TECNOLOGÍAS DIRIGIDAS A ESTADOS CELULARES

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud estadounidense Núm. 63/575,594, presentada el 5 de abril de 2024, y la solicitud estadounidense Núm. 63/031835, presentada el 1 de septiembre de 2023, cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

Antecedentes de la invención

KAT2A (también conocida como factor de control general no depresible 5 (GCN5)) y KAT2B (también conocida como factor asociado a p300/CBP (PCAF)) son proteínas multidominio que contienen un dominio acetiltransferasa y un bromodominio. Se ha descrito que KAT2A y KAT2B funcionan como proteínas epigenéticas, ya que ambas son capaces de modificar histonas y reconocer histonas modificadas. Se cree que participan en diversas vías celulares, incluida la proliferación y diferenciación celular, la regulación metabólica y la reparación del daño al ADN. *Veáse*, por ejemplo, Bassi, Z.I., et al. ACS Chem. Biol., 2018, 13, 2862-67. Tanto KAT2A como KAT2B se han relacionado con ciertas enfermedades, trastornos y afecciones, como cánceres, enfermedades neurodegenerativas e inflamación. *Véase*, por ejemplo, Humphreys, P.G., et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 695-709. Se ha informado que la inactivación (knockout) condicional de KAT2A en ratones que tienen una mutación adicional que causa leucemia mieloide aguda retrasa el desarrollo de la leucemia, agota las células madre leucémicas y cambia el destino de las células leucémicas de la autorrenovación a la diferenciación, lo que hace que la enfermedad se vuelva menos agresiva. *Véase*, por ejemplo, Domingues A. P., et al., eLife 9:e51754, 2020.

Breve descripción de la invención

Entre otras cosas, la presente divulgación abarca el reconocimiento de que diversas afecciones, trastornos o enfermedades están asociados con determinados estados celulares. Por ejemplo, mientras que muchos tipos de células normales suelen pasar por un estado celular plástico, proliferativo, y luego se diferencian terminalmente y se comprometen con estados celulares particulares y dejan de proliferar, muchas células cancerosas residen en un estado plástico y proliferativo (que puede denominarse estado plástico), por ejemplo, mediante el bloqueo de la diferenciación, la desdiferenciación y/o la transdiferenciación. En algunas modalidades, los estados plásticos de las células cancerosas se asocian con tumores agresivos, por ejemplo, tumores agresivos y/o metastásicos que pueden ser resistentes a las terapias descritas. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para prevenir y/o tratar afecciones, trastornos o enfermedades dirigiéndose a los estados celulares asociados. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para dirigirse a los estados plásticos de las células cancerosas. En algunas modalidades, la presente divulgación identifica controladores asociados con estados plásticos de las células cancerosas. En algunas modalidades, un controlador bloquea las células cancerosas en un estado plástico y proliferativo. En algunas modalidades, un controlador contribuye a mantener las células cancerosas en un estado plástico y proliferativo. En algunas

modalidades, las tecnologías proporcionadas devuelven las células cancerosas a su estado normal e/o inhiben su crecimiento y proliferación.

En algunas modalidades, KAT2A y/o KAT2B se identifican como controladores de los estados plásticos de diversas células cancerosas, por ejemplo, aquellas del cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata neuroendocrino y leucemia mieloide aguda. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para regular KAT2 (KAT2A y/o KAT2B) por ejemplo, para reducir la actividad de KAT2, por ejemplo, degradando (por ejemplo, aumentando la degradación de) KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B). En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas (por ejemplo, compuestos, composiciones o métodos) pueden reducir el nivel de una proteína KAT2. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden reducir el nivel de KAT2A. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden reducir el nivel de KAT2B. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden reducir selectivamente el nivel de KAT2A o KAT2B con respecto al otro. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden reducir selectivamente el nivel de KAT2A sobre KAT2B. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son útiles para, entre otras cosas, tratar y/o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B), por ejemplo, con el nivel y/o la actividad de la proteína KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B). En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas ofrecen tecnologías para prevenir o tratar afecciones, trastornos o enfermedades asociados con KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas ofrecen tecnologías para prevenir o tratar afecciones, trastornos o enfermedades asociados con KAT2A. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas ofrecen tecnologías para prevenir o tratar afecciones, trastornos o enfermedades asociados con KAT2B.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados comprenden una porción de unión a proteína capaz de unirse a una proteína KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B) y una porción de unión a ligasa E3 capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, una porción de unión a proteínas se une a un bromodominio de KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados pueden reclutar una proteína KAT2 a una ubiquitina ligasa E3, promoviendo así la degradación de (o inhibiendo de otro modo) la proteína KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados promueven la ubiquitinación de KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados promueven la degradación de KAT2A y KAT2B.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:

PBM – enlazador – LBM

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde PBM, enlazador y LBM son como se definen en la presente. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula II, IIA, IIA-1, IIA-2, IIA-3, IIA-4, IIA-5 o IIA-6, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IX, IXA, IXB, IXC o IXD, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula III o una sal

del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IIIA o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IIIB, IIIB-1 o IIIB-2, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IIIC o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IIID o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula IV, IVA o IVA-1, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula V, VA, VA-1, VB o VB-1, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula VI, VIA o VIA-1, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula VII o VIIA, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula VIII o VIIIA, o una sal del mismo.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula X, XA, XA-1, XA-2 o XB, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula XI o XIA, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula XII, XIIA, XIIB o XIIB-1, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula XIII o XIIIA, o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula XIV o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula XV o una sal del mismo. En algunas modalidades, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, dicho compuesto puede unirse a KAT2A y/o KAT2B, y a una ligasa E3. En algunas modalidades, dicho compuesto promueve la ubiquitinación de KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, dicho compuesto promueve la degradación de KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, dicho compuesto reduce el nivel de KAT2A y/o el nivel de KAT2B. En algunas modalidades, dicho compuesto es útil para prevenir y/o tratar una afección, trastorno o enfermedad asociada con KAT2A y/o KAT2B.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías (por ejemplo, compuestos o métodos) para fabricar los compuestos proporcionados.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para prevenir una afección, trastorno o enfermedad que comprenden administrar o suministrar a un sujeto susceptible a ellos una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una afección, trastorno o enfermedad que comprenden administrar o suministrar a un sujeto que padece de ello una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, se administra una composición farmacéutica para administrar o suministrar un compuesto proporcionado o una sal del mismo. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, una afección, enfermedad o trastorno es cáncer.

En algunas modalidades, una afección, enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón de células pequeñas. En algunas modalidades, una afección, enfermedad o trastorno es cáncer de próstata neuroendocrino. En algunas modalidades, una afección, enfermedad o trastorno es leucemia mieloide aguda.

Breve descripción de los dibujos

Figuras 1A a 1G. Los compuestos proporcionados pueden proporcionar diversas actividades, incluida la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*. (Figura 1A): Los compuestos proporcionados pueden inhibir el crecimiento tumoral *in vivo*. Se inocularon células NCI-H1048 en Matrigel a ratones Balb/c sin pelaje. Se dejó que los tumores crecieran hasta alcanzar aproximadamente 200 mm^3 y, a continuación, se dividió a los ratones en dos grupos aleatorios. Se administró a los ratones una dosis intraperitoneal (i.p.) una vez por semana con vehículo o 30 mg/kg del compuesto 22. El tamaño del tumor se midió cada tres o cuatro días y los ratones fueron sacrificados una vez que los tumores alcanzaron los 2000 mm^3. La barra de error es SEM. La dosificación comenzó el día 17 después de la inoculación del tumor. (Figura 1B): Las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B y los niveles de acetilación de histona. Como se muestra, los datos de western blot de células NCI-H1048 de cáncer de pulmón de células pequeñas tratadas durante 24 horas con el compuesto 22 en diversas concentraciones confirman dicha reducción. El vehículo es DMSO. (Figura 1C): Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular. Los datos del recuento celular relativos al control con DMSO, después de 8 días de tratamiento con el compuesto 22, se presentan como ejemplos para confirmar la inhibición. GI50 = 6 nM. (Figura 1D): Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento tumoral *in vivo*. A ratones balb/c sin pelaje inoculados con tumores H1048 se les administró una dosis intraperitoneal una vez por semana (qw i.p.) con vehículo (HbCD) o compuesto 22. Se representan los volúmenes tumorales promedio +/- SEM de 6 ratones. Se observó una inhibición significativa del crecimiento tumoral del 70 % con 30 mg/kg y el tratamiento fue bien tolerado. Ver también (Figura 1A). (Figura 1E): Las tecnologías proporcionadas son bien toleradas. Se presentan determinados pesos corporales en relación con el peso inicial como ejemplos para confirmar la tolerabilidad y la seguridad. (Figura 1F): Las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B y los niveles de acetilación de histona en tumor *in vivo*. Los western blots del tumor 168 horas después de la última dosis mostraron una reducción significativa de KAT2A y KAT2B y de la acetilación de histona. (Figura 1G): Las tecnologías proporcionadas pueden modular los estados celulares e inducir la diferenciación. El diagrama de caja del GSEA epitelial demostró una regulación al alza significativa en los tumores tratados con el compuesto 22 en comparación con el vehículo.

Figuras 2A a 2C. Los compuestos proporcionados pueden proporcionar diversas actividades. (Figura 2A): Las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B y los niveles de acetilación de histona. Como se muestra, los datos de western blot de células MOLM-13 de leucemia mieloide aguda tratadas durante 48 horas con el compuesto 22 confirman dicha reducción. (Figura 2B): Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular. Los datos del recuento celular después de 8 días de tratamiento con el compuesto 22 en relación con el control de DMSO se presentan como ejemplos para confirmar la inhibición. GI_{50}=1.2 nM. (Figura 2C): Las tecnologías proporcionadas

pueden modular los estados celulares e inducir la diferenciación. Se analizó CD86 mediante citometría de flujo a las 48 horas y se observó diferenciación monocítica. EC50 = 0.3 nM.

Figuras 3A a 3F. Los compuestos proporcionados pueden proporcionar diversas actividades. (Figura 3A): Las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B y los niveles de acetilación de histona. Como se muestra, el western blot de las células LASCPC-01 de cáncer de próstata neuroendocrino tratadas durante 24 horas con el compuesto 22 confirma dicha reducción. (Figura 3B): Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular. Los datos de viabilidad celular (Cell Titer Glo) en relación con el DMSO, después de 7 días de tratamiento con el compuesto 22, se presentan como ejemplos para confirmar la inhibición. GI_{50} = 5 nM. (Figura 3C): Las tecnologías proporcionadas pueden modular los estados celulares e inducir la diferenciación. El diagrama de caja del GSEA epitelial demostró una regulación al alza significativa en las células tratadas con el compuesto 22 en comparación con DMSO. (Figura 3D): Las tecnologías proporcionadas pueden reducir los niveles de KAT2A y KAT2B y los niveles de acetilación de histona, incluso en organoides primarios de pacientes con cáncer de próstata neuroendocrino. Como se muestra, el western blot del organoide primario de paciente con NEPC tratado con el compuesto 22 durante 72 horas confirmó dichas reducciones. Las concentraciones están en nM. (Figura 3E): Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular. Los datos de viabilidad celular relativos al control con DMSO, después de 21 días de tratamiento con el compuesto 22, se presentan como ejemplos para confirmar la inhibición. GI_{50} = 3 nM. (Figura 3F): Las tecnologías proporcionadas pueden modular los estados celulares e inducir la diferenciación. El diagrama de caja del GSEA microglial demostró una regulación al alza significativa (tanto en los componentes epiteliales como en los neurales).

Descripción detallada de ciertas modalidades

Ciertas tecnologías proporcionadas en la divulgación, por ejemplo, compuestos, composiciones y métodos, incluyen las descritas anteriormente de forma general y se ilustran con más detalle mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento.

Definiciones

Tal como se utilizan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para fines de esta divulgación, los elementos químicos son identificados de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. Y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en la presente como referencia.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento pretenden representar todas las formas estereoisómeras (por ejemplo, enantioméricas o diastereoméricas) de la estructura, así como todas las formas isoméricas geométricas o conformacionales de la estructura. Por ejemplo, cuando está presente un estereocentro, en algunas modalidades, las configuraciones R y/o S de

dicho estereocentro se contemplan como parte de la divulgación. Por lo tanto, en algunas modalidades, los isómeros estereoquímicos individuales y/o mezclas enantioméricas, diastereoméricas y/o geométricas (o conformacionales) de los compuestos proporcionados están dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, en algunos casos, la Tabla 1 y la Tabla 2 muestran uno o más estereoisómeros de un compuesto y, a menos que se indique lo contrario, representan cada estereoisómero solo y/o como una mezcla. A menos que se indique lo contrario, las formas tautoméricas de los compuestos proporcionados están dentro del alcance de la divulgación.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras actuales que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación.

Alifático: El término “alifático” se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, opcionalmente sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático (también denominado en este documento “carbocíclico” o “cicloalifático”). Salvo que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-12 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C_{1-6}). En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C_{1-5}). En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C_{1-4}). En otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C_{1-3}), y en otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos (por ejemplo, C_{1-2}). Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos. En algunas modalidades, “alifático” se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, opcionalmente sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación.

Alquilo: El término "alquilo", usado solo o como parte de una porción más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{1-3} o C_{1-2}). Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo.

Carbociclilo: Los términos “carbociclilo”, “carbociclo” y “anillo carbocíclico”, tal como se utilizan en este documento, se refieren a sistemas de anillos alifáticos cíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente insaturados, tal como se describe en este documento, que tienen de 3 a 14 miembros, en donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido como se describe en este documento. Los grupos carbocíclicos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, norbornilo, adamantilo y ciclooctadienilo. En algunas modalidades, “carbociclilo” (o “cicloalifático”) se refiere a un hidrocarburo monocíclico de C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o un hidrocarburo bicíclico de C_5-C_{10} (tal como, C_7-C_{10} o C_8-C_{10}) opcionalmente sustituido que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo tienen de 3 a 6 carbonos. Los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquenilo monocíclico ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Alquenilo: El término "alquenilo", usado solo o como parte de una porción más grande, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada opcionalmente sustituida que tiene al menos un doble enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y heptenilo.

Alquinilo: El término "alquinilo", usado solo o como parte de una porción más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un triple enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los grupos alquinilo ejemplares incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y heptinilo.

Arilo: El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros de anillo (por ejemplo, C_{6-14}), en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse de manera intercambiable con el término “anillo de arilo”. En algunas modalidades, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. A menos que se especifique lo contrario, los grupos “arilo” son hidrocarburos.

Heteroalifático: El término “heteroalifático”, como se usa en el presente documento, tiene el significado habitual en la técnica y se refiere a los grupos alifáticos descritos en el presente documento en los que uno o más átomos de carbono se reemplazan de forma independiente por uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo y similares). En algunas modalidades, una o más unidades seleccionadas entre C, CH, CH_2 y CH_3 se reemplazan independientemente por uno o más heteroátomos (incluidas sus formas oxidadas y/o sustituidas). En algunas modalidades, un grupo heteroalifático es heteroalquilo. En algunas modalidades, un grupo heteroalifático es heteroalquenilo.

Heteroarilo: Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, usados solos o como parte de una porción más grande, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos de anillos monocíclicos

o bicíclicos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros); que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, tienopirimidinilo, triazolopiridinilo y benzoisoxazolilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, tal como se utilizan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona y benzoisoxazolilo. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con los términos “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos.

Heteroátomo: El término “heteroátomo” como se utiliza en este documento se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico.

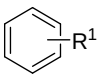
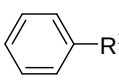
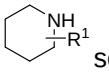
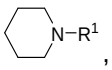
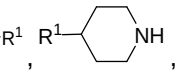
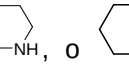
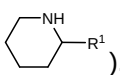
Heterociclo: Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a una porción heterocíclica monocíclica estable de 3 a 8 miembros o bicíclica de 6 a 10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, tal como de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió anteriormente. En algunas modalidades, se refieren a una porción heterocíclica monocíclica de 3 a 8 miembros o bicíclica de 7 a 10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, tal como de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico. Un anillo heterocíclico bicíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzodioxolilo, 1,3-

dihidroisobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y tetrahidroquinolinilo. Un anillo heterocíclico bicíclico también puede ser un sistema de anillo espirocíclico (por ejemplo, un anillo heterocíclico fusionado espirocíclico de 7 a 11 miembros que tiene, además de átomos de carbono, uno o más heteroátomos como se definió anteriormente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos)).

Parcialmente insaturado: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “parcialmente insaturado”, cuando se refiere a una porción de anillo, significa una porción de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir porciones aromáticas (por ejemplo, arilo o heteroarilo), como se define aquí.

Paciente o sujeto: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que se administra o puede administrarse una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes o sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas modalidades, un paciente es un ser humano. En algunas modalidades, un paciente o un sujeto padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente o sujeto presenta uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas modalidades, a un paciente o sujeto se le ha diagnosticado uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente o un sujeto está recibiendo o ha recibido cierta terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

Unión específica: Tal como se utiliza en este documento, el término “unión específica” se refiere a la capacidad de discriminar entre posibles socios de unión en el entorno en el que se producirá la unión. Se dice que un agente de unión que interactúa con un blanco particular cuando hay otros blancos potenciales "se une específicamente" al blanco con el que interactúa. En algunas modalidades, la unión específica se evalúa detectando o determinando el grado y/o la tasa de asociación entre el agente de unión y su compañero; en algunas modalidades, la unión específica se evalúa detectando o determinando el grado y/o la tasa de disociación de un complejo agente de unión-compañero; en algunas modalidades, la unión específica se evalúa detectando o determinando la capacidad del agente de unión para competir en una interacción alternativa entre su socio y otra entidad. En algunas modalidades, la unión específica se evalúa realizando dichas detecciones o determinaciones en un intervalo de concentraciones.

Sustituido u opcionalmente sustituido: Como se describe en la presente, compuestos de la divulgación pueden contener porciones “opcionalmente sustituidas”. En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la porción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado (es decir, como se describe a continuación para grupos opcionalmente sustituidos). “Sustituido” se aplica a uno o más hidrógenos que son explícitos o implícitos en la estructura (por ejemplo,  se refiere a al menos  ; y  se refiere a al menos  ,  ,  , o ). A menos que se indique lo contrario, un grupo

"opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferiblemente aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso con uno o más de los propósitos proporcionados en la presente. Los grupos descritos como "sustituidos" tienen preferiblemente entre 1 y 4 sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes. Los grupos descritos como "opcionalmente sustituidos" pueden no estar sustituidos o estar "sustituidos" como se describe anteriormente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al unir dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios) son, independientemente, halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^•)_2$, $O(haloR^•)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^•$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SR^•$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^•$, $–(CH_2)_{0–2}NR^•_2$, $–NO_2$, $–SiR^•_3$, $–OSiR^•_3$, $C(O)SR^•$, –(alquileno de $C_{1–4}$ lineal o ramificado)$C(O)OR^•$, o $–SSR^•$ en donde cada $R^•$ es no sustituido o, cuando va precedido de "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado R incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O ("oxo"), =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, o $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático de $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define antes, o un anillo de 3 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles proximales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático de $C_{1–6}$ el cual puede estar sustituido como se define antes, o un anillo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, –R, $(haloR^•)$, OH, $–OR^•$, $–O(haloR^•)$, –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^•$, $–NH_2$, $–NHR^•$, $–NR^•_2$, o $–NO_2$, en donde cada $R^•$ es no sustituido o donde se precede por "halo" se sustituye sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1-4},—CH_2Ph, —$O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 3 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $–R^{\dagger}$, $–NR^{\dagger}_2$, $–C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)OR^{\dagger}$, $–C(O)C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $S(O)_2R^{\dagger}$, $S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $–C(S)NR^{\dagger}_2$, $–C(NH)NR^{\dagger}_2$, o $–N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático de $C_{1–6}$ el cual puede estar sustituido como se define más adelante, -OPh no sustituido, o un anillo de 3 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo no sustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin importar la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico no sustituido de 3 a 12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo, que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, ––$R^{\bullet}$, (halo$R^{\bullet}$), –OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$, o NO_2, en donde cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o donde se precede por “halo” se sustituye sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1-4}, —CH_2Ph, —$O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Tratar: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “tratar” (también “tratamiento” o “que trata”) se refiere a cualquier administración de una terapia que alivie, mejore, mitigue, inhiba, retrase la aparición, reduzca la gravedad y/o reduzca la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección en particular, de forma parcial o total. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que muestra solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Alternativamente o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que exhibe uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto a quien se le ha diagnosticado que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

Como se utiliza en la presente divulgación, salvo que el contexto indique lo contrario, (i) el término “un” o “una/uno” puede entenderse como “al menos uno”; (ii) el término “o” puede entenderse como “y/o”; (iii) los términos “comprender”, “que comprende”, “incluir” y “que incluye” (se utilicen o no con “sin limitarse a”) pueden entenderse como que abarcan los componentes o pasos detallados, ya sea que se presenten por sí solos o junto con uno o más componentes o pasos adicionales; (iv) el término “otro” puede entenderse como al menos uno adicional/segundo o más; (v) los términos “alrededor de” y “aproximadamente” pueden entenderse como que permiten una variación estándar, tal y como lo entenderían los expertos en la materia; y (vi) donde se proporcionan intervalos, se incluyen los extremos. A menos que el contexto indique lo contrario, se incluyen los isómeros de los compuestos. Como saben los expertos en la materia, los compuestos pueden suministrarse, administrarse o entregarse en diversas formas, por ejemplo, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), solvatos, hidratos, ésteres, profármacos, tautómeros, etc.

