H, halógeno, en donde la sustitución puede ser una sustitución mono- o di-; y

R_{PTM4} es un H, alquilo, metilo, etilo.

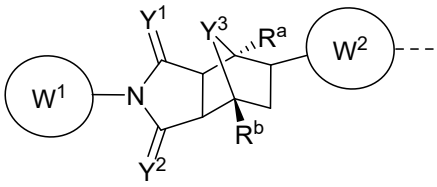
(C) una porción de unión (ABM) al receptor de andrógenos (AR) comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



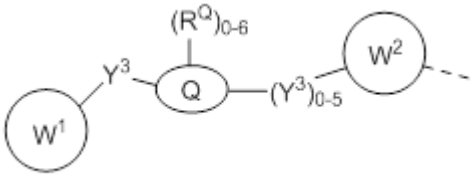
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; y



ABM-d ,

en donde:

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

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S, SO2, heteroarilo o arilo;

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

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

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), halógeno, C_{1-6} alcoxi, cíclico, heterocíclico o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

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

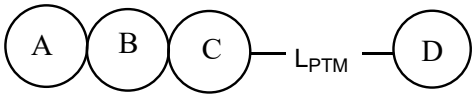
cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), -OR^{W2A}, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo

(opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclico, OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$CN;

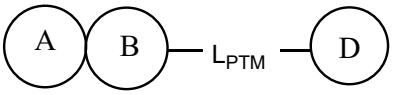
R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3}alquilo; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos uno del enlazador, la CLM, una CLM' o una combinación de estos;

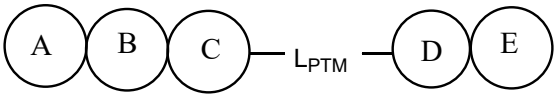
(D) una porción de direccionamiento a la proteína Tau que se representa por al menos uno de la Fórmula I-XI:



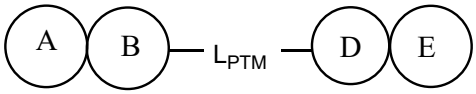
I



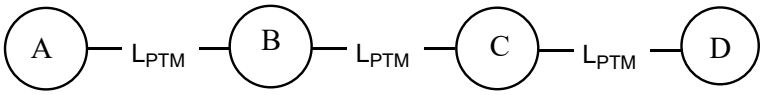
II



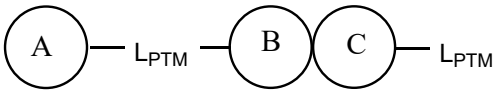
III



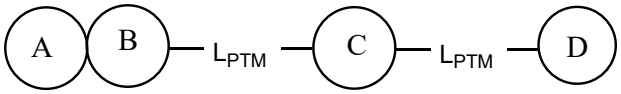
IV



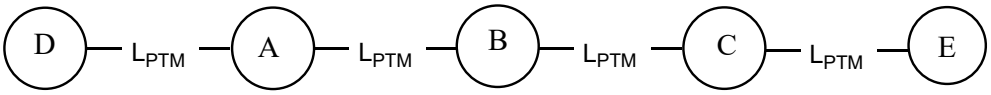
V



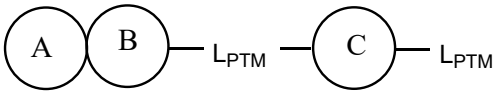
VI



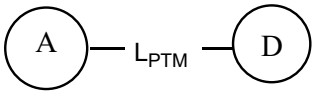
VII



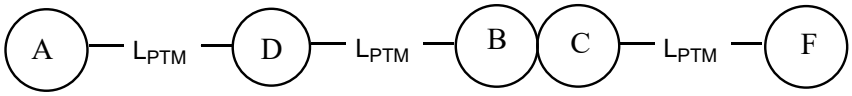
VIII



IX



X



XI

,

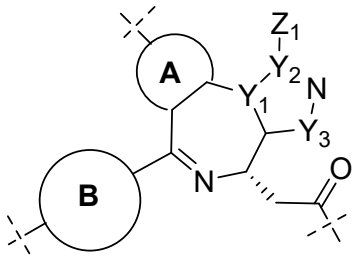
en donde:

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

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

R^1_{PTM} se selecciona de H o alquilo.