Ciertos compuestos

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para prevenir o

tratar diversas afecciones, trastornos o enfermedades, incluido el cáncer. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para inhibir la proliferación celular, por ejemplo, la proliferación de células cancerosas. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para reducir el crecimiento tumoral. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para reducir el nivel de KAT2A y/o el nivel de KAT2B. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para inhibir una o más funciones de KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos que pueden unirse a KAT2A y/o KAT2B, y pueden unirse a una ligasa E3. A continuación se describen algunos compuestos a modo de ejemplo.

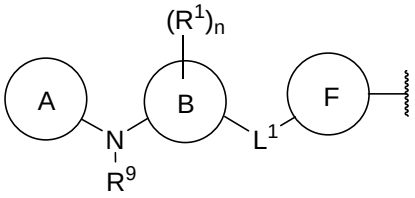
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos degradadores de KAT2, que comprenden una porción de unión a la proteína KAT2, un enlazador y una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:

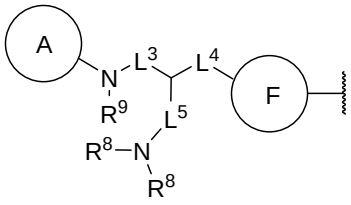
PBM – enlazador – LBM

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



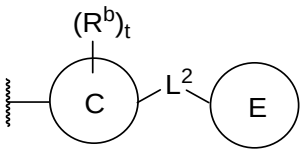
PBM es una porción de unión de la proteína KAT2, o es o



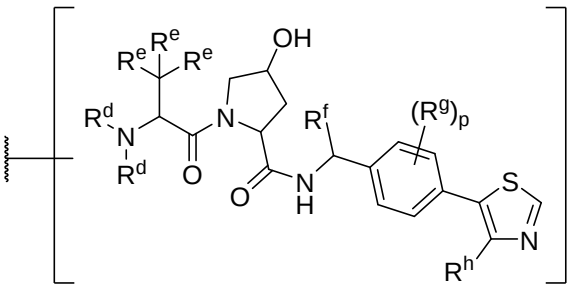
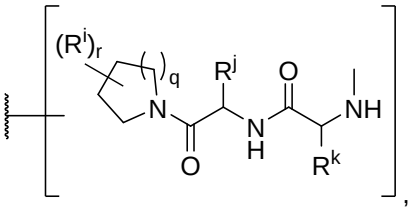
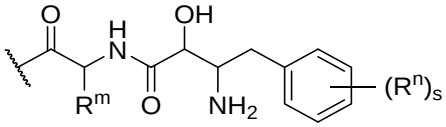
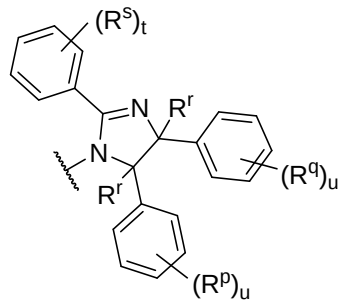
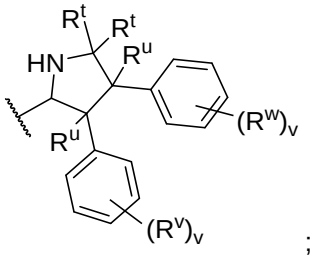
;

el enlazador es una porción enlazadora opcional, o es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR$_2$)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO$_2$-, -SO$_2$N(R)-, -N(R)SO$_2$-, o -Cy-; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3, o es

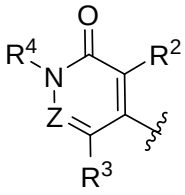
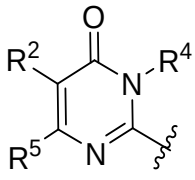
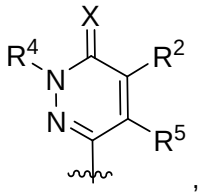
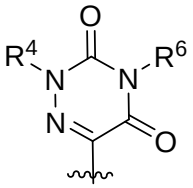


,

en donde:

el anillo A se selecciona de:

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6

miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-6} opcionalmente sustituida;

cada R^8 es independientemente -R';

R^9 es -R';

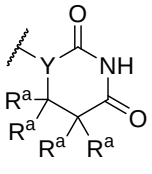
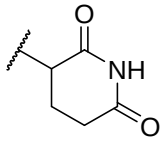
cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

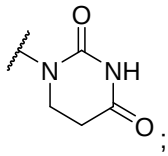
cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 

y  ;

Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f, o R^g, o el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R'; o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R;

R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es -R;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -CN, R u -OR;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^h es halógeno, o -R;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -R, $-C(O)N(R')_2$ o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es -R, o

R^j se combina con una instancia de R^i, junto con sus átomos intermedios, para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es -R;

r es 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 1 o 2;

R^m es -R;

cada uno de R^n, R^p, R^q, R^r, R^s, y R^u es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R^t es independientemente R, o

ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^v es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR, o

una instancia de R^u y R^v, junto con sus átomos intermedios, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR, o

una instancia de R^u y R^v, junto con sus átomos intermedios, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5

heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:

PBM – enlazador – LBM

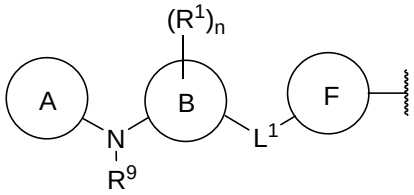
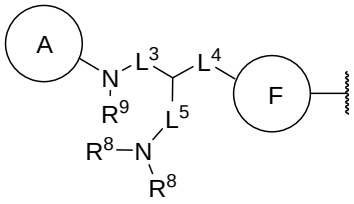
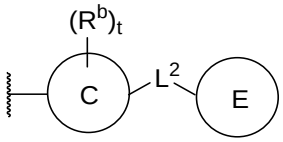
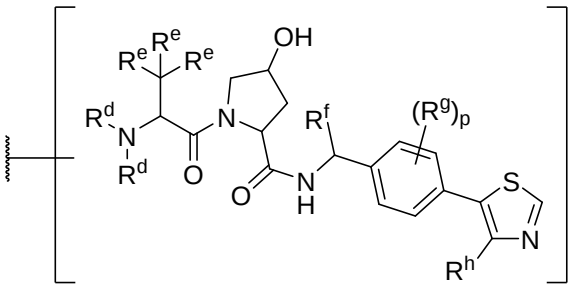
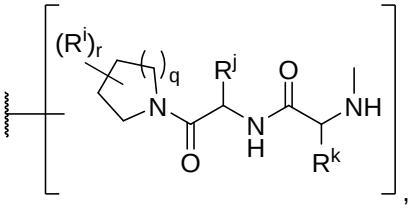
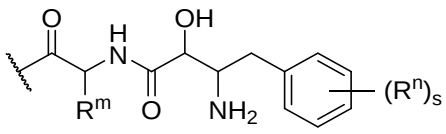
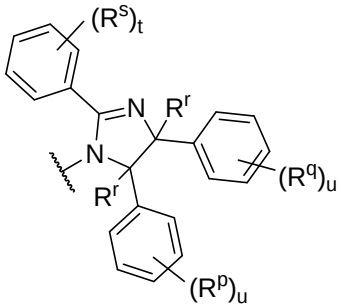
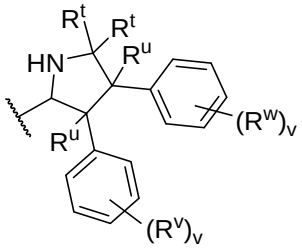
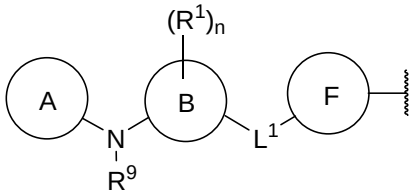
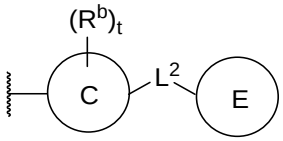
I

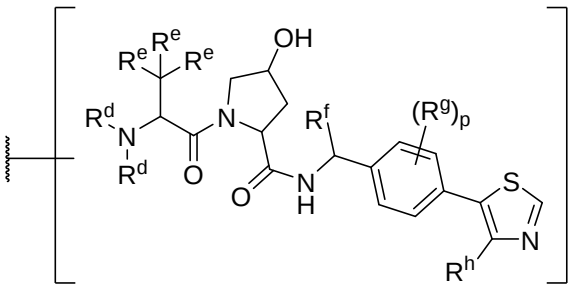
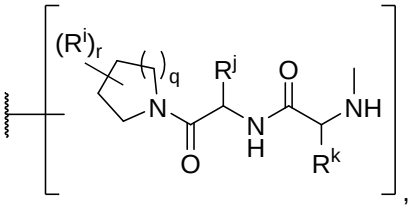
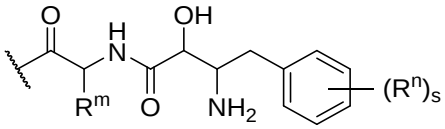
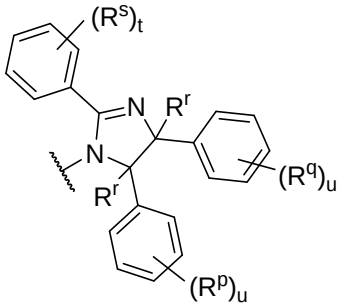
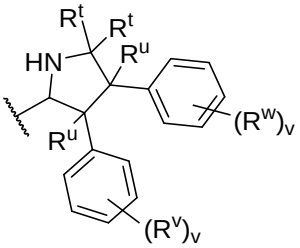
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

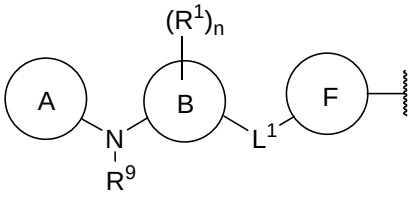
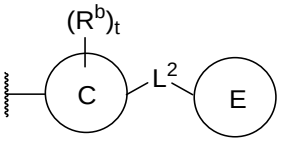
PBM es una porción de unión a la proteína KAT2;

el enlazador es una porción enlazadoraopcional; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

En algunas modalidades, PBM es  o  , y LBM es  ,  ,  ,  ,  o  . En algunas modalidades, PBM es  , y LBM es  ,

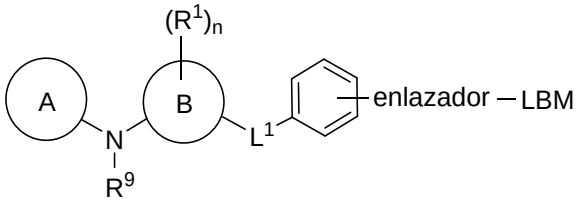






algunas modalidades, PBM es  , y LBM es  .

En algunas modalidades, un compuesto comprende una porción, por ejemplo, PBM, que puede unirse a una proteína KAT2 o a un fragmento (por ejemplo, bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-H o una sal del mismo pueden unirse a una proteína KAT2 o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-H o una sal del mismo se une a KAT2A o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-H o una sal del mismo se une a KAT2B o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-H o una sal del mismo se une a KAT2A o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma, y a KAT2B o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-enlazador-H o una sal del mismo pueden unirse a una proteína KAT2 o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-enlazador-H o una sal del mismo se une a KAT2A o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-enlazador-H o una sal del mismo se une a KAT2B o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, PBM-enlazador-H o una sal del mismo se une a KAT2A o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma, y a KAT2B o a un fragmento (por ejemplo, un bromodominio) de la misma. En algunas modalidades, el H-LBM o una sal del mismo pueden unirse a una ligasa E3 (por ejemplo, CRBN, VHL, IAP o MDM2). En algunas modalidades, el H-LBM o una sal del mismo se unen al CRBN. En algunas modalidades, el H-LBM o una sal del mismo se unen al VHL. En algunas modalidades, el H-enlazador-LBM o una sal del mismo pueden unirse a una ligasa E3 (por ejemplo, CRBN, VHL, IAP o MDM2). En algunas modalidades, el H-enlazador-LBM o una sal del mismo se

unen al CRBN. En algunas modalidades, el H-enlazador-LBM o una sal del mismo se unen al VHL.

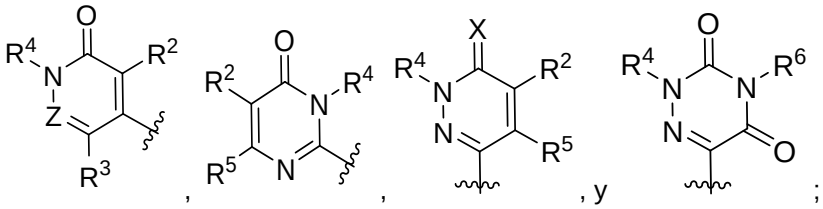
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} lineal o ramificada;

cada R^1 es independientemente un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático

de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

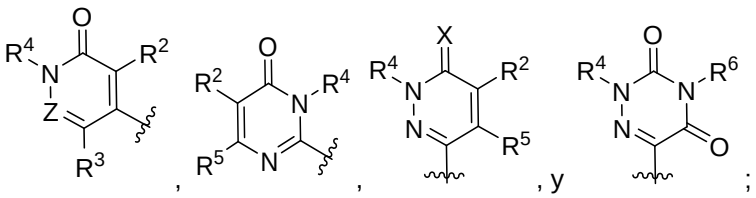
cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:


,
,
, y
;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} lineal o ramificada;

cada R^1 es independientemente un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

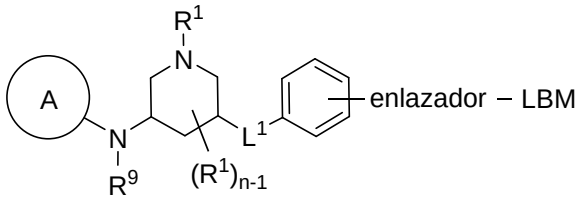
el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

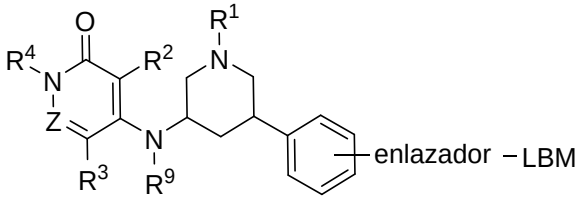
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA:



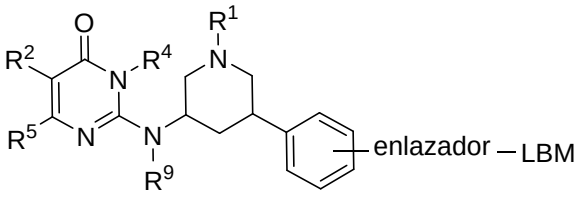
IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^1, R^1, R^9, n, enlazador y LBM son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

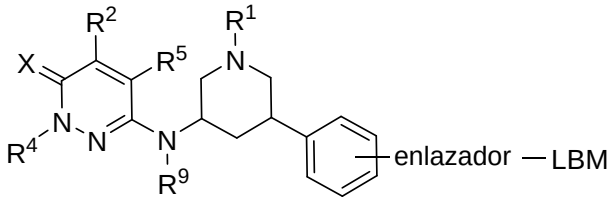
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA-1, IIA-2, IIA-3, o IIA-4:



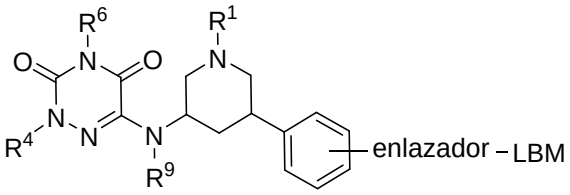
IIA-1



IIA-2



IIA-3

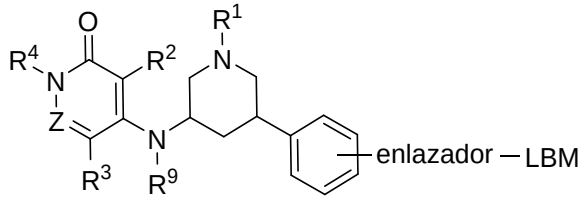


IIA-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, X, Z, enlazador y LBM son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIA-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIA-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIA-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA-1:



IIA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno o halógeno;

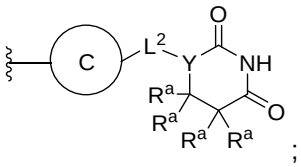
R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno;

el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-;

cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

LBM es  ;

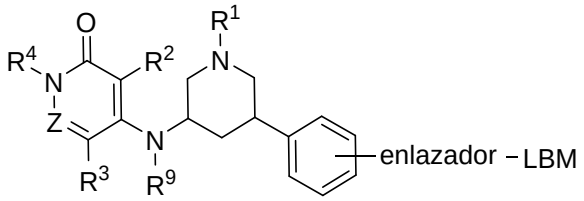
el anillo C es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^a es hidrógeno;

L^2 es un enlace covalente, -CH_2-, –O- o -N(R)-; y

Y es N o CH.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA-1:



IIA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo de C_{1-6};

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6};

cada R^3 es independientemente hidrógeno o halógeno;

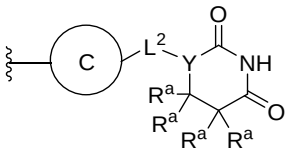
R^4 es alquilo de C_{1-6};

R^9 es hidrógeno;

el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-;

cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6};

LBM es  ;

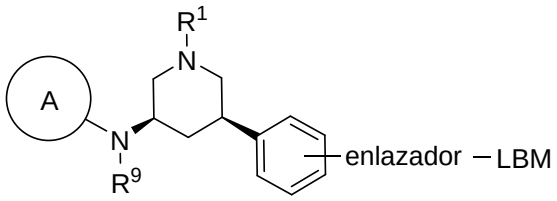
el anillo C es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^a es hidrógeno;

L^2 es un enlace covalente, $-CH_2-$, –O- o -N(R)-; y

Y es N o CH.