(E) un ligando de unión a diazepina o azepina tricíclicas BET/BRD4 que comprende un grupo de acuerdo con la estructura química PTM-a:



PTM-a ,

en donde:

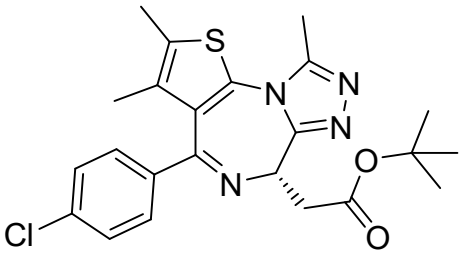
Y_1, Y_2 y Y_3 se seleccionan independientemente del grupo de carbono, nitrógeno u oxígeno y junto con los átomos para formar un anillo aromático fusionado.

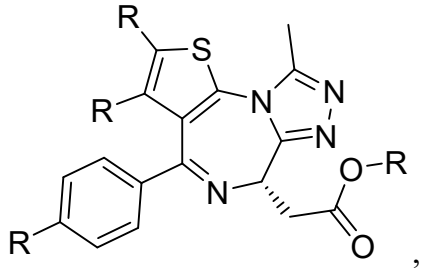
A y B se seleccionan independientemente del grupo de un anillo aromático de 5 miembros, un anillo aromático de 6 miembros, un anillo heteroaromático, un carbocíclico, un tiofeno, un anillo de pirrol, una piridina, una pirimidina, una pirazina, un anillo de pirazol cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halógeno, un anillo aromático y heteroaromático; en donde el anillo A se fusiona con la porción central de azepina (Y1=C) o diazepina (Y1=N); y

Z1 se selecciona del grupo de grupos metilo o analquilo, y

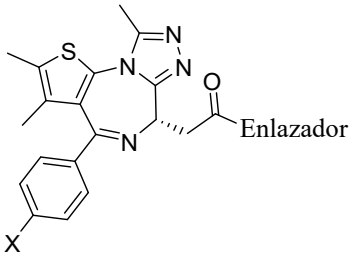
en donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos uno del enlazador, la CLM, una CLM' o una combinación de estos.

19. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-19, en donde la PTM tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

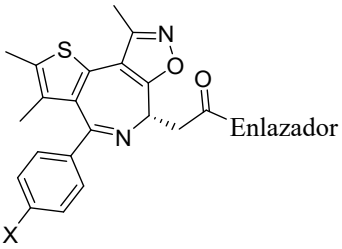


,


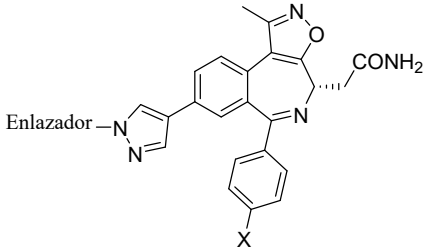
,



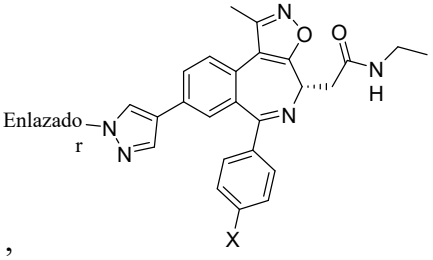
X = Cl, Br, F, H



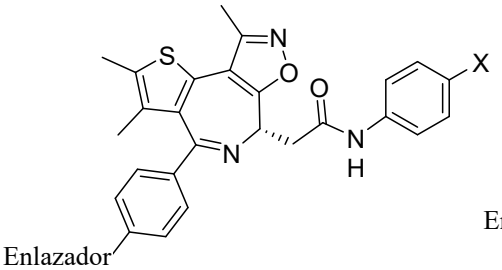
X = Cl, Br, F, H
,



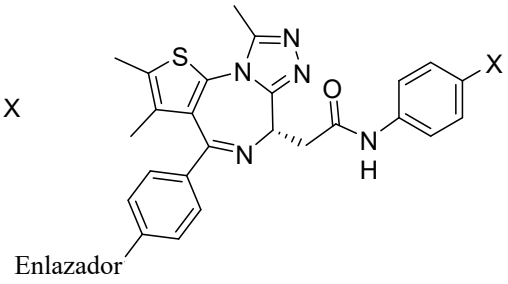
X = Cl, Br, F, H
,



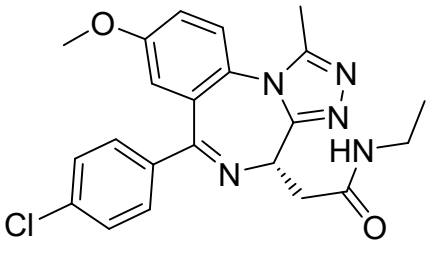
X = Cl, Br, F, H
,



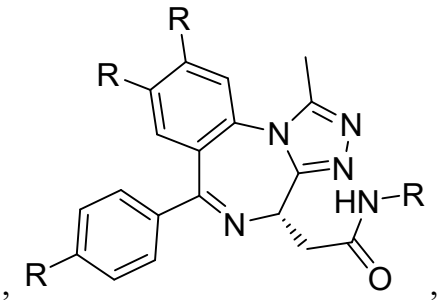
,



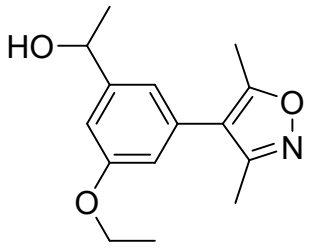
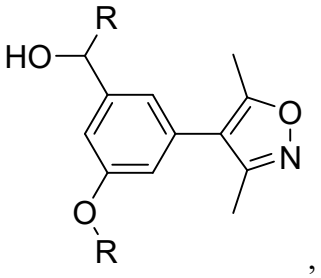
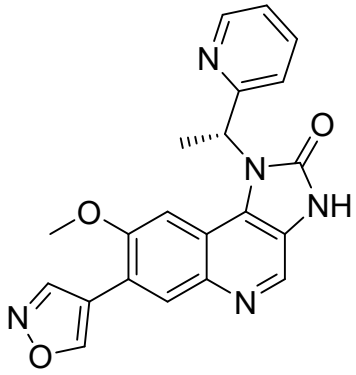
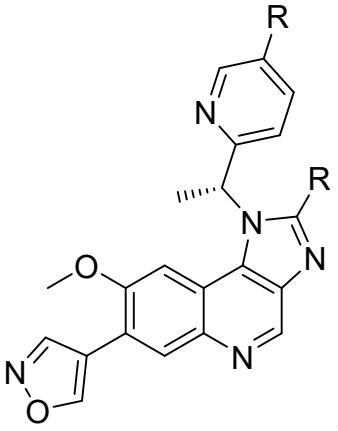
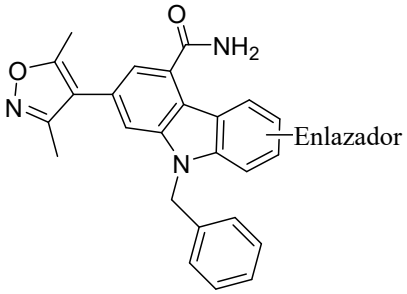
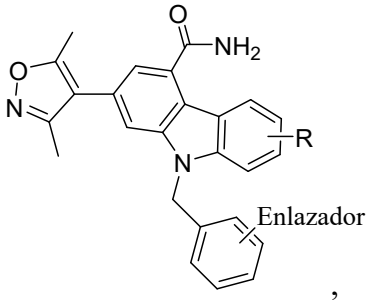
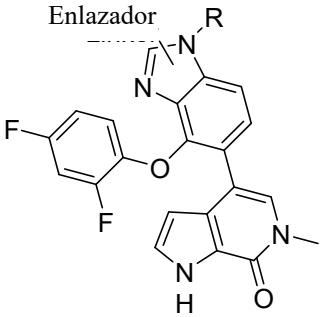
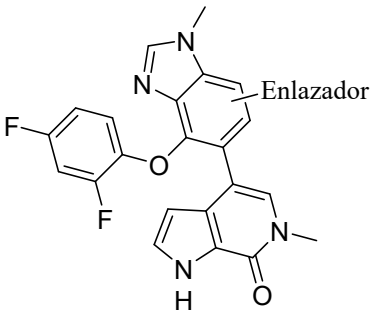
X = H, F
,