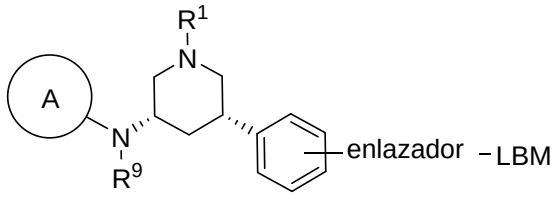
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA-5:



IIA-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, enlazador y LBM son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

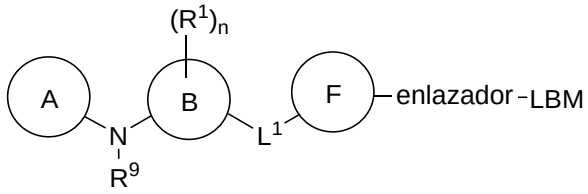
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA-6:



IIA-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, enlazador y LBM son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

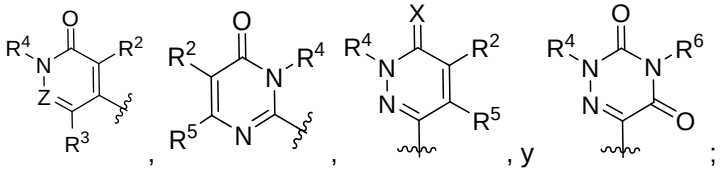
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II-1:



II-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido,

que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

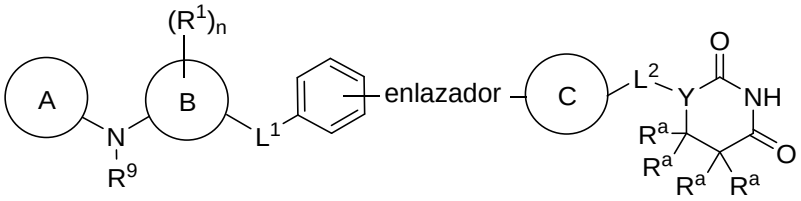
el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

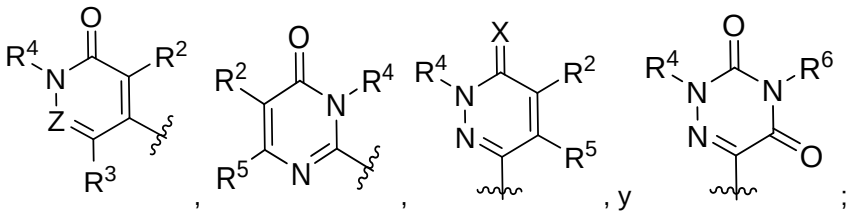
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} lineal o ramificada;

cada R^1 es independientemente un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente

sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-;

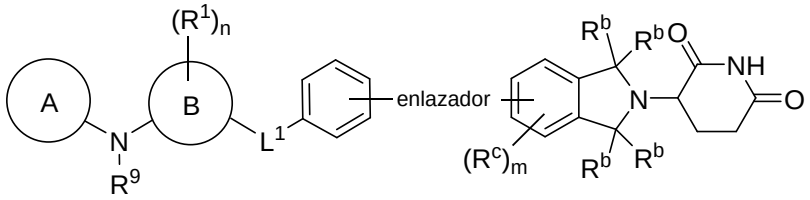
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^a, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9 y el enlazador se definen como se ha indicado anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto por separado como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIA:



IIIA

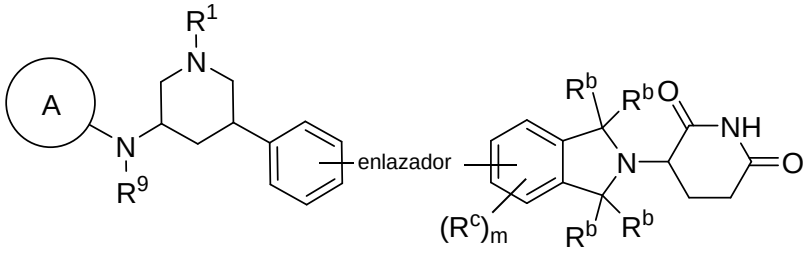
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

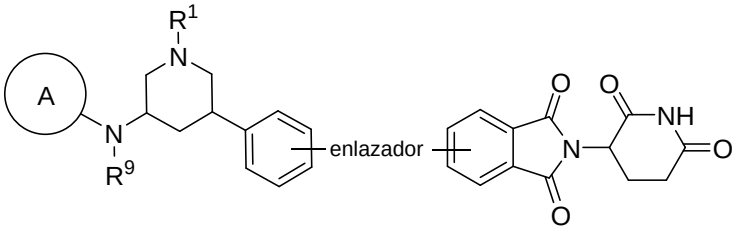
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIB:



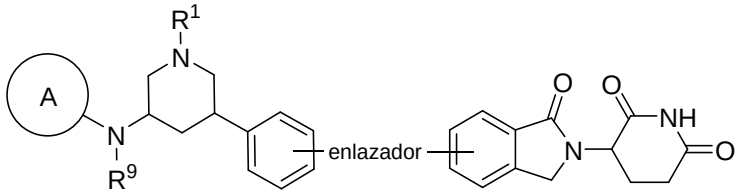
IIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^b, R^c, m y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IIIA y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIB-1 o IIIB-2:



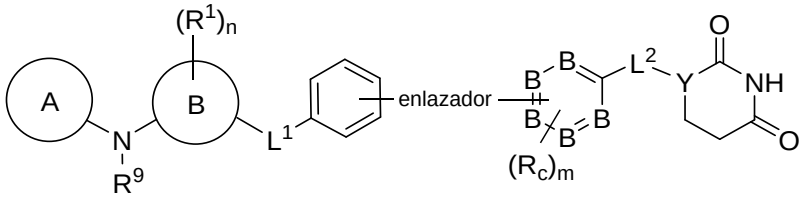
IIIB-1



IIIB-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9 y enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIIB-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIIB-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIC:



IIIC

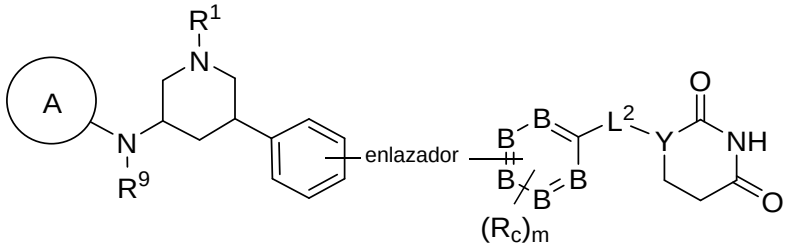
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, L^2, R^1, R^9, Y, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula III y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

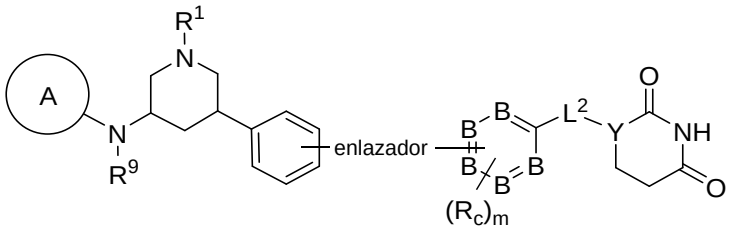
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIID:



IIID

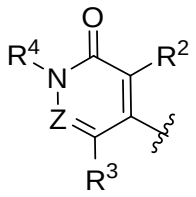
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, B, L^2, R^1, R^9, R^c, Y, m y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IIIC y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIID:



IIID

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

el anillo A es  ;

R^1 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno o halógeno;

R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno;

El enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-;

cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

L^2 es un enlace covalente, $-CH_2-$, –O- o -N(R)-;

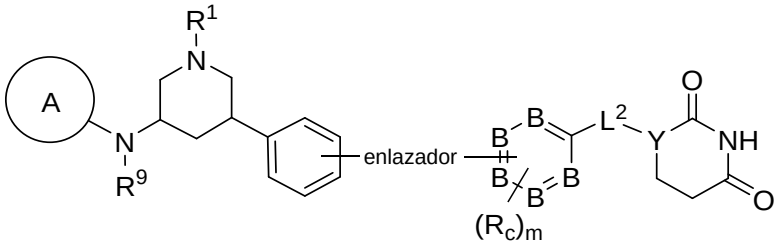
Y es N o CH;

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

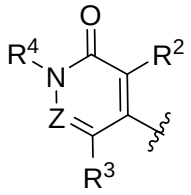
m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIID:



IIID

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

el anillo A es  ;

R^1 es alquilo de C_{1-6};

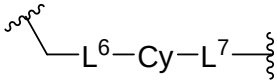
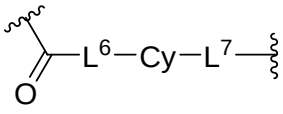
Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6};

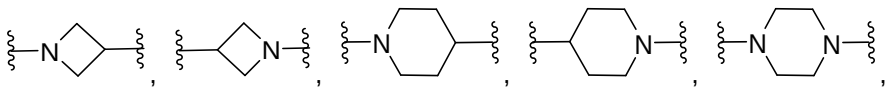
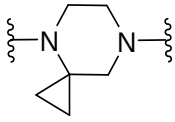
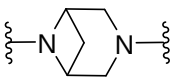
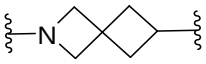
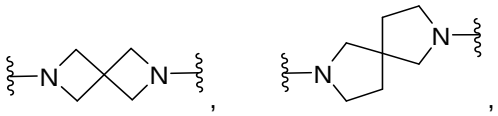
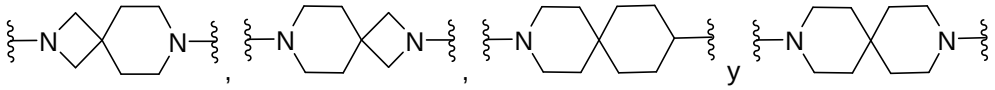
cada R^3 es independientemente hidrógeno o halógeno;

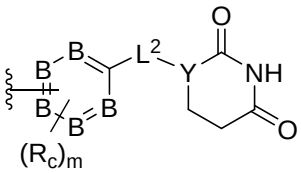
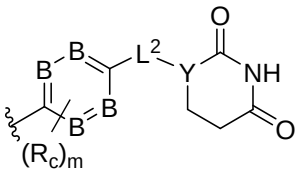
R^4 es alquilo de C_{1-6};

R^9 es hidrógeno;

el enlazador es  o  ;

L^6 y L^7 son ambos un enlace covalente;

Cy se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  , , y  ;

la porción  es  ;

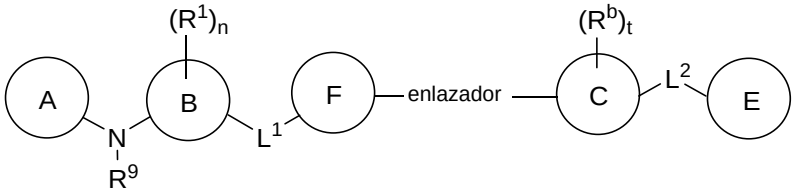
L^2 es un enlace covalente;

Y es CH;

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}) y alquilo de C_{1-6}; y m es 0, 1, 2 o 3.

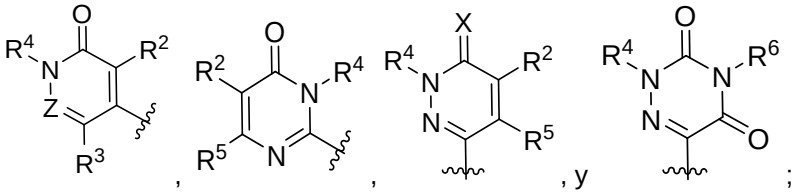
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III-1:



III-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -

C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

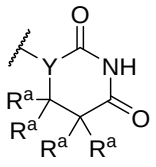
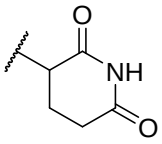
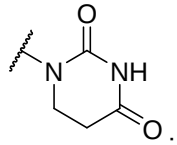
cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

el anillo E es  ,  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  y ;

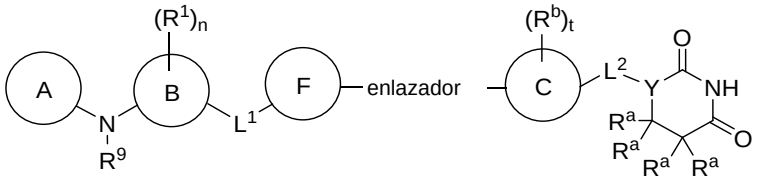
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

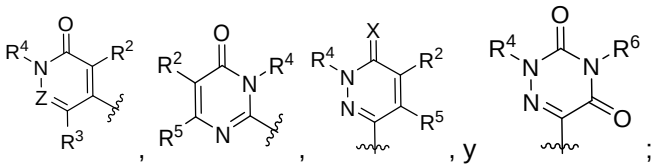
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIE:



IIIE

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

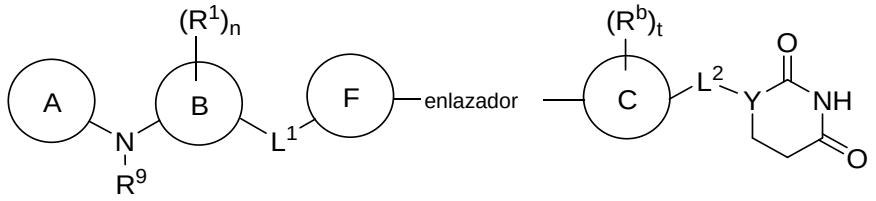
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

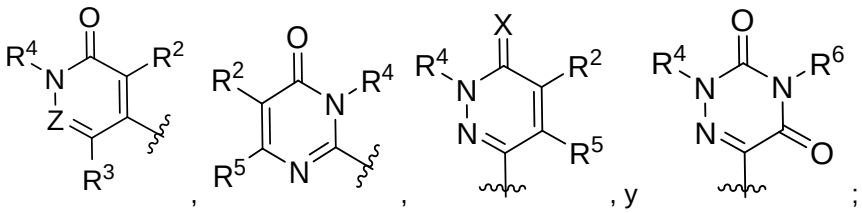
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIF:



IIIF

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

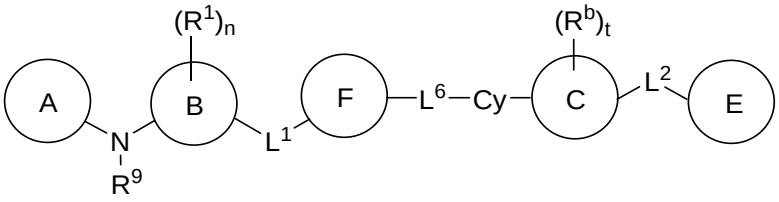
L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

Y es N o CH;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

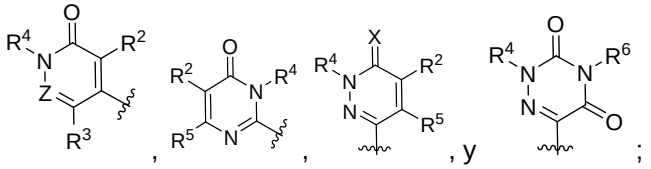
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIG:



IIIG

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

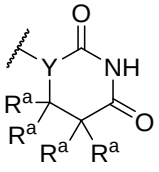
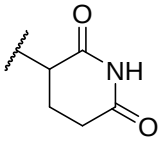
Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

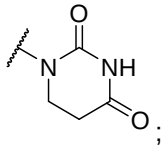
cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 

y  ;

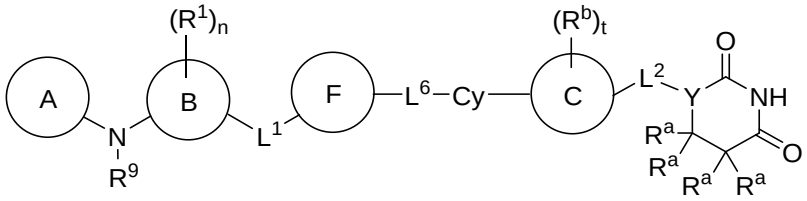
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -S(O)$_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

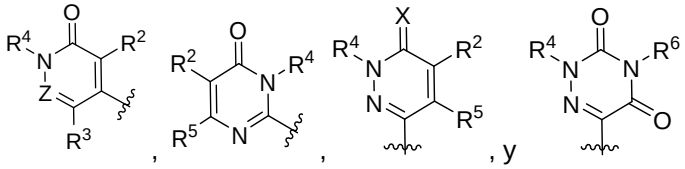
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIH:



IIIH

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2

heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

Y es N o CH;

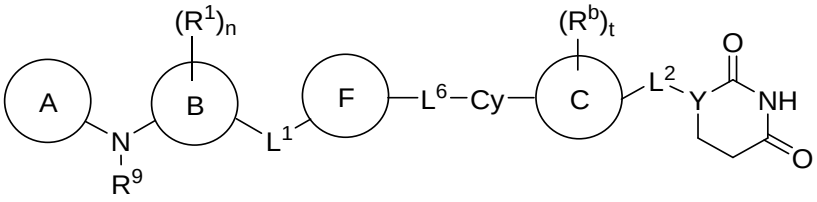
cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

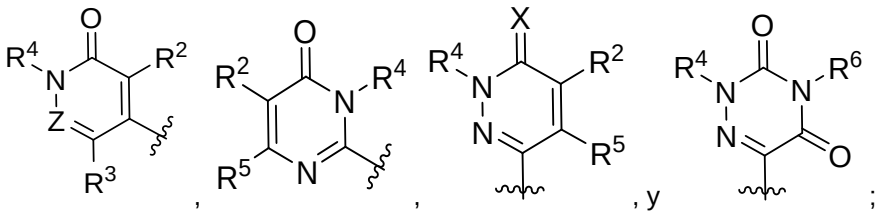
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIJ:



IIIJ

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

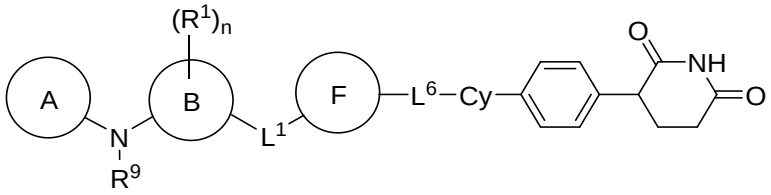
L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

Y es N o CH;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

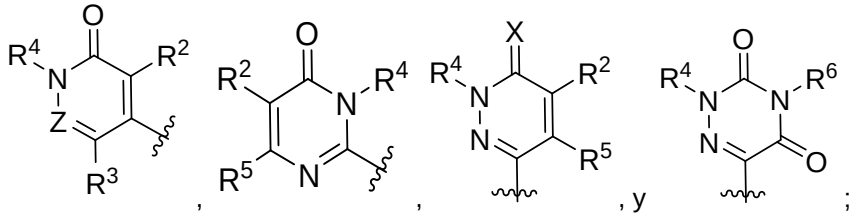
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIK:



IIIK

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

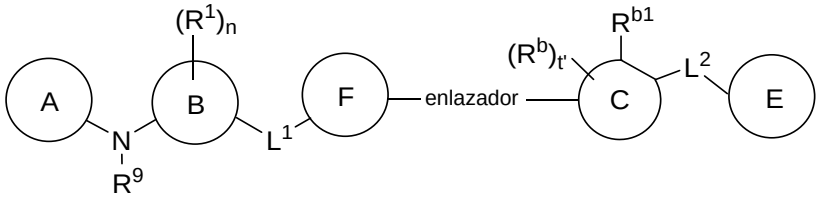
el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

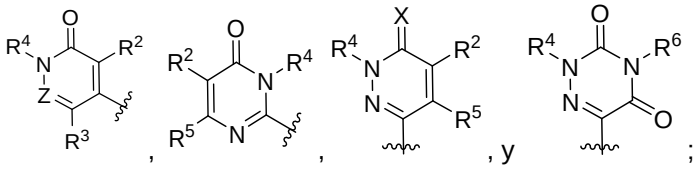
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIL:



IIIL

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

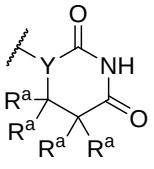
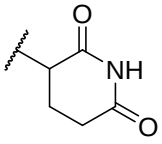
cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

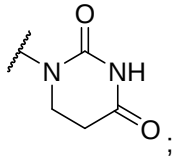
cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b y R^{b1} es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

t' es 0, 1, 2, o 3;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 

y  ;

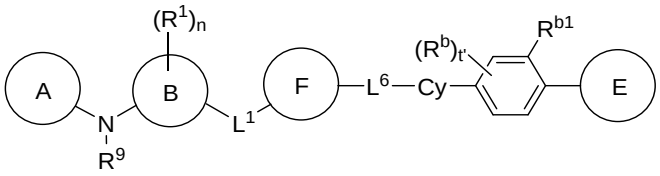
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

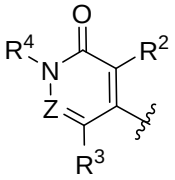
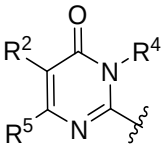
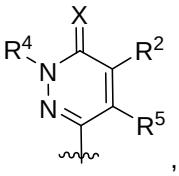
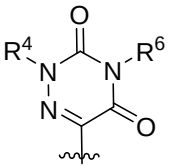
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIM:



IIIM

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

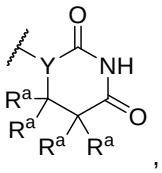
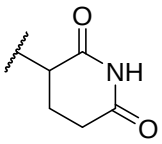
Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

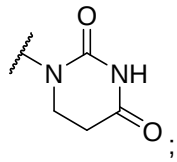
el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

cada R^b y R^{b1} es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

t' es 0, 1, 2, o 3;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 



y ;

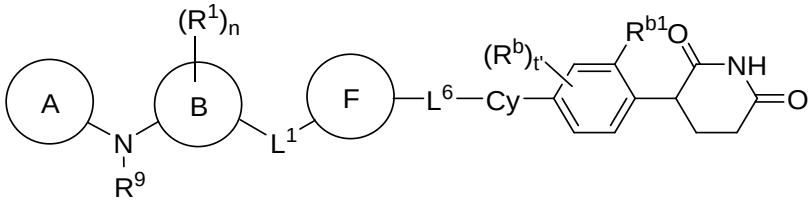
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

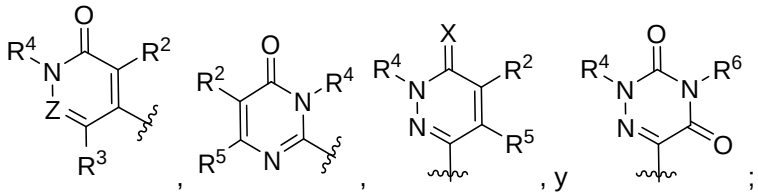
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIIN:



IIIN

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^6 es un enlace covalente, -C(O)- o $-CH_2-$ opcionalmente sustituido;

Cy es un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

cada R^b y R^{b1} es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

t' es 0, 1, 2, o 3;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, o -Cy-;

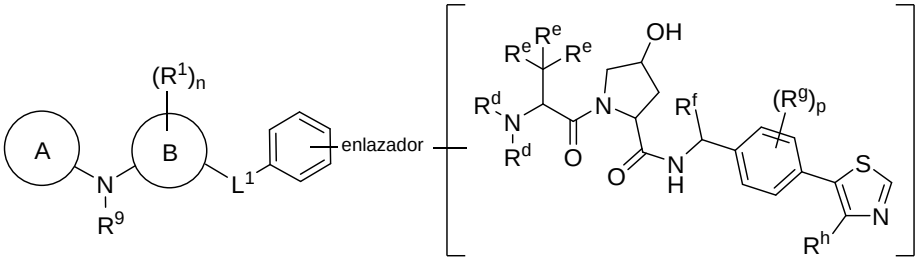
Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f o R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno, -C(O)R, o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

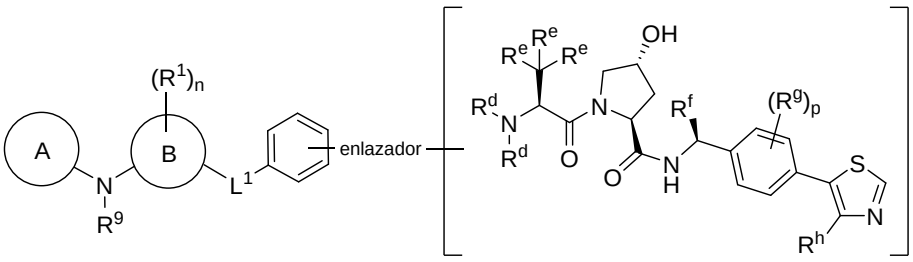
R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -OR, -CN, o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^h es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2, o 3.