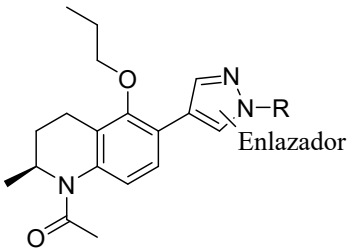


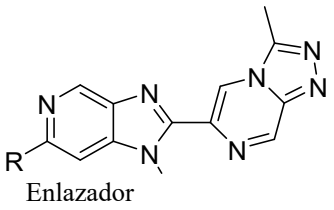
,

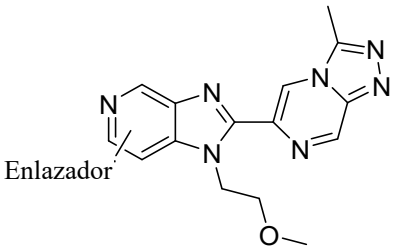


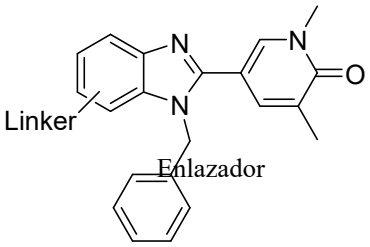
,

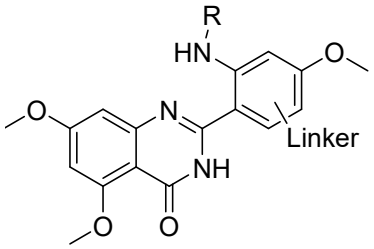

HO
O
N
O
,

R
HO
O
N
O
R
,

N
O
N
NH
O
N
O
N
O
,

R
N
R
N
O
N
N
N
O
,

O
NH2
O
N
Enlazador
N
,

O
NH2
O
N
R
N
Enlazador
,

Enlazador
R
N
N
F
O
F
N
N
H
O
,

N
N
Enlazador
F
O
F
N
N
H
O
,

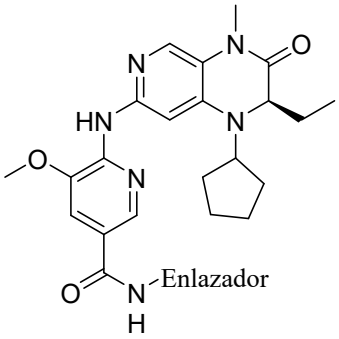


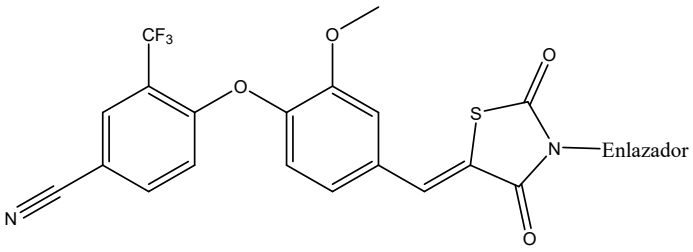
,


,


,


,


,




; y

en donde R o enlazador es un enlace o una porción de enlazador químico que une la CLM a la PTM, que incluye sus formas de sal aceptables farmacéuticamente.

20. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en PROTAC-1 hasta el PROTAC-112.

21. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-20, y un portador aceptable farmacéuticamente.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición comprende, además, al menos uno de un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-20.

23. La composición de conformidad con la reivindicación 22, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anticancerígeno, un agente antineurodegenerativo, un agente antimicrobiano, un agente antiviral, un agente anti-VIH, o un agente antifúngico.

24. Una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-20 y un portador, aditivo y/o excipiente aceptable farmacéuticamente para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto es eficaz para tratar o mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

25. La composición de conformidad con la reivindicación 24, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana.

26. La composición de conformidad con la reivindicación 24 o 25, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en 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.

27. La composición de conformidad con la reivindicación 24 o 25, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), Anorexia nerviosa, Trastorno de ansiedad, Aterosclerosis, Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, Autismo, Trastorno bipolar, Síndrome de fatiga crónica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Enfermedad de Crohn, Enfermedad coronaria, Demencia, Depresión, Diabetes mellitus tipo 1,

Diabetes mellitus tipo 2, Epilepsia, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome del intestino irritable, Lupus, Síndrome metabólico, Esclerosis múltiple, Infarto del miocardio, Obesidad, Trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno de pánico, Enfermedad de Parkinson, Psoriasis, Artritis reumatoide, Sarcoidosis, Esquizofrenia, Accidente cerebrovascular, Tromboangiitis obliterante, Síndrome de Tourette, Vasculitis.