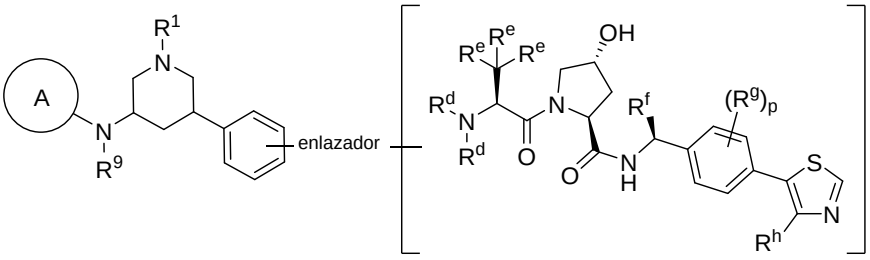
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IVA:



IVA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, p, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

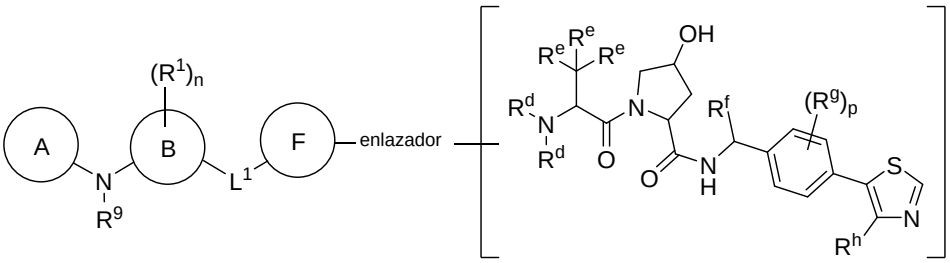
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IVA-1:



IVA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, p y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

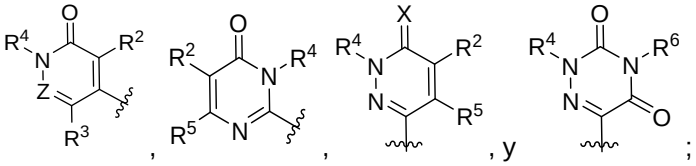
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IV-1:



IV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f o R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R'; o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R;

R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es -R;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -CN, R u -OR;

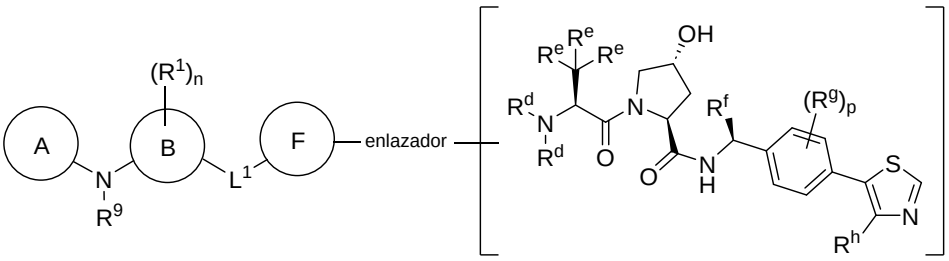
p es 0, 1, 2 o 3;

R^h es halógeno, o -R;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

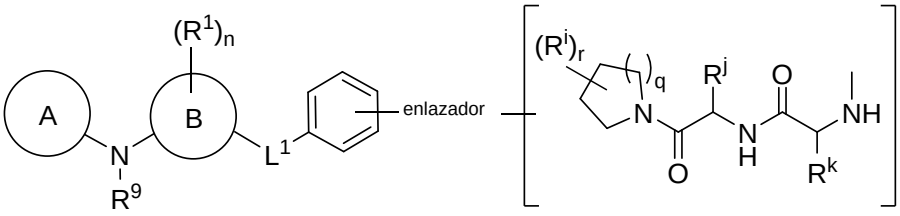
En algunas modalidades, un compuesto de fórmula IV-1 es un compuesto de fórmula IVD:



IVD

en donde las variables son las definidas anteriormente para la Fórmula IVB y descritas en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, -C(O)N$(R)_2$, o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6} y cicloalifático de C_{3-7}, o

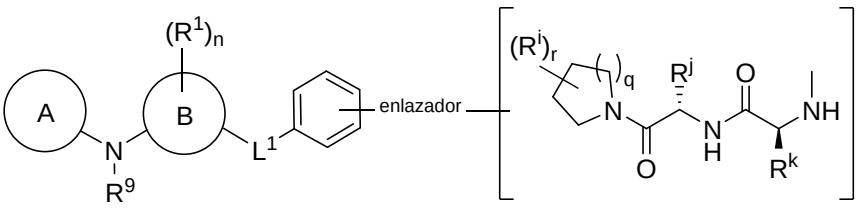
R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

r es 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 1 o 2.

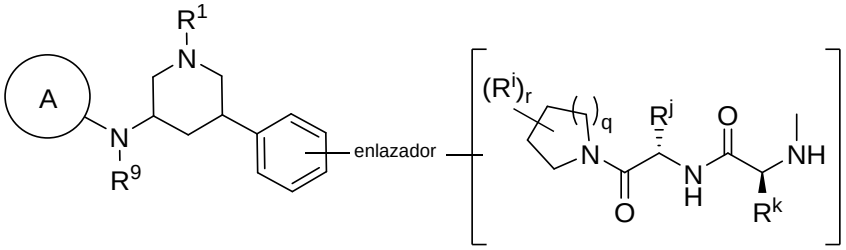
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VA:



VA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, R^i, R^j, R^k, n, q, r y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

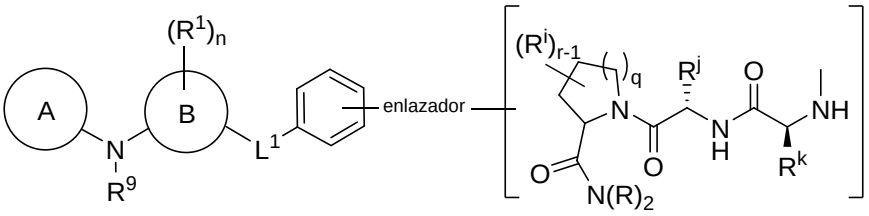
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VA-1:



VA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^i, R^j, R^k, q, r y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

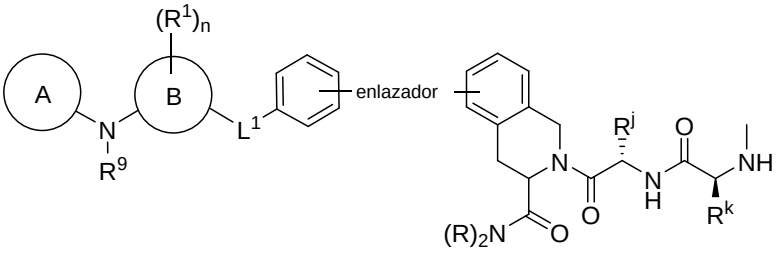
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VB:



VB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R, R^1, R^9, R^i, R^j, R^k, n, q, r y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

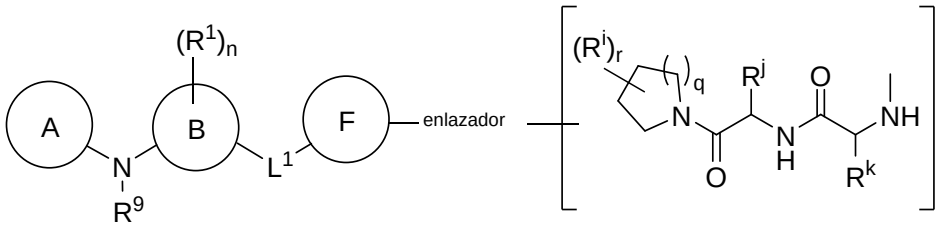
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VB-1:



VB-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R, R^1, R^9, R^j, R^k, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

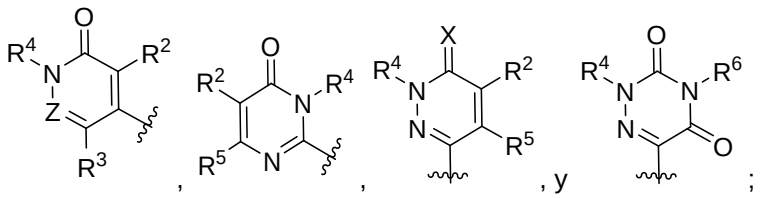
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula V-1:



V-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20}

opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -R, -C(O)N(R')$_2$ o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es -R, o

R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es -R;

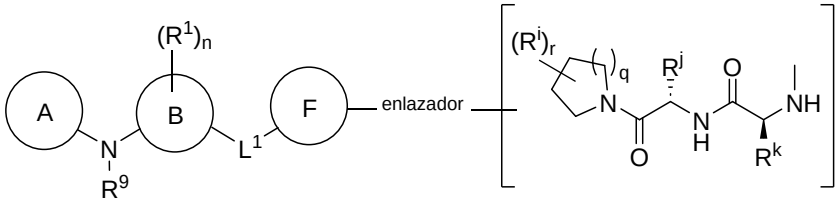
r es 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 1 o 2.

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -S(O)$_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

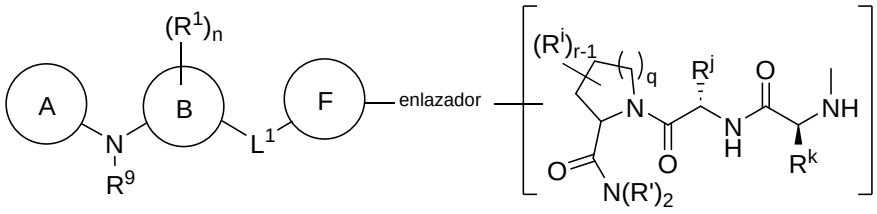
En algunas modalidades, un compuesto de fórmula V-1 tiene la fórmula VC:



VC

en donde las variables son las definidas anteriormente para la Fórmula V-1 y descritas en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

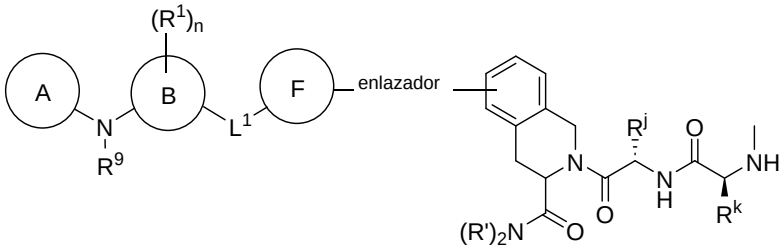
En algunas modalidades, un compuesto de fórmula V-1 tiene la fórmula VD:



VD

en donde las variables son las definidas anteriormente para la Fórmula V-1 y descritas en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

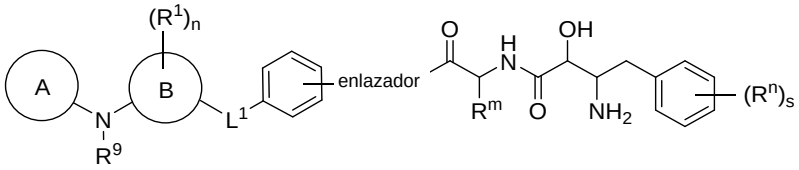
En algunas modalidades, un compuesto de fórmula V-1 tiene la fórmula VE:



VE

en donde las variables son las definidas anteriormente para la Fórmula V-1 y descritas en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VI:



VI

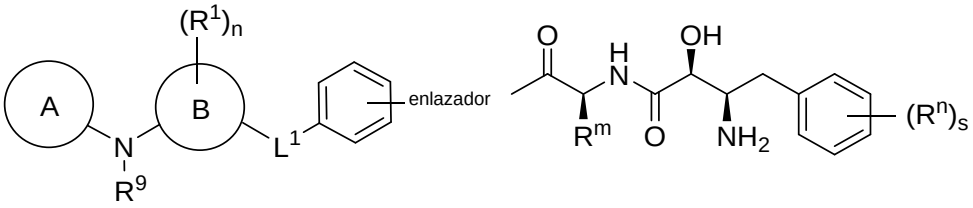
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

R^m es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^n es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

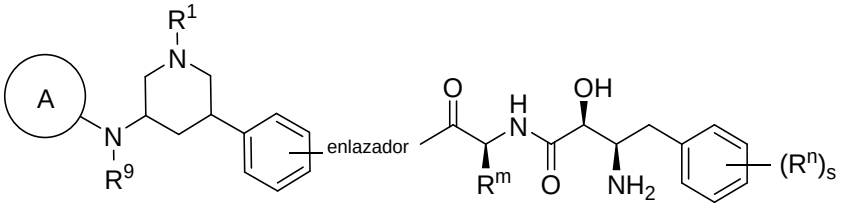
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIA:



VIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, R^m, R^n, n, s y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VI y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

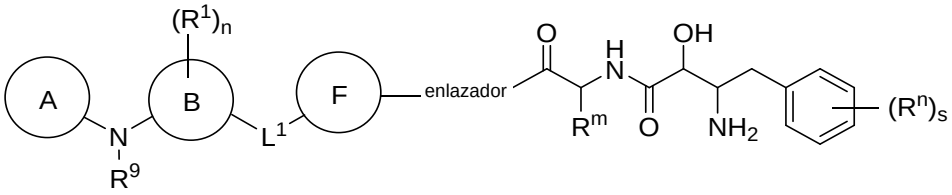
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIA-1:



VIA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^m, R^n, s y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VI y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

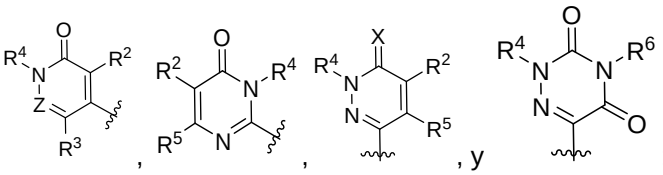
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VI-1:



VI-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

R^m es R;

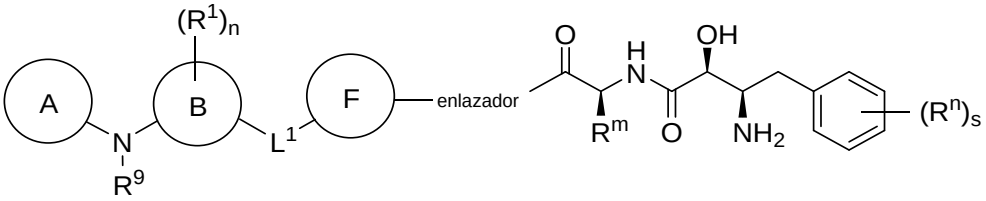
cada R^n es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

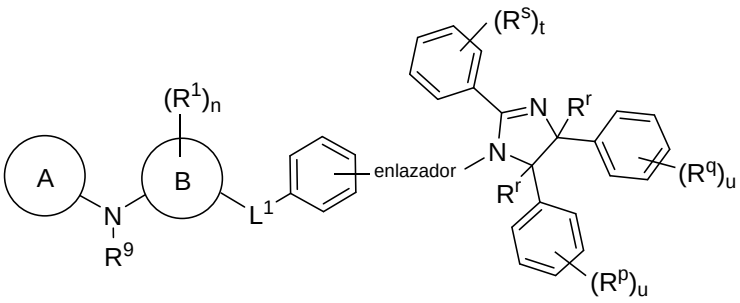
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIB:



VIB

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables son las definidas anteriormente para la Fórmula VI-1 y descritas en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

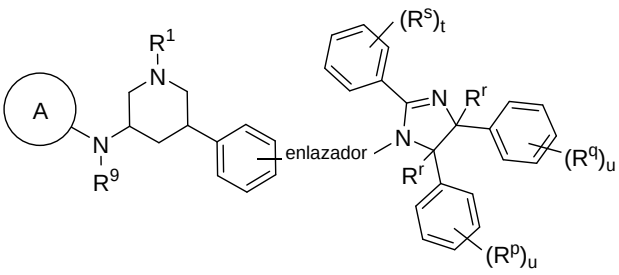
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

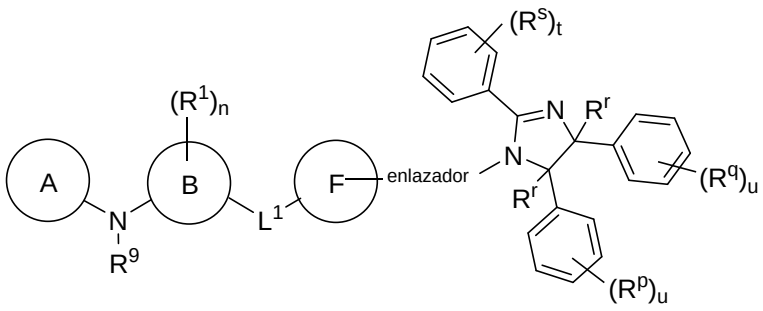
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIIA:



VIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^p, R^q, R^r, R^s, u, t y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VII y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

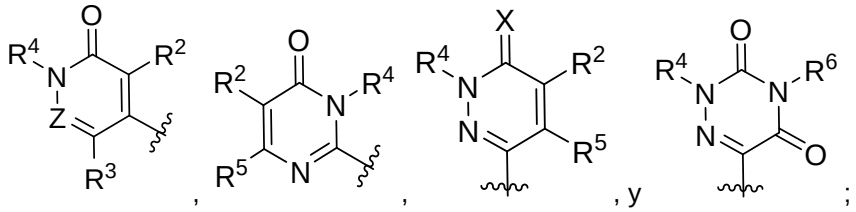
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VII-1:



VII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde, el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

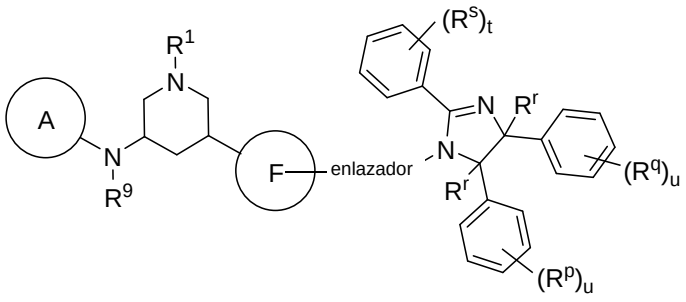
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIIB:

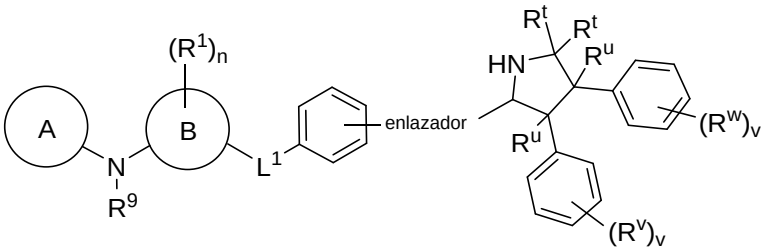


VIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^p, R^q, R^r, R^s, u, t

y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VII-1 y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9, n y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^t es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^v es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

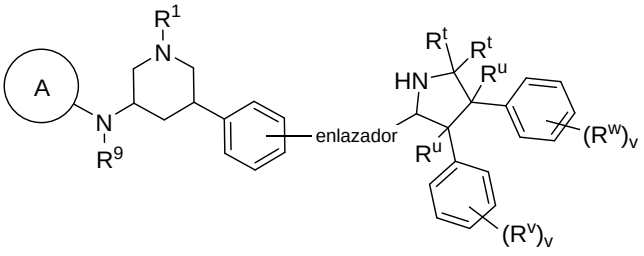
una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

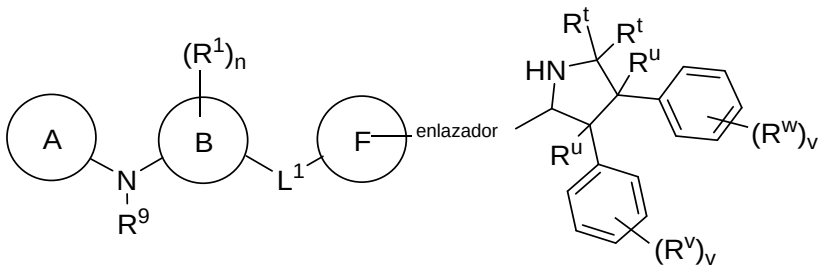
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIIIA:



VIIIA

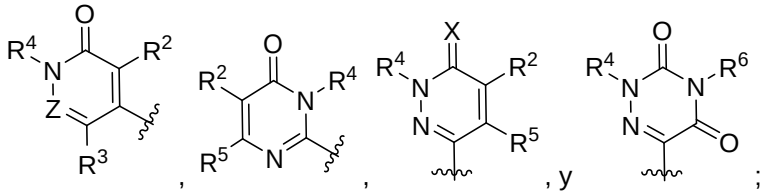
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, R^1, R^9, R^t, R^u, R^v, R^w, v y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VIII y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIII-1:



VIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A se selecciona de:



el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20}

opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^t es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^v es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

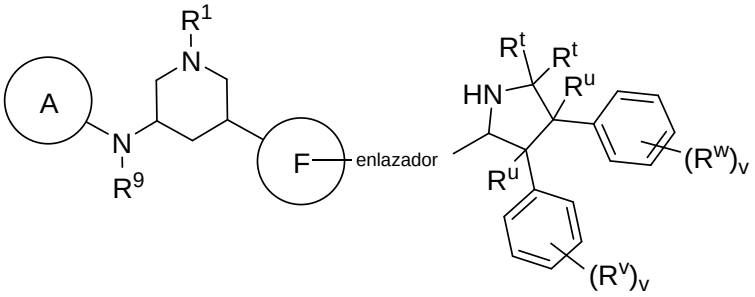
una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

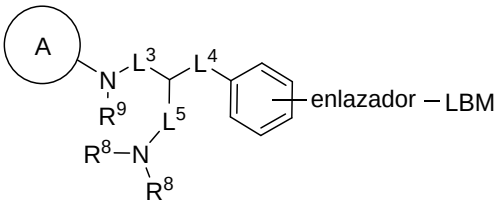
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula VIIIB:



VIIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo F, R^1, R^9, R^t, R^u, R^v, R^w, v y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula VIII-1 y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

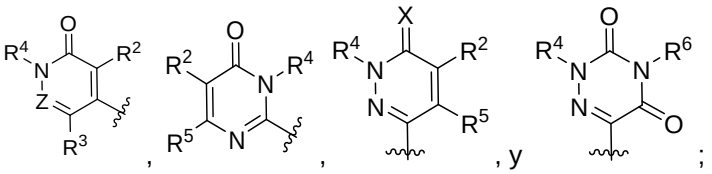
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^8 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -$C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

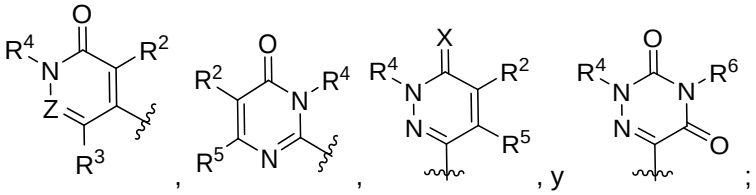
cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IX o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:


,
,
, y
;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^8 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

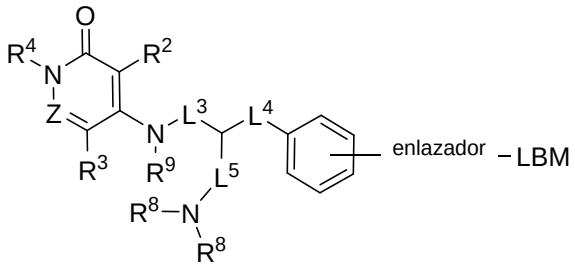
el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

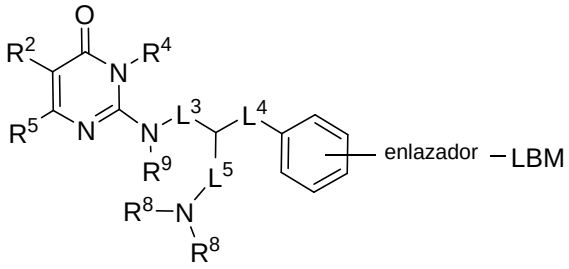
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

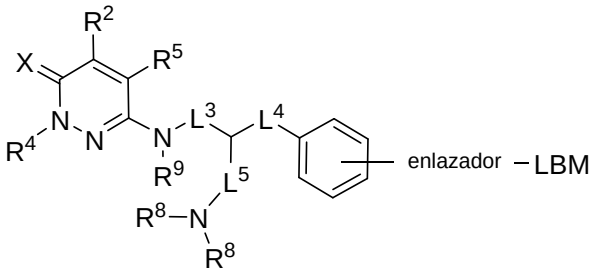
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IXA, IXB, IXC o IXD:



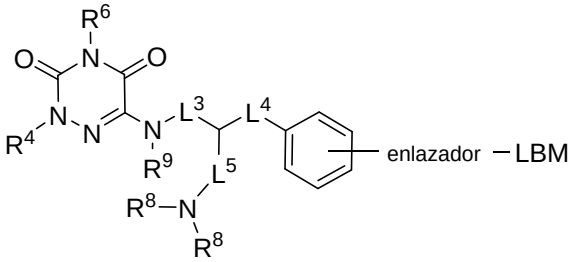
IXA



IXB



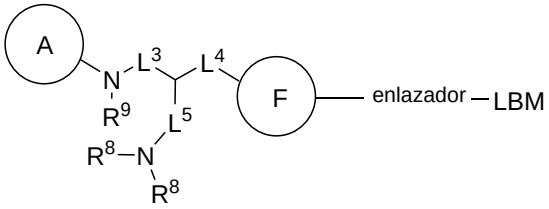
IXC



IXD

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^3, L^4, L^5, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, X, Z, enlazador y LBM son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXD, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

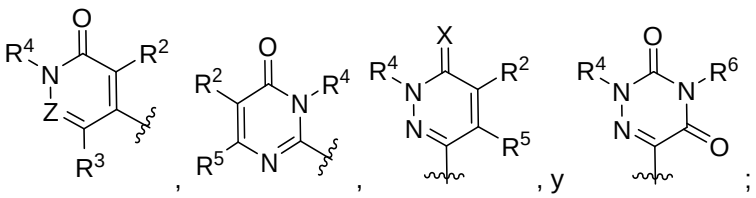
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IX-1:



IX-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A se selecciona de:



, , , y ;

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-6} opcionalmente sustituida;

cada R^8 es independientemente -R';

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} bivalente, opcionalmente sustituida, saturada o no saturada, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente y de forma independiente sustituidas por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -$C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

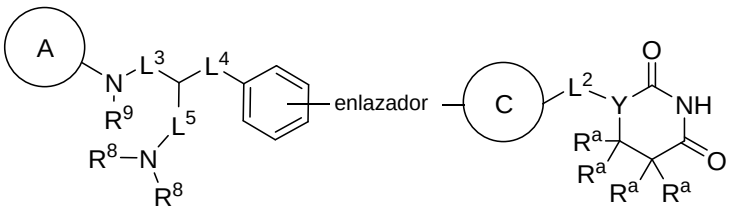
cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula X:



X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

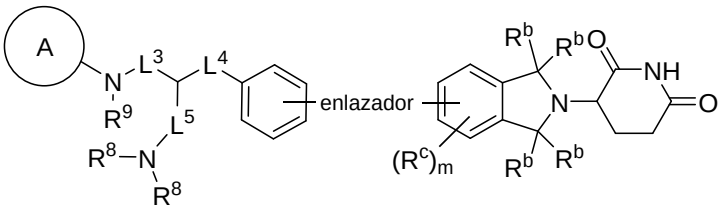
el anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^a es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^a, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, $-SO_2-$, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

Y es N o CH.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XA:



XA

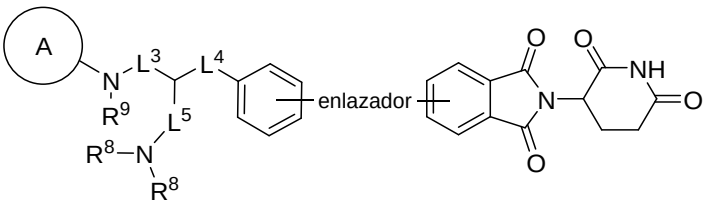
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

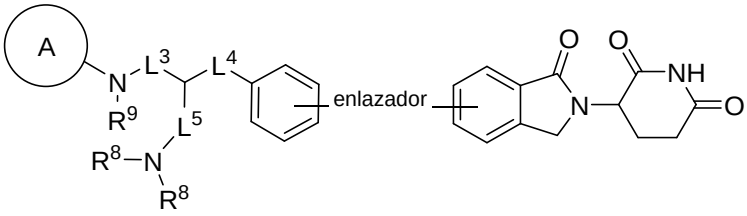
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XA-1 o XA-2:



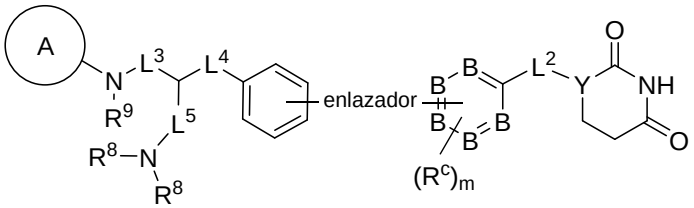
XA-1



XA-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula XA-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula XA-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XB:



XB

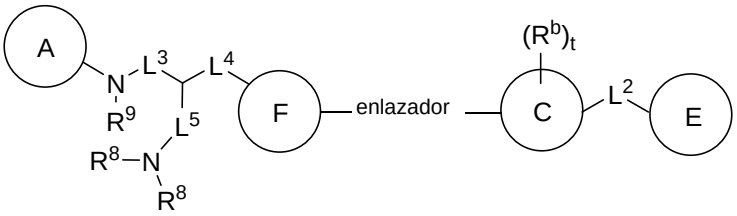
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^2, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, Y y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula X y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación; y

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

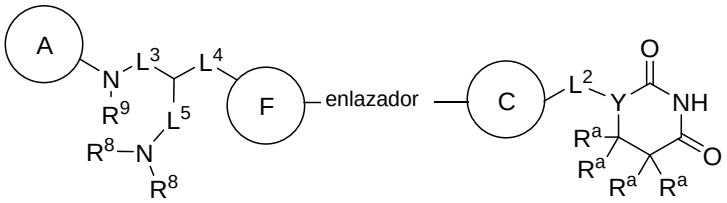
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

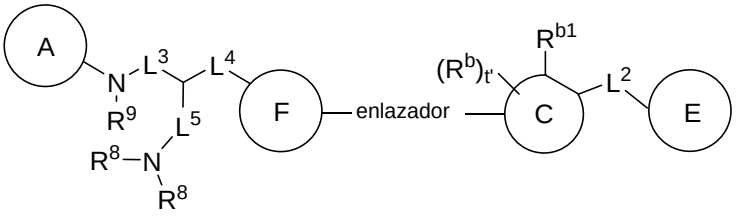
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula X-1, X-2, o X-3:



X-1



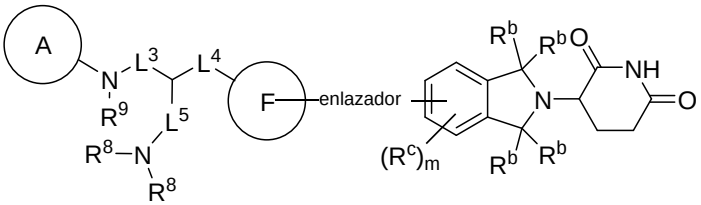
X-2



X-3

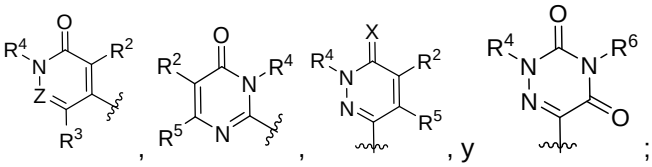
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I o IIIL y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XA':



XA'

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y -R; m es 0, 1, 2 o 3; y las demás variables son las definidas en la fórmula I y descritas en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de:



; Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-6} opcionalmente sustituida;

cada R^8 es independientemente -R';

el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} bivalente, opcionalmente sustituida, saturada o no saturada, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente y de forma independiente sustituidas por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -$C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

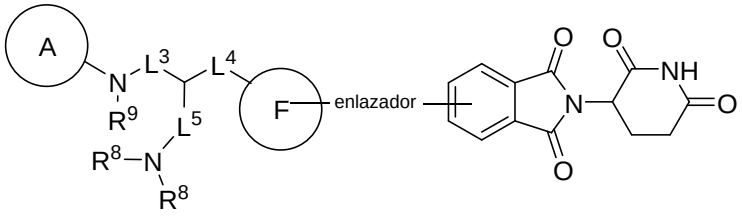
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

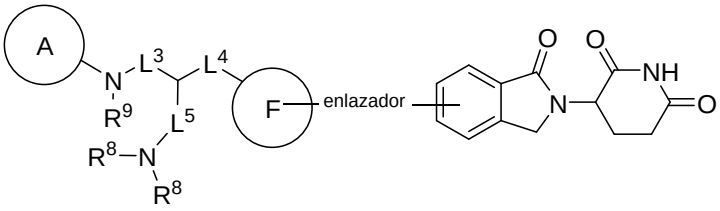
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XA-1' o XA-2':



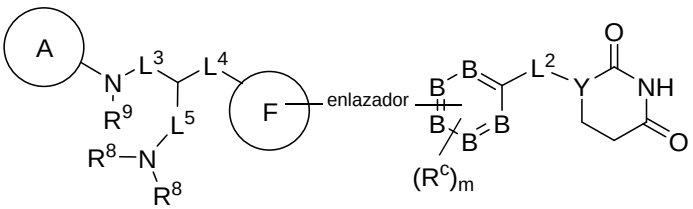
XA-1'



XA-2'

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, el anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8 y R^9 y el enlazador se definen como se ha indicado anteriormente para la Fórmula X-1 y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto por separado como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Formula XA-1', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Formula XA-2', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XB':



XB'

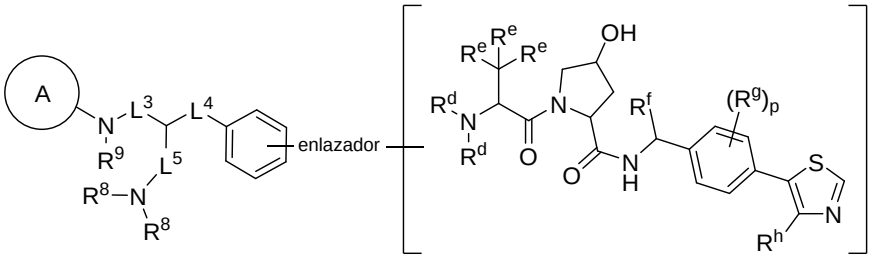
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^2, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, Y, y el enlazador se definen como se ha indicado anteriormente para la Fórmula X-1 y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto por separado como en combinación; y

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XI:



XI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f o R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno, -C(O)R, o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

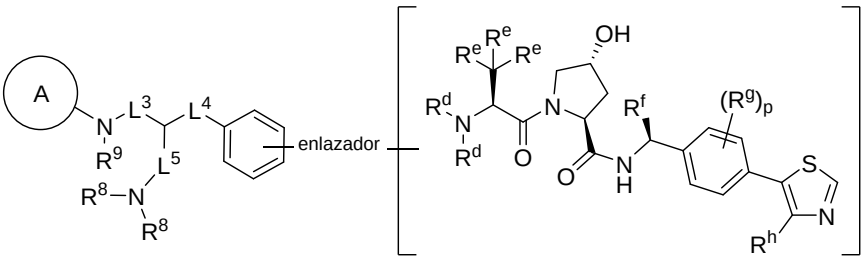
R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -OR, -CN, o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^h es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2, o 3.

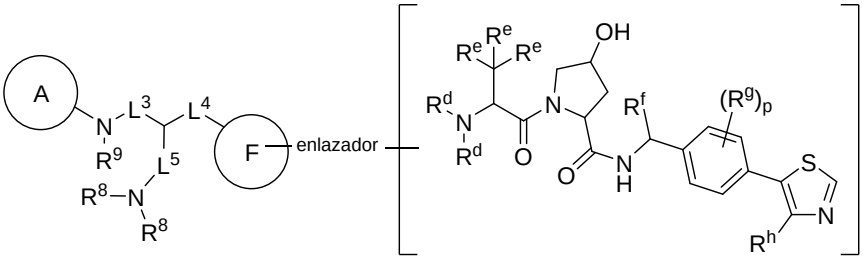
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIA:



XIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, p y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XI y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

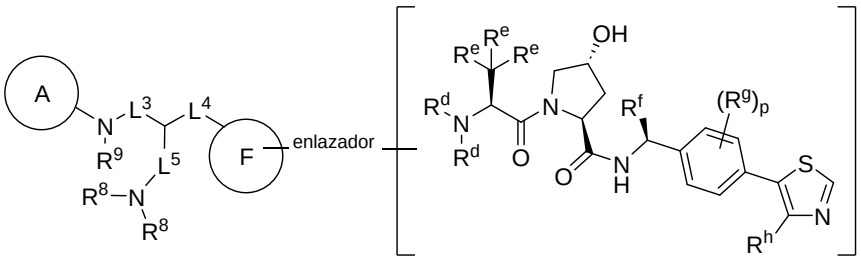
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XI-1:



XI-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

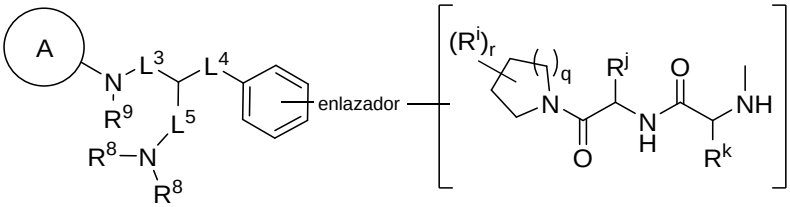
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIB:



XIB

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XII:



XII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, -C(O)N(R)$_2$, o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6} y cicloalifático de C_{3-7}, o

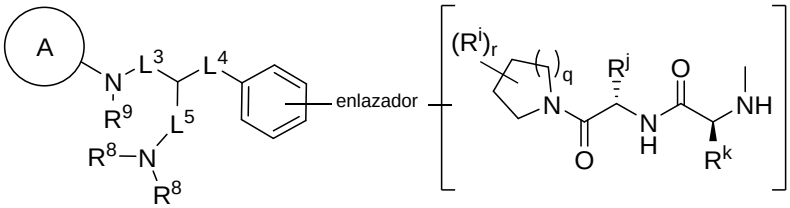
R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

r es 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 1 o 2.