28. La composición de conformidad con la reivindicación 24 o 25, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en aceruloplasminemia, acondrogénesis tipo II, acondroplasia, acrocefalia, enfermedad de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, enfermedad de Canavan, poliposis coli adenomatosa, deficiencia de deshidratasa ALA, deficiencia de adenilosuccinato liasa, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria ALA-D, deficiencia de ALA deshidratasa, alcaptonuria, enfermedad de Alexander, ocronosis alcaptonúrica, deficiencia de alfa 1-antitripsina, inhibidor de alfa-1 proteinasa, enfisema, esclerosis lateral amiotrófica Síndrome de Alström, enfermedad de Alexander, amelogénesis imperfecta, deficiencia de ALA deshidratasa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, Anemia Angioqueratoma corpóreo difuso, angiomatosis retina (enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), Síndrome de Stickler, Artrochalasis múltiple congénita (síndrome de Ehlers–Danlos #tipo artrochalasia) ataxia telangiectásica, síndrome de Rett, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Sandhoff, neurofibromatosis tipo II, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, fiebre Mediterránea familiar, síndrome de Benjamin, beta-talasemia, Neurofibromatosis Bilateral Acústica (neurofibromatosis tipo II), trombofilia factor V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmenti), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada al X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa), enfermedad de priones, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, enfermedad de los huesos de Brittle (osteogénesis imperfecta), síndrome de Broad Thumb-Hallux (síndrome de Rubinstein-Taybi), Diabetes de Bronce/Cirrosis de Bronce (hemocromatosis), atrofia Bulbospinal muscular (enfermedad de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiencia de lipasa de lipoproteína), trastorno granulomatoso crónico CGD, displasia Campomélica, deficiencia de biotinidasa, Cardiomiopatía (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausencia congénita de los vasos deferentes), síndrome cardiofacial de Caylor (CBAVD), CEP (porfiria eritropoyética congénita), fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, síndrome de Condrodistrofia (acondroplasia), displasia otospondilomegaepifiseal, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia Tanatofórica, síndrome de

Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (poliposis familiar adenomatosa), porfiria eritropoyética congénita, enfermedad cardiaca Congénita, Metahemoglobinemia/Metahemoglobinemia Congénita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada al X, enfermedad del tejido conectivo, síndrome de anomalía conotruncal facial, anemia de Cooley (beta-talasemia), enfermedad de almacenamiento de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedad de transporte de cobre (enfermedad de Menkes), coproporfiria hereditaria, síndrome de Cowden, disartrosis Craniofacial (síndrome de Crouzon), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad de priones), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotónica), síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, hiperoxaluria primaria, displasia espondiloepimetafiseal (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipos Duchenne y Becker (DBMD), síndrome de Usher, enfermedad degenerativa nerviosa que incluye síndrome de Grouchy y síndrome de Dejerine-Sottas, discapacidades del desarrollo, atrofia muscular espinal distal, tipo V, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, Esclerosis difusa de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe), síndrome de Di George, deficiencia del receptor de Dihidrotestosterona, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Down, enanismo, protoporfiria eritropoyética eritroide, deficiencia de 5 aminolevulinato sintetasa, porfiria eritropoyética, protoporfiria eritropoyética, uroporfiria eritropoyética, ataxia de Friedreich, poliserositis paroxismal familiar, porfiria cutánea tarda, neuropatía sensible al a presión familiar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome frágil X, galactosemia, trastornos genéticos del cerebro, hepatitis de células gigantes (hemocromatosis neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elasticum), enfermedad de Gunther (porfiria eritropoyética congénita), hemocromatosis, síndrome de Hallgren, anemia drepanocítica, hemofilia, porfiria hepatoeritropoyética (HEP), enfermedad de Hippel-Lindau (enfermedad de von Hippel-Lindau), enfermedad de Huntington, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria), Hiperandrogenismo, Hipocondroplasia, anemia Hipocrómica, trastornos del sistema inmunitario, que incluye la inmunodeficiencia severa combinada ligada al X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, enfermedades de los riñones, que incluye hiperoxaluria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demencia Lacunar, acondrogenésis de Langer-Saldino, ataxia telangiectásica, síndrome de Lynch, deficiencia de Lisil-hidroxilasa, enfermedad de Machado-Joseph, trastornos Metabólicos, que incluyen la displasia de Kniest, síndrome de Marfan, trastornos del movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrosis quística, síndrome de Muenke, neurofibromatosis Múltiple, síndrome de

Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, enfermedad de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de riñón poliquístico, displasia poliostótica fibrosa (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatosis, síndrome de hiperuricemia primaria (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensión pulmonar primaria, demencia primaria senil degenerativa, enfermedad de priones, progeria (síndrome de Progeria de Hutchinson Gilford), corea progresiva, crónica hereditaria (Huntington) (enfermedad de Huntington), atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal, acidemia propiónica, protoporfiria, distrofia miotónica proximal, hipertensión arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elasticum), Rb (retinoblastoma), enfermedad de Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I), poliserositis recurrente, trastornos de la Retina, Retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia severa con retardo del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, sarcoma, síndrome de mama, leucemia, y glándula adrenal (SBLA), esclerosis tuberosa (esclerosis tuberosa), SDAT, SED congénita (displasia congénita espondiloepifiseal), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), SEDc (displasia congénita espondiloepifiseal) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafiseal, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, trastornos de pigmentación de la piel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética de Sudáfrica (porfiria variegada), parálisis espástica de comienzo infantil ascendente hereditaria, trastornos del lenguaje y la comunicación, esfingolipidosis, enfermedad de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, infarto cerebral, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, deficiencia de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, enfermedad de la Tiroides, neuropatía Tomaculous (neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión), síndrome de Treacher Collins, síndrome de Triplo X (síndrome de triple X), trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía X, síndrome de VHL (enfermedad de von Hippel-Lindau), discapacidad visual y ceguera (síndrome de Alström), enfermedad de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, enfermedad periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller y Xeroderma pigmentoso.

29. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-28, que comprende, además, un agente bioactivo adicional.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, en donde el agente bioactivo adicional es al menos uno de un agente anticancerígeno, un agente antineurodegenerativo, un agente antimicrobiano, un agente antiviral, un agente anti-VIH, un agente antifúngico o una combinación de estos.

31. La composición de conformidad con la reivindicación 30, en donde dicho agente anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en 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, la sal de acetato de [D- Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH $_2$ acetato [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$ -$(C_2H_4O_2)_X$ donde x = 1 a 2.4], 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.

32. Un método para inducir la degradación de una proteína diana en una célula, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 a la célula, en donde el compuesto efectúa la degradación de la proteína diana.

33. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-20 para usar en un método para tratar el cáncer, dicho método comprende administrar la composición a un paciente que lo necesite, en donde la composición es eficaz para el tratamiento o alivio de al menos un síntoma de cáncer en el paciente.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 33, en donde el cáncer es carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias, linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; mieloma múltiple, sarcomas, que incluye el sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliomas, meduloblastoma, tumores de la célula pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas, y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms o teratocarcinomas, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linaje T (T-LL), linfoma de células T periférico, leucemia de células T adultas, ALL pre-B, Linfomas Pre-B, Linfoma de células B grandes, Linfoma de Burkitts, ALL de células B, ALL cromosoma Filadelfia positiva y CML cromosoma Filadelfia positiva.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La descripción se refiere a los compuestos de unión a la ligasa E3 cereblon, que incluye los compuestos bifuncionales que los comprenden, que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente inhibidores de una variedad de polipéptidos y otras proteínas que se degradan y/o se inhiben de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales de conformidad con la presente descripción. En particular, la descripción proporciona compuestos, que contienen en un extremo un ligando que se une a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon y en el otro extremo una porción que se une a una proteína diana de manera que la proteína diana se coloca en proximidad a la ligasa de ubiquitina para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína. Pueden sintetizarse compuestos que exhiban una amplia gama de actividades farmacológicas consistentes con la degradación/inhibición de polipéptidos seleccionados de casi cualquier tipo.

FIGURA 1A

FIGURA 1B