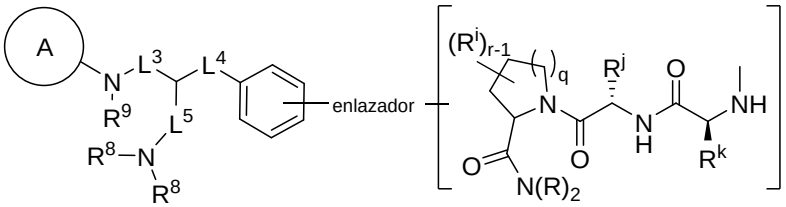
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIA:



XIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, R^i, R^j, R^k, q, r y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XII y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

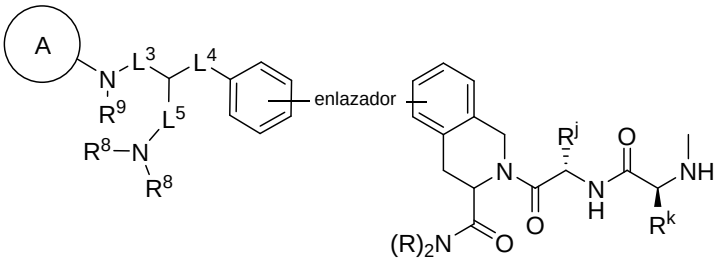
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIB:



XIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R, R^8, R^9, R^i, R^j, R^k, q, r y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XII y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIB-1:

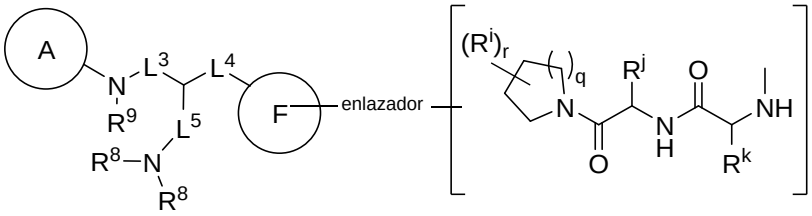


XIIB-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R, R^8, R^9, R^j, R^k y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XII y se describen en las clases y

subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

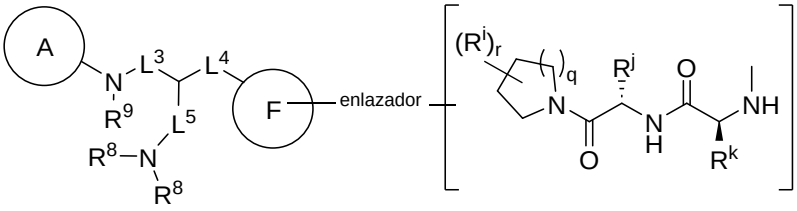
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XII-1:



XII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

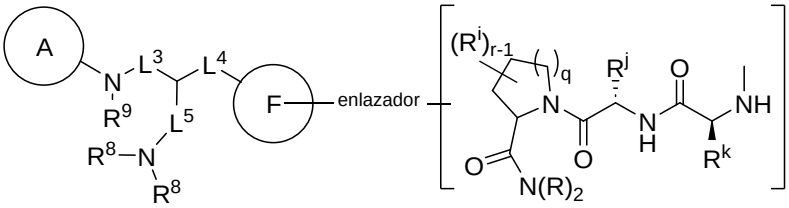
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIA':



XIIA'

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

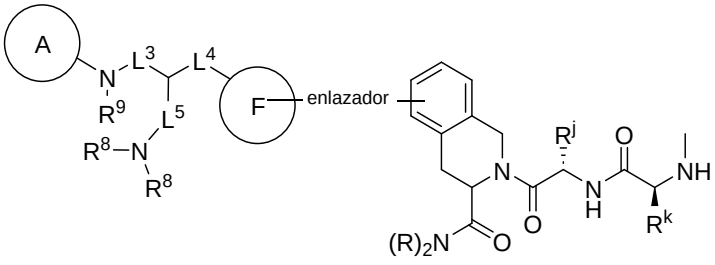
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIB':



XIIB'

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

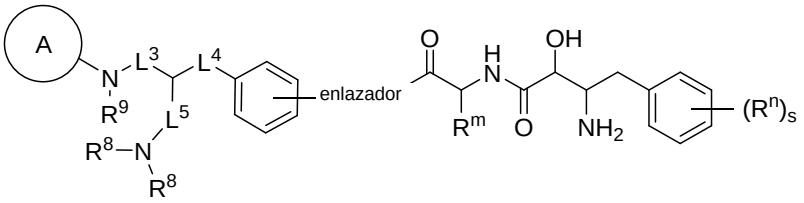
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIB-1':



XIIB-1’

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIII:



XIII

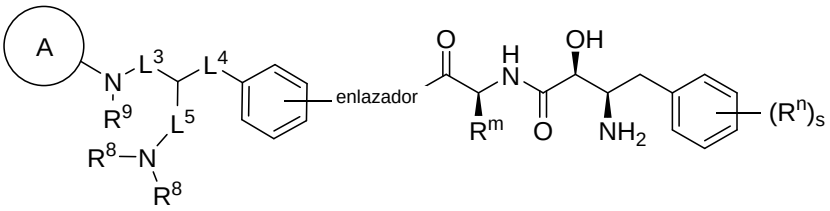
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

R^m es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^n es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

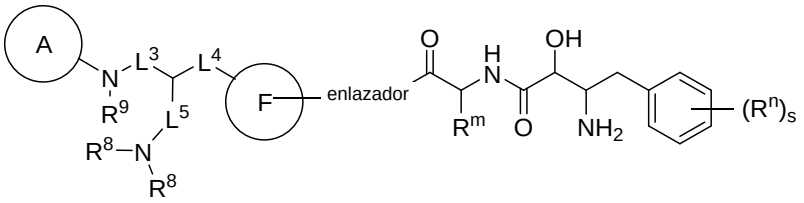
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIIA:



XIIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, R^m, R^n, s y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XIII y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

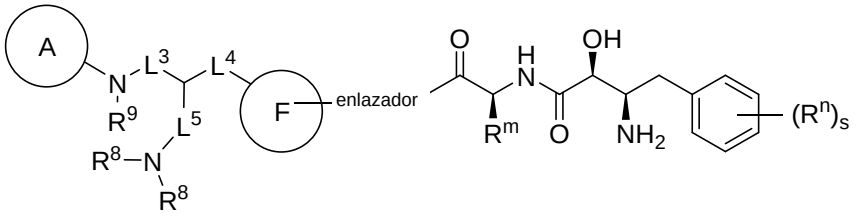
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIII-1:



XIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

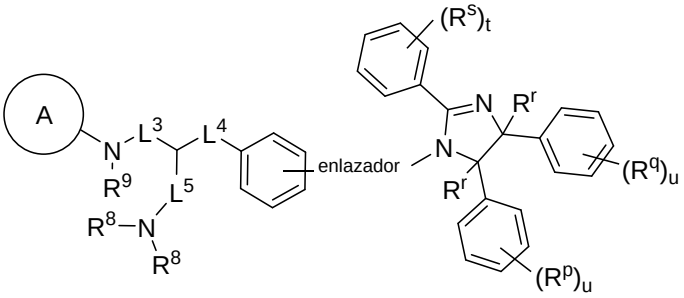
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIIIB:



XIIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo F, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9, R^m, R^n, s y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula XIII-1 y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIV:



XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

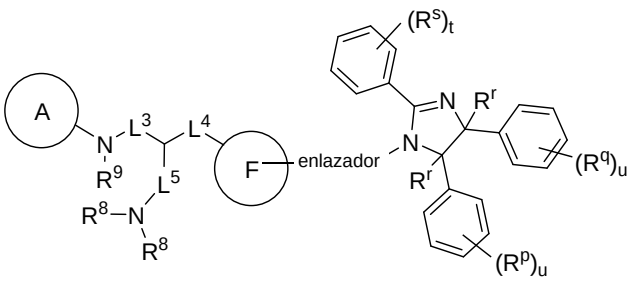
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

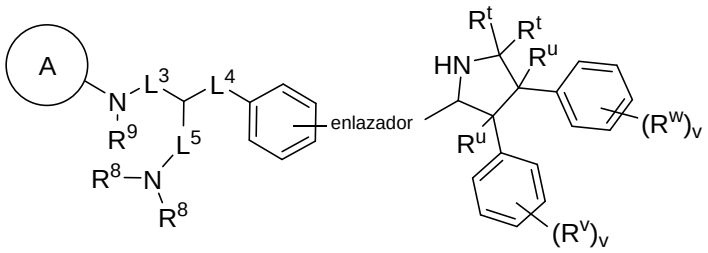
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XIV-1:



XIV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XV:



XV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8, R^9 y el enlazador son como se definieron anteriormente para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y

cada R^t es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^v es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

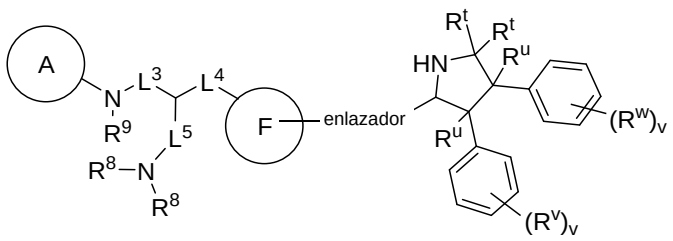
una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula XV-1:



XV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen como en la fórmula I y se describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

PBM

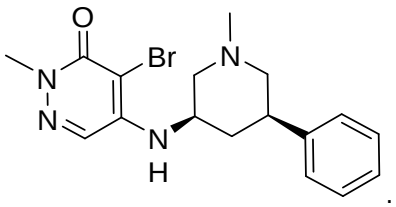
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, PBM es una porción de unión a la proteína KAT2, es decir, es una porción que es capaz de unirse a una proteína KAT2. En algunas modalidades, un PBM es una porción de unión a la proteína KAT2A, es decir, es una porción que es capaz de unirse a una proteína KAT2A. En algunas modalidades, un PBM es una porción de unión a la proteína KAT2B, es decir, es una porción que es capaz de unirse a una proteína KAT2B. Normalmente, se considera que un PBM es capaz de unirse a una proteína KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B) si se asocia específicamente (es decir, preferentemente) con la proteína KAT2 cuando entra en contacto con la proteína KAT2 en presencia de al menos otra proteína. En algunas modalidades, se considera que un PBM es capaz de unirse a una proteína KAT2 si se asocia específicamente con esa proteína dentro de una célula (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

En algunas modalidades, un PBM comparte una identidad estructural significativa con un compuesto de referencia o una porción del mismo que es capaz de unirse a una proteína KAT2. Por ejemplo, en algunas modalidades, un PBM comprende la misma estructura o una similar a la de un compuesto de referencia, excepto que un PBM comprende un punto de unión a un enlazador. En algunas modalidades, un compuesto de referencia se caracteriza por una K_d de menos de 1 μM en un ensayo biofísico, como resonancia de plasmón superficial (SPR) o calorimetría de titulación isotérmica (ITC). En algunas modalidades, un compuesto de referencia se caracteriza por una IC_{50} de menos de 1 μM en un ensayo de competencia o funcional, como la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). En algunas modalidades, un compuesto de referencia se caracteriza por una DC_{50} de menos de 30 nM en el ensayo Western Blot del Ejemplo B1. En algunas modalidades, un compuesto de referencia se une a una proteína KAT2, pero no provoca la degradación de KAT2 cuando se evalúa, por ejemplo, como se describe en el ejemplo B1. En algunas modalidades, un compuesto de referencia tiene la estructura de PBM-H o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto de referencia es un compuesto descrito en WO 2016/036954, WO 2016/036873, WO 2016/112298, Chaikuad, A., et al., J. Med. Chem., 2016, 59, 1648-53, Humphreys, P.G., et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 2, 695-709, Moustakim, M., et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56, 827-31, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento por referencia.

Un compuesto de referencia puede ser útil para evaluar las propiedades de unión de un PBM de la presente divulgación, por ejemplo, mediante la comparación de los datos de unión de un PBM de la presente divulgación con los datos de unión de un compuesto de referencia. En algunas modalidades, se puede incorporar un compuesto de referencia como PBM (ver, por ejemplo, GSK4027 incorporado en diversos compuestos como PBM). En algunas modalidades, un PBM es como se describe en WO 2024/003533, US20230391745, WO2017/197046, o Bassi, Z., et al., ACS Chem. Biol. 2018, 13, 2862−2867, la totalidad de cada uno de ellos se incorpora aquí como referencia. En algunas modalidades,

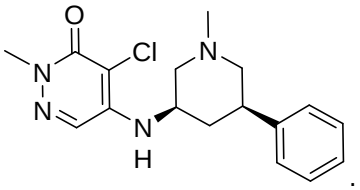
las tecnologías para identificar o evaluar la PBM se describen en una o más de dichas referencias. En algunas modalidades, se considera que un PBM es capaz de unirse a una proteína KAT2A si un compuesto de PBM-H o una sal del mismo, o PBM-enlazador-H o una sal del mismo, tiene un K_D hacia una proteína KAT2A de aproximadamente 1 μM o menos en un ensayo tal como la resonancia plasmónica superficial (SPR) o la calorimetría de titulación isotérmica (ITC). En algunas modalidades, un compuesto de PBM-H o una sal del mismo, o PBM-enlazador-H o una sal del mismo, tiene una IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos en un ensayo competitivo o funcional, tal como la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).

En algunas modalidades, un compuesto de referencia es GSK4027:

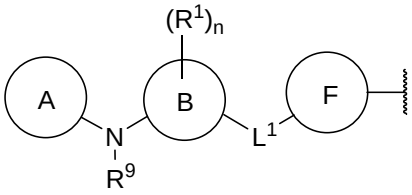


.

En algunas modalidades, un compuesto de referencia es:

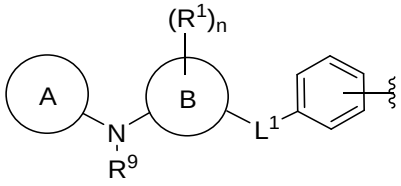


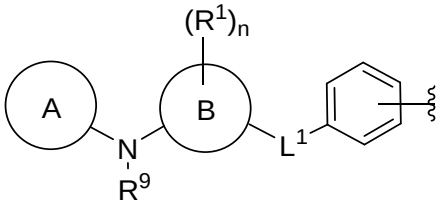
.

En algunas modalidades, un PBM tiene la estructura de 

, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 5 a 8, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo aromático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el Anillo F es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas

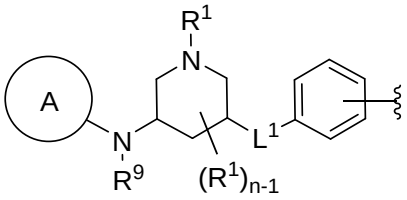
modalidades, el anillo F es un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 3 a 10, 5 a 8, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros). En algunas modalidades, el anillo F es un anillo bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 a 10, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros). En algunas modalidades, el anillo F es policíclico.

En algunas modalidades, PBM es  , en donde cada una de las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:

 ,

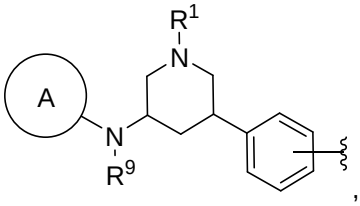
en donde el Anillo A, el Anillo B, L^1, R^1, R^9 y n son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:

 ,

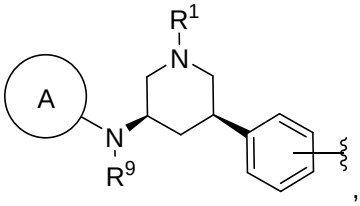
en donde el anillo A, L^1, R^1, R^9 y n son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:

 ,

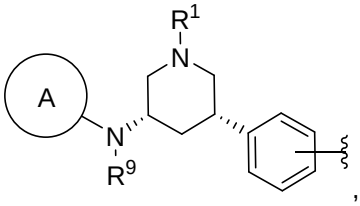
en donde el Anillo A, R^1 y R^9 son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:



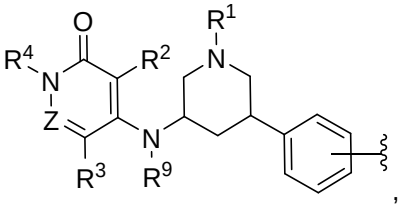
en donde el Anillo A, R^1 y R^9 son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

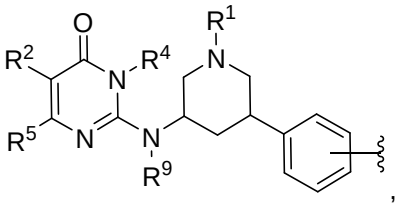
En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:

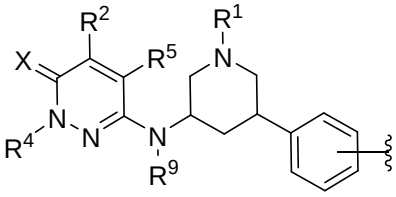


en donde el Anillo A, R^1 y R^9 son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

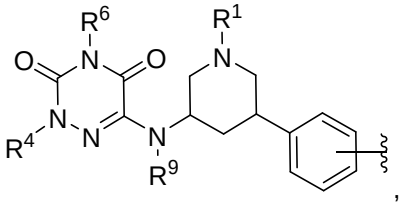
En algunas modalidades, un PBM se selecciona de:





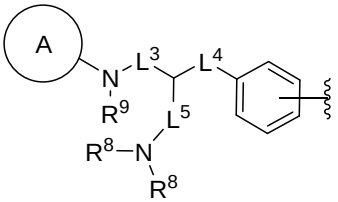


, y



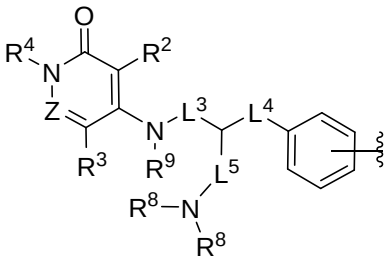
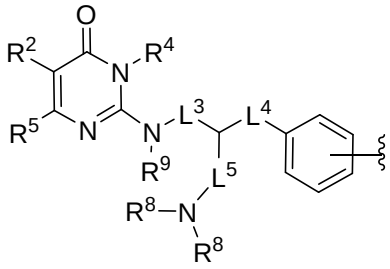
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, X y Z son como se definen en este documento para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

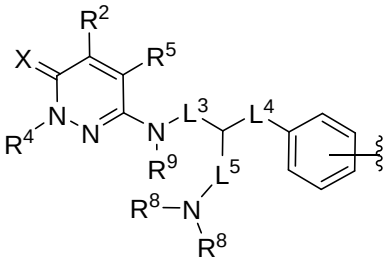
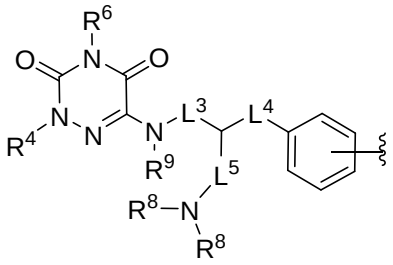
En algunas modalidades, un PBM tiene la siguiente estructura:



en donde el anillo A, L^3, L^4, L^5, R^8 y R^9 son como se definen en este documento para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

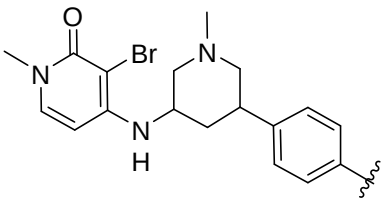
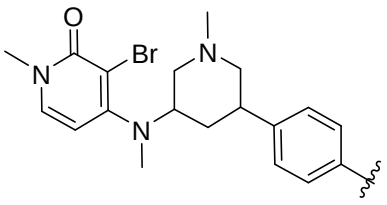
En algunas modalidades, un PBM se selecciona de:

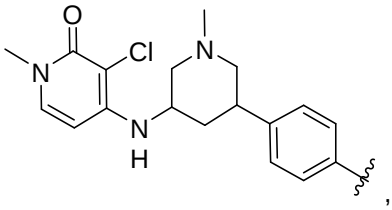
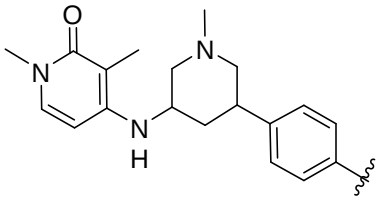
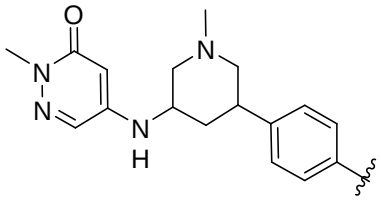

,

,

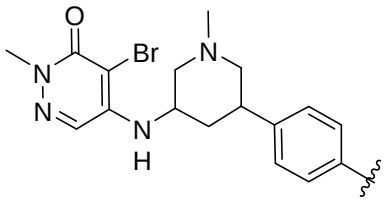
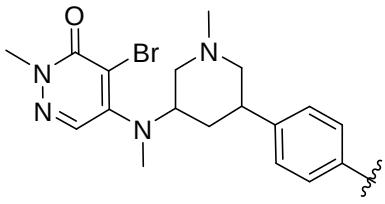
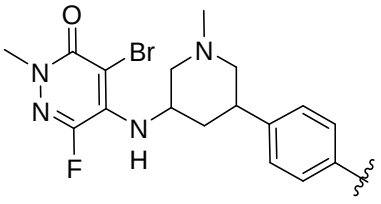

, y

,

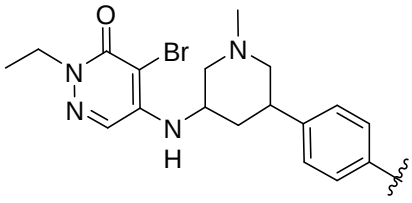
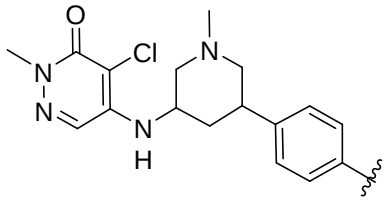
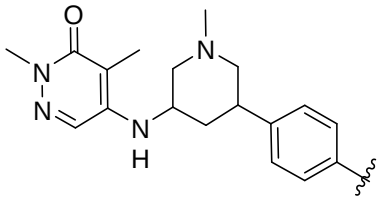
en donde L^3, L^4, L^5, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, X y Z son como se definen en este documento para la Fórmula IX y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

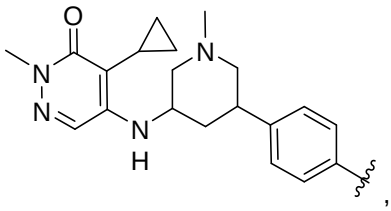
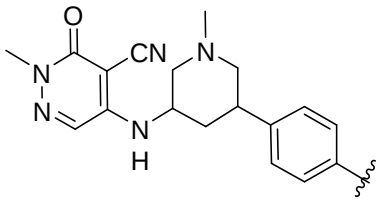
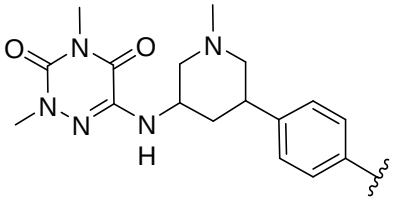
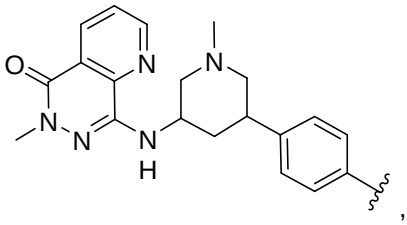
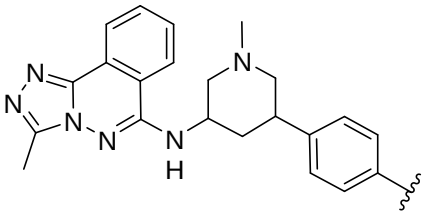
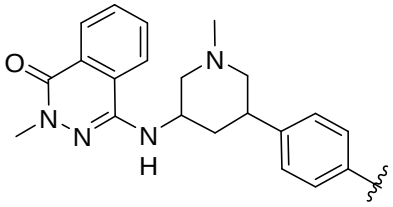
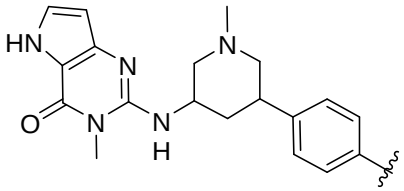
En algunas modalidades, un PBM se selecciona de:


,

,

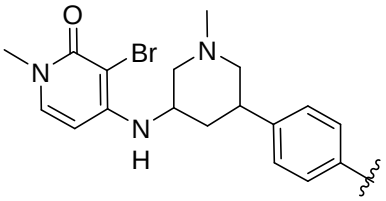
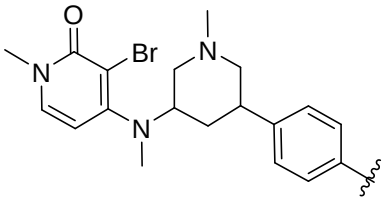
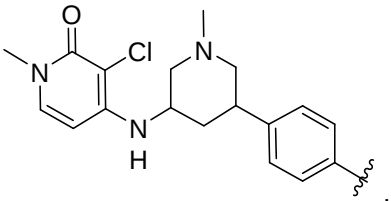
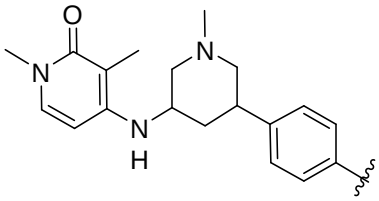
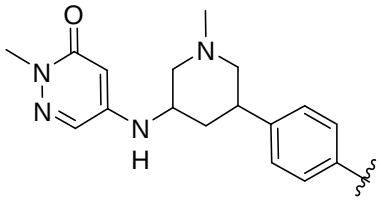
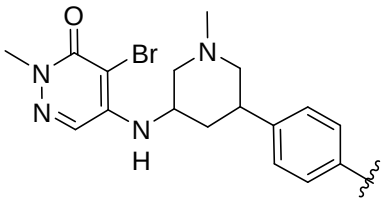
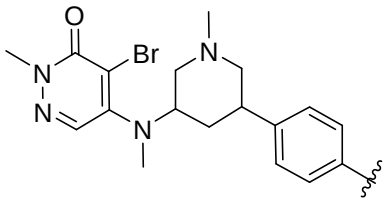
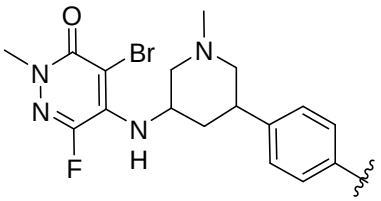
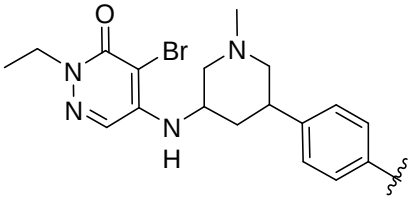
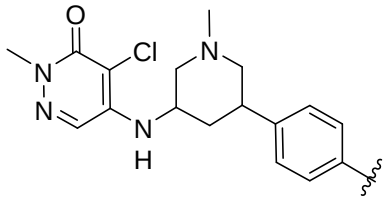
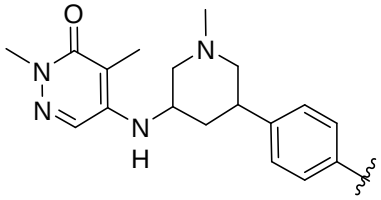

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

, y

.

En algunas modalidades, un PBM se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

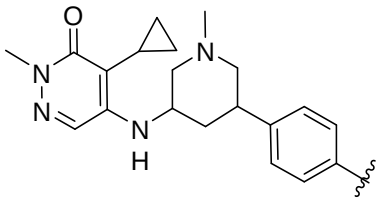
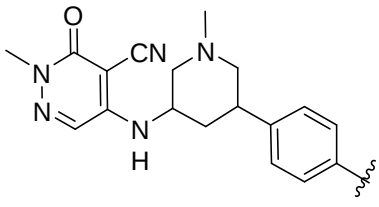
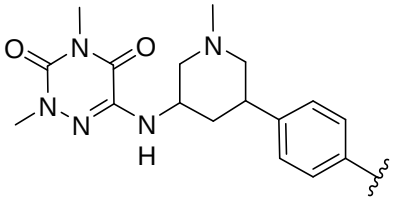
,

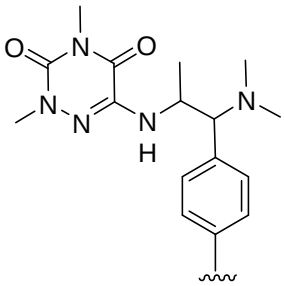
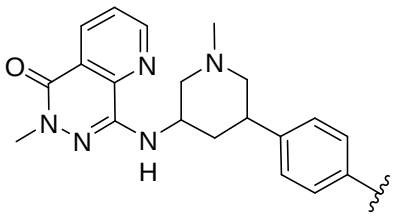
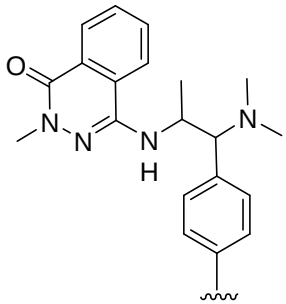
,

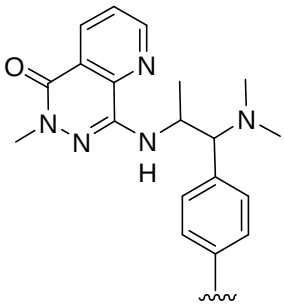
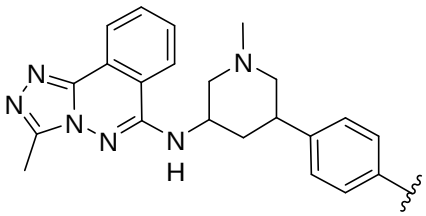
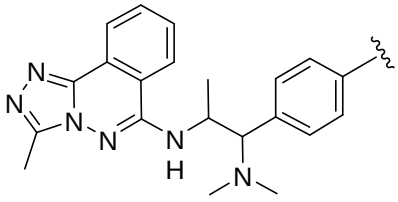
,

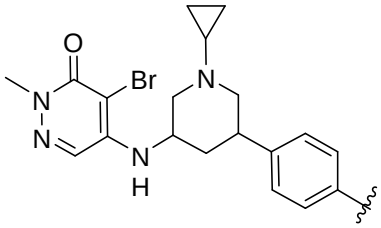
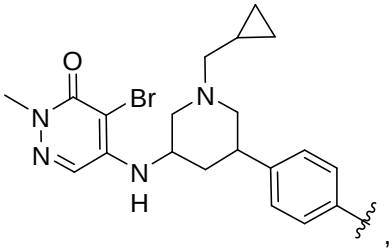
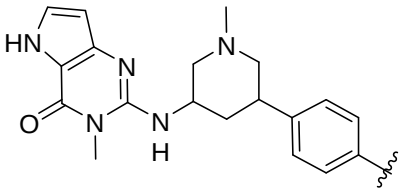
,

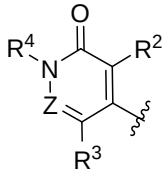
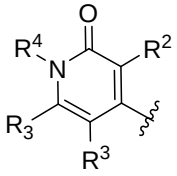
,

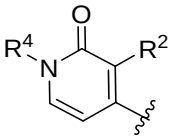
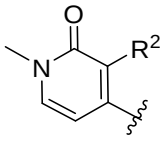
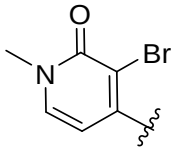
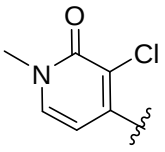
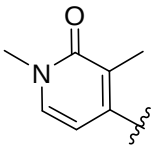
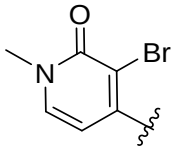
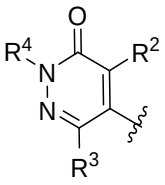
 ,  ,  ,

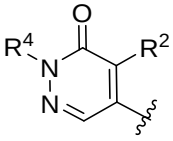
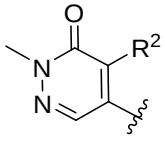
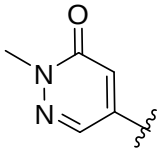
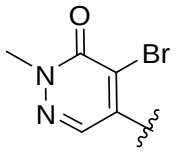
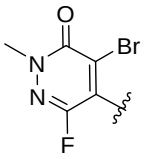
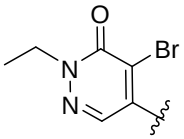
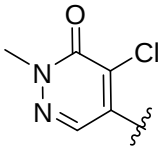
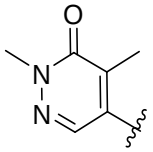
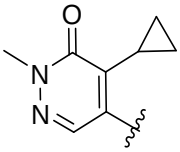
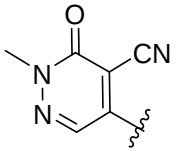
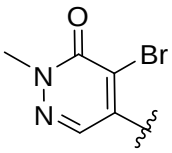
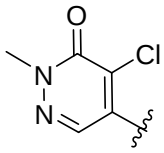
 ,  ,  ,

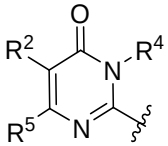
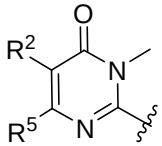
 ,  ,  ,

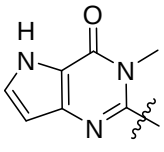
 ,  , y  .

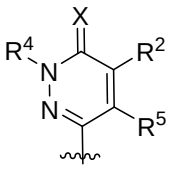
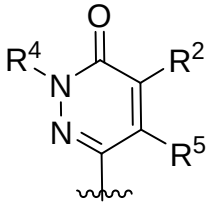
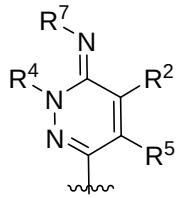
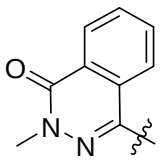
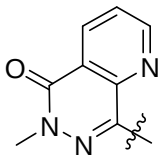
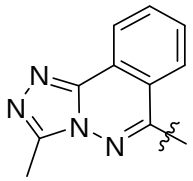
En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento (a menos que se indique explícitamente lo contrario, con o sin “de cualquier fórmula descrita en el presente documento” o una expresión similar, las modalidades descritas, por ejemplo, para variables o porciones, deben aplicarse a todas las fórmulas, estructuras, etc. adecuadas, por ejemplo, todas aquellas que comprenden dichas variables o porciones), el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  .

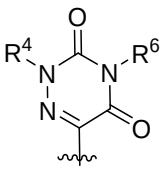
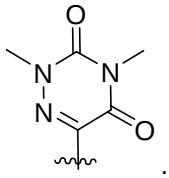
En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  ,  , o  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de:  y  .

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el Anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas de estas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo formado es aromático. En algunas modalidades, el anillo A es



En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el Anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas de estas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas de estas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo formado es aromático. En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de:  ,  , y  .

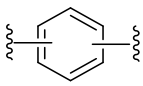
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el Anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es  .

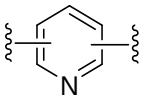
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, Z es N o CH. En algunas modalidades, Z es N. En algunas modalidades, Z es CR^3 (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, Z es CH opcionalmente sustituido.

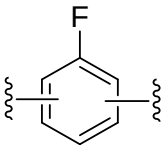
En algunas modalidades, el anillo F es un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 3 a 15, 3 a 10, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7, 5 a 6 miembros) que tiene de 0 a 6 (por ejemplo, 0, 1 a 6, 1 a 4, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F tiene 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, es de 3 miembros. En algunas modalidades, es de 4 miembros. En algunas modalidades, es

de 5 miembros. En algunas modalidades, es de 6 miembros. En algunas modalidades, es de 7 miembros. En algunas modalidades, es de 8 miembros. En algunas modalidades, es de 9 miembros. En algunas modalidades, es de 10 miembros. En algunas modalidades, está saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, es aromático. En algunas modalidades, tiene 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos. En algunas modalidades, no tiene heteroátomo. En algunas modalidades, es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico está saturada. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico es aromática. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico no tiene heteroátomo. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de piridina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F tiene 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, es de 3 miembros. En algunas modalidades, es de 4 miembros. En algunas modalidades, es de 5 miembros. En algunas modalidades, es de 6 miembros. En algunas modalidades, es de 7 miembros. En algunas modalidades, es de 8 miembros. En algunas modalidades, es de 9 miembros. En algunas modalidades, es de 10 miembros. En algunas modalidades, está saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, es aromático. En algunas modalidades, tiene 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos. En algunas modalidades, no tiene heteroátomo. En algunas modalidades, es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico está saturada. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico es aromática. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, al menos una unidad de anillo monocíclico no tiene heteroátomo.

En algunas modalidades, el anillo F está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el anillo F está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de C_1-C_6. En algunas modalidades, el anillo F está sustituido opcionalmente con un grupo -O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo F es  . En algunas modalidades, el

anillo F es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo F es 1,4-fenileno. En algunas modalidades, el anillo F es 

. En algunas modalidades, el anillo F es 

.

En algunas modalidades, R^2 es -R es como se define en la presente. En algunas modalidades, R^2 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es halógeno o alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es cloro, bromo o metilo. En algunas modalidades, R^2es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es fluoro.

En algunas modalidades, R^2 es cloro. En algunas modalidades, R^2 es bromo. En algunas modalidades, R^n es –CN. En algunas modalidades, R^2 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas modalidades, R^2 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^2 es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^2 es fenilo. En algunas modalidades, R^2 es naftilo. En algunas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^3 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^3 es -R pero no H. En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita aquí, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^3 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6},

cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es halógeno.

En algunas modalidades, R^3 es fluoro. En algunas modalidades, R^3 es cloro. En algunas modalidades, R^3 es bromo. En algunas modalidades, R^3 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^3 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^3 es fenilo. En algunas modalidades, R^3 es naftilo. En algunas modalidades, R^3 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^3 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^3 es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^4 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^4 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^4 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^4 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^4 es –C(O)(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, R^4 es -$S(O)_2$R. En algunas modalidades, R^4 es -$S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}).

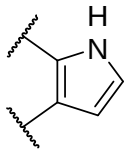
En algunas modalidades, R^5 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^5 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^5 es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^5 es

hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es halógeno. En algunas modalidades, R^5 es fluoro. En algunas modalidades, R^5 es cloro. En algunas modalidades, R^5 es bromo. En algunas modalidades, R^5 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^5 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^5 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^5 es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^5 es fenilo. En algunas modalidades, R^5 es naftilo. En algunas modalidades, R^5 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^5 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^5 es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^5 es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas de estas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo formado es monocíclico. En algunas modalidades, es de 5 miembros. En algunas modalidades, es de 6 miembros. En algunas modalidades, tiene 1 a 2 heteroátomos. En algunas modalidades, no tiene heteroátomos. En algunas modalidades, está saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, es aromático. En algunas modalidades, es un anillo heteroarílico opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono sustituible con uno o más halógenos, –R°, -OR°, $-N(R°)_2$ y –CN, y en un átomo de nitrógeno sustituible con uno o más $–R^†$ y $–C(O)R^†$. En algunas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 y R^5 se combinan para formar un pirrol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 y R^5, junto con los átomos a los que

están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^2 y R^5 se combinan para formar un fenilo o piridina opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^2 y R^5 se combinan para formar un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 y R^5 se combinan para formar un anillo piridina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 y R^5 se combinan para formar  opcionalmente sustituido.

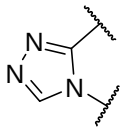
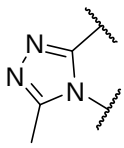
En algunas modalidades, R^6 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^6 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^6 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6es hidrógeno. En algunas modalidades, R^6 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^6 es metilo. En algunas modalidades, R^6 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^6 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^6 es –C(O)(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, R^6 es -$S(O)_2$R. En algunas modalidades, R^6 es -$S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}).

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, X es O. En algunas modalidades, X es NR^7. En algunas modalidades, cuando X es NR^7, entonces R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^7 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^7 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^7 es hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7es hidrógeno. En algunas modalidades, R^7 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^7 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^7 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^7 es –C(O)(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, R^7 es -$S(O)_2$R. En algunas modalidades, R^7 es -$S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}).

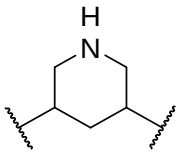
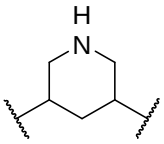
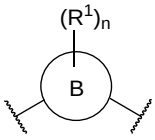
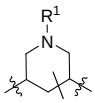
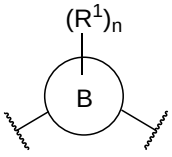
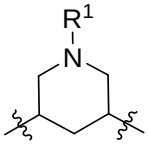
En algunas de estas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo

formado es monocíclico. En algunas modalidades, es de 5 miembros. En algunas modalidades, es de 6 miembros. En algunas modalidades, tiene 2 heteroátomos. En algunas modalidades, tiene 3 heteroátomos. En algunas modalidades, está saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, es aromático. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono sustituible con uno o más halógenos, –R°, -OR°, -$N(R°)_2$ y –CN, y en un átomo de nitrógeno sustituible con uno o más –$R^†$ y –$C(O)R^†$.

En algunas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^4 y R^7 se combinan para formar un triazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de seis miembros que tiene dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo formado es  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un anillo formado es  .

En algunas modalidades, R^9 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^9 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^9 es hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9es hidrógeno. En algunas modalidades, R^9 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^9 es metilo. En algunas modalidades, R^9 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^9 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^9 es –C(O)(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, R^9 es -$S(O)_2$R. En algunas modalidades, R^9 es -$S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}).

En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido

que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo saturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B tiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo piperidina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el Anillo B está opcionalmente sustituido  . En ciertas modalidades, el anillo B es  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el Anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el Anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde al menos un heteroátomo es N. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es un heterociclilo de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el anillo B es piperidina. En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  .

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^1 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} bivalente, opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} saturada, bivalente, opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} parcialmente insaturada, bivalente, opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal, bivalente, opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} ramificada, bivalente, opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es una

cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo lineal de C_{1-3} bivalente. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo lineal de C_{1-2} bivalente. En algunas modalidades, L^1 está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^1 es $–CH_2-$.

En algunas modalidades, R^1 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^1 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^1 es independientemente alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, arilo de C_{6-10}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^1 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^1 es $−CH_2$-cicloalifático de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^1 es $−CH_2$-ciclopropilo. En algunas modalidades, R^1 es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^1 es fenilo. En algunas modalidades, R^1 es naftilo. En algunas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas modalidades, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1, 2, o 3. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4.

En algunas modalidades, L^3 es una cadena de hidrocarburo lineal de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades, L^3 es una cadena de hidrocarburo ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^3 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^3 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^3 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^3 es una cadena de

hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^3 se selecciona entre $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, una cadena está saturada. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, L^3 es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^4 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^4 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-6}. En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-3}. En algunas modalidades, L^4 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^4 se selecciona entre $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, L^4 es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida (por ejemplo, C_{1-3}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6). En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^5 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^5 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-6}. En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada bivalente de C_{1-3}. En algunas modalidades, L^5 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^5 se selecciona entre $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$. En algunas modalidades, L^5 es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, R^8 es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^8 es R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^8 es independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8es hidrógeno. En algunas modalidades, R^8 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^8 es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^8 es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^8 es $-C(O)R$. En algunas modalidades, R^8 es $-C(O)$(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, R^8 es $-S(O)_2R$.

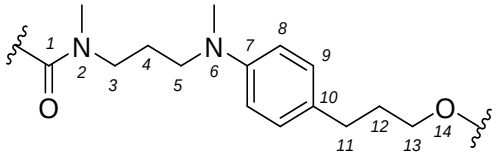
En algunas modalidades, R^8 es $-S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, los dos grupos R^8 son el mismo.

En algunas modalidades, estos son diferentes. En algunas modalidades, dos R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 3 a 15, 3 a 10, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7 o 5 a 6) con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, un anillo formado tiene 3 a 10 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 3 miembros. En algunas modalidades, es de 4 miembros. En algunas modalidades, es de 5 miembros. En algunas modalidades, es de 6 miembros. En algunas modalidades, es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, está saturado o al menos una unidad monocíclica está saturada. En algunas modalidades, es parcialmente insaturado o al menos una unidad monocíclica es parcialmente insaturada. En algunas modalidades, es aromático o al menos una unidad monocíclica es aromática. En algunas modalidades, es heteroaromático o al menos una unidad monocíclica es heteroaromática.

Enlazador

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador es una porción de enlace (es decir, cualquier porción bivalente adecuada que conecta un PBM a un LBM). En algunas modalidades, el enlazador es un enlace covalente. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} (por ejemplo, C_1-C_{15}, C_1-C_{10}, C_1-C_6, C_1-C_4, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, o C_{20}) bivalente opcionalmente sustituida (que pueden ser lineal o ramificada, y saturada o parcialmente insaturada, y puede comprender uno o más (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5) anillos de hidrocarburos), en donde uno o más (por ejemplo, 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 3, 1 a 2, 2 a 10, 2 a 5, 2 a 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R)$-, $-N(R)SO_2$-, o -Cy-. En algunas modalidades, los diversos enlazadores descritos en el presente documento pueden proporcionar propiedades superiores, por ejemplo, mayor potencia, mayor vida media, mayor estabilidad y/o menor toxicidad.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una longitud particular (por ejemplo, medida por el número de átomos). Se apreciará que cuando se describe la longitud del enlazador, se utiliza la cadena contigua de átomos más larga. Por ejemplo, en algunas modalidades, el enlazador tiene la siguiente estructura, que tiene 14 átomos de longitud (contados como se muestra con números en cursiva):



En algunas modalidades, un enlazador tiene de 2 a 16 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 2 a 13 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 2 a 10 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 2 a 8 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 2 a 7 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 0 a 16 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 0 a 13 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 0 a 10 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 0 a 7 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 4 a 16 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 4 a 13 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 4 a 10 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 4 a 8 átomos de longitud. En algunas modalidades, un enlazador tiene de 4 a 7 átomos de longitud. En algunas modalidades, el enlazador tiene menos de 14 átomos de longitud. En algunas modalidades, el enlazador tiene menos de 11 átomos de longitud. En algunas modalidades, el enlazador tiene menos de 9 átomos de longitud. En algunas modalidades, el enlazador tiene menos de 8 átomos de longitud.

De forma alternativa o de manera adicional, en algunas modalidades, la longitud mínima de un enlazador (el número de átomos en la cadena desde un extremo de un enlazador hasta el otro siguiendo la vía más corta (la cadena más corta)) es de aproximadamente 0 a 16 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 1 a 15, 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 3 a 15, 3 a 10, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7, o 5 a 6) átomos. En algunas modalidades, es 0. En algunas modalidades, es aproximadamente 1 a 16 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente 1 a 10 átomos. En algunas modalidades, es 1 átomo. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 2 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 2 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 3 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 4 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 5 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 6 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 7 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 8 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 9 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 10 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 11 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 12 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 13 átomos. En algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 14 átomos.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el enlazador es un enlace covalente.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada

o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-; En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno se reemplaza por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-.

En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-; En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno se reemplaza por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-.

En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de

metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} (por ejemplo, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, o C_{10}) opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

Como se ejemplifica aquí, en diversas modalidades, los enlazadores en los compuestos proporcionados son cortos (por ejemplo, con longitudes y/o longitudes mínimas de aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 átomos; en muchos casos, aproximadamente o no más de aproximadamente 8, 9 o 10 átomos) y proporcionan rigidez (por ejemplo, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos consecutivos no cíclicos en la cadena más corta, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos no cíclicos en la cadena más corta, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta, cada uno de los cuales es independientemente C, N, O o S, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos consecutivos no cíclicos en la cadena más corta, cada uno de los cuales es independientemente C, N, O o S, con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos sp^3 C, N, O o S no cíclicos en la cadena de más corta, o con aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos C, N, O o S no cíclicos en la cadena más corta). En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 4.

En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 3. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 4. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 3.

En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es 0. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 4.

En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 3. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1. En algunas modalidades, el número de átomos sp^3 C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es 0. En algunas modalidades, el número de átomos C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5. En algunas modalidades, el número de átomos C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 4. En algunas modalidades, el número de átomos C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 3. En algunas modalidades, el número de átomos C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2. En algunas modalidades, el número de átomos C, O, y S no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es 0. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5.

En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 4. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 3. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1. En algunas modalidades, el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es 0. Como saben los expertos en la materia, puede haber una o más cadenas más cortas de un enlazador. En algunas modalidades, un enlazador comprende uno o más (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4, o 5) -Cy-. En algunas modalidades, un enlazador comprende uno o más (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4, o 5) -Cy- en su cadena más corta. En algunas modalidades, cada -Cy- se encuentra independientemente en la cadena de camino más corta de un enlazador. En algunas modalidades, -Cy- es monocíclico. En algunas modalidades, -Cy- es bicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es espiro bicíclico.

En algunas modalidades, -Cy- es policíclico. En algunas modalidades, -Cy- es saturado. En algunas modalidades, -Cy- está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, -Cy- es aromático.

En algunas modalidades, -Cy- es de 3 a 10 miembros (por ejemplo, 3 a 8, 3 a 6, 3 a 5, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) y es monocíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 6 a 16 miembros (por ejemplo, 6 a 15, 7 a 15, 10 a 15, 10 a 16, 11 a 16, 11 a 15, 10 a 11, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16) y es bicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 6 a 16 miembros (por ejemplo, 6 a 15, 7 a 15, 10 a 15, 10 a 16, 11 a 16, 11 a 15, 10 a 11, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16) y es espirobicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 10 a 12 miembros y es bicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 10 a 12 miembros y es espirobicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 11 miembros y es bicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es de 11 miembros y es espirobicíclico. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- tiene independientemente 3 a 10 (por ejemplo, 3 a 8, 3 a 6, 3 a 5, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- tiene independientemente 3 a 8 (por ejemplo, 3 a 6, 3 a 5, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- tiene independientemente 3 a 6 (por ejemplo, 3 a 5, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- tiene independientemente 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico en -Cy- está saturada. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico en -Cy- está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico en -Cy- es aromática.

En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- está independientemente saturada o parcialmente insaturada. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- está saturada. En algunas modalidades, el número de heteroátomos N, O o S en cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- es independientemente 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1 a 4, 1 a 2, 1, 2, 3 o 4). En algunas modalidades, el número de heteroátomos N, O o S en cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- es independientemente de 0 a 2. En algunas modalidades, el número de heteroátomos N, O o S en cada unidad de anillo monocíclico en -Cy- es independientemente de 0 a 1. En algunas modalidades, -Cy- comprende al menos un nitrógeno. En algunas modalidades, cada heteroátomo en -Cy- es nitrógeno. En algunas modalidades, se observó que los anillos espirocíclicos en los enlaces pueden proporcionar diversos beneficios y ventajas, incluida una alta potencia. En algunas modalidades, el número de átomos de nitrógeno básicos puede utilizarse para modular las propiedades y/o la potencia del compuesto, por ejemplo, las propiedades farmacocinéticas. En algunas modalidades, se observó que los átomos de nitrógeno básicos en los enlaces, por ejemplo, en -Cy- (por ejemplo, en anillos de piperidina y/o piperazina) pueden proporcionar una solubilidad mejorada, una tasa de disolución mejorada y/o un $T_{1/2}$ más largo, por ejemplo, cuando se evalúan en ensayos PK con roedores. En el presente documento se describen diversas modalidades de enlazadores como ejemplos, por ejemplo, a continuación o en diversos compuestos.

En algunas modalidades, un enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_5 (por ejemplo, de C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_1, C_2, C_3, C_4, o C_5) bivalente, opcionalmente sustituida (que puede ser lineal o ramificada, y saturada o parcialmente insaturada), en donde una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -

C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-. En algunas modalidades, un enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_3 (por ejemplo, de C_1-C_2, C_1, C_2 o C_3) bivalente opcionalmente sustituida (que puede ser lineal o ramificada, y saturada o parcialmente insaturada), en donde una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

En algunas modalidades, un enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_3 (por ejemplo, de C_1-C_2, C_1, C_2 o C_3) bivalente lineal, opcionalmente sustituida, en donde una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-. En algunas modalidades, un enlazador es una cadena alquileno lineal bivalente de C_1-C_3 (por ejemplo, de C_1-C_2, C_1, C_2 o C_3) opcionalmente sustituida, en donde una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)- o -Cy-. En algunas modalidades, un enlazador es un alquileno de C_1 o C_2 lineal bivalente opcionalmente sustituido, en donde una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)- o -Cy-. En algunas modalidades, un enlazador tiene además un número limitado de átomos no cíclicos en su cadena más corta, como se describe en el presente documento, por ejemplo, el número de átomos no cíclicos en su cadena más corta es aproximadamente o no más de aproximadamente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 (como se ilustra en el presente documento, en diversas modalidades, aproximadamente o no más de aproximadamente 2, y en diversas modalidades, aproximadamente o no más de aproximadamente 1). Por ejemplo, en algunas modalidades, un enlazador es -C(O)-Cy-, en donde -C(O)- está unido a PBM; en algunas modalidades, un enlazador es -CH_2-Cy-, en donde -CH_2- está unido a PBM; en algunas modalidades, un enlazador es -CH_2-O-, en donde -CH_2- está unido a PBM; en algunas modalidades, un enlazador es -Cy-O-, en donde -Cy- está unido a PBM.

En algunas modalidades, aproximadamente o no más de aproximadamente 1 a 10 (por ejemplo, 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 3, 1 a 2, 2 a 10, 2 a 5, 2 a 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) unidades de metileno se reemplazan de forma independiente tal y como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se reemplazan de forma independiente aproximadamente o no más de aproximadamente 5 unidades de metileno, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se reemplazan de forma independiente aproximadamente o no más de aproximadamente 4 unidades de metileno, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se reemplazan de forma independiente aproximadamente o no más de aproximadamente 3 unidades de metileno, como se describe

en el presente documento. En algunas modalidades, se reemplazan de forma independiente aproximadamente o no más de aproximadamente 2 unidades de metileno, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se reemplazan aproximadamente o no más de aproximadamente 1 unidad de metileno, como se describe en el presente documento.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción éter (por ejemplo, -O-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -O-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -O-.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción amina (por ejemplo, -N(R)-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -N(R)- (por ejemplo, -NH- o –N(alquilo de C_{1-6})-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -N(R)- (por ejemplo, -NH- o –N(alquilo de C_{1-6})-). En algunas modalidades, una unidad de metileno se sustituye por -NH-.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción carbonilo. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)-.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción éster. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -OC(O)- o -C(O)O-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -OC(O)- o -C(O)O-.

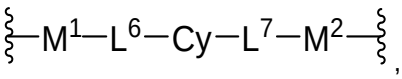
En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción amida. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)N(R)- (por ejemplo, -C(O)NH- o –C(O)N(alquilo de C_{1-6})-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)N(R)- (por ejemplo, -C(O)NH- o –C(O)N(alquilo de C_{1-6})-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -N(R)C(O)- (por ejemplo, -N(H)C(O)- o –N(alquilo de

C_{1-6})C(O)-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -N(R)C(O)- (por ejemplo, -N(H)C(O)- o –N(alquilo de C_{1-6})C(O)-). En algunas modalidades, una unidad de metileno se sustituye por -C(O)NH-.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una porción de anillo bivalente (por ejemplo, -Cy-). En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –Cy-. En algunas de estas modalidades, Cy no es fenilo.

En algunas modalidades, el enlazador comprende un triple enlace. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, parcialmente insaturada que comprende al menos un triple enlace, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-; En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, parcialmente insaturada que comprende al menos un triple enlace, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-; En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida que comprende al menos un triple enlace, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} parcialmente insaturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida que comprende al menos un triple enlace, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador tiene la siguiente estructura:

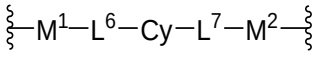


en donde Cy es como se define aquí para la Fórmula II y se describe en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y:

M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son -CH_2-, -O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, o -N(R)C(O)-; y

L^6 y L^7 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador tiene la siguiente estructura:

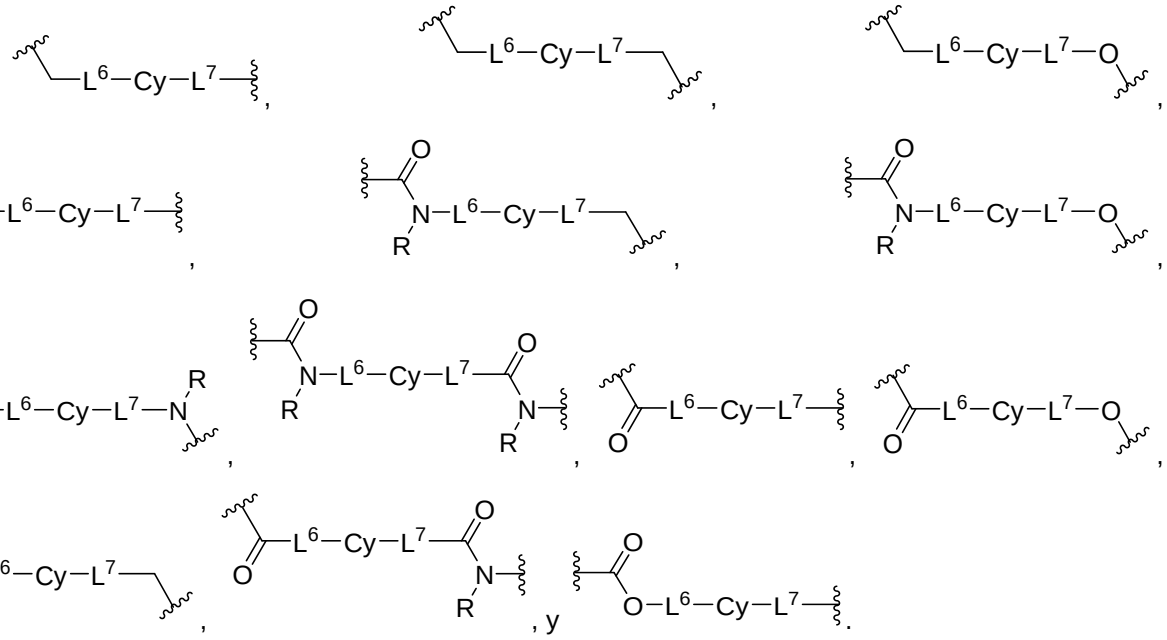


en donde Cy es como se define aquí para la Fórmula II y se describe en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y:

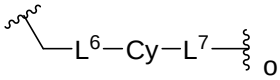
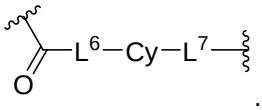
M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son -CH_2-, -O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, o -N(R)C(O)-; y

L^6 y L^7 son, cada uno de forma independiente, un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_5 (por ejemplo, de C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_4, C_1, C_2, C_3, C_4 o C_5) opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por–O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

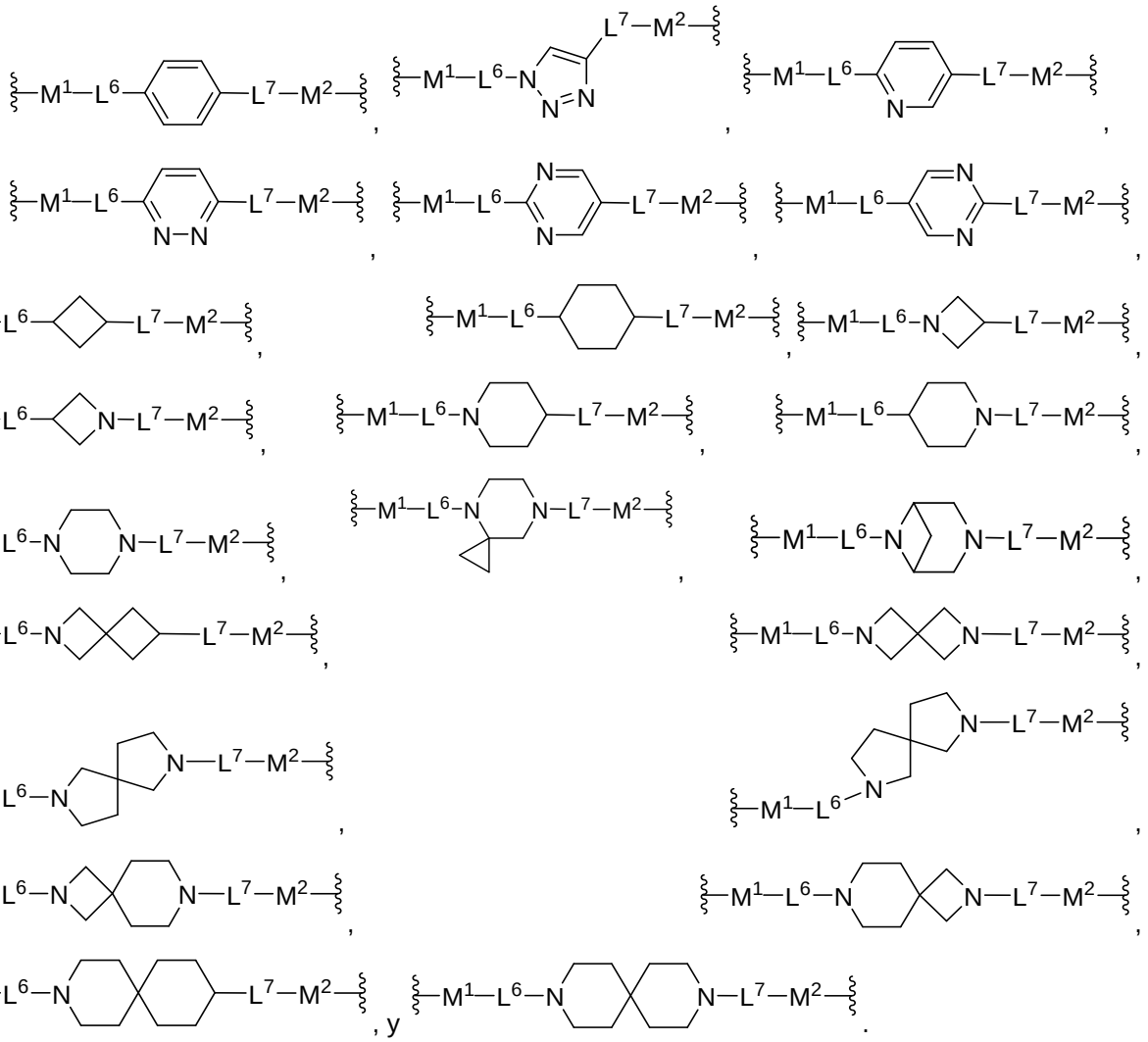
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador se selecciona entre:



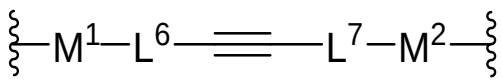
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador

es  o  .

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador se selecciona entre:



En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador tiene la siguiente estructura:

 ,

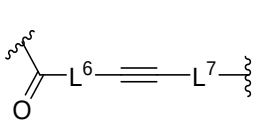
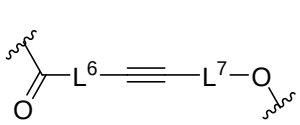
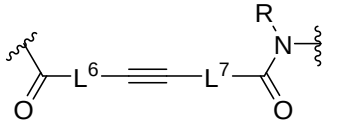
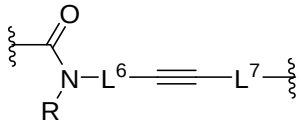
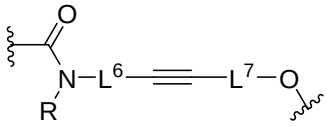
en donde:

M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son $–CH_2$-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

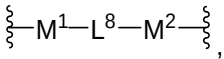
L^6 y L^7 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -

C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador se selecciona entre:


,

,

,

, y

.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador tiene la siguiente estructura:

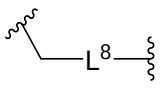
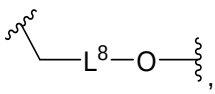
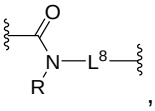
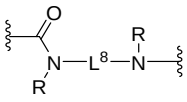
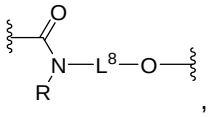
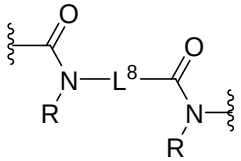
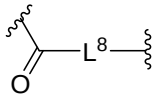
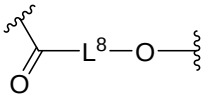
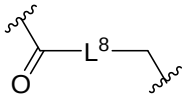
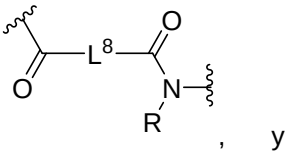
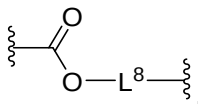

,

en donde:

M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son –CH_2-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

L^8 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador se selecciona entre:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

En algunas modalidades, el enlazador es −M^1−L^6−L^7−M^2−.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, M^1 es –CH_2-,

–O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, M^1 no está presente. En algunas modalidades, M^1 es -CH_2- opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, M^1 es –CH_2-. En algunas modalidades, M^1 es -O-. En algunas modalidades, M^1 es -N(R)- (por ejemplo, -N(H)- o –N(CH_3)-). En algunas modalidades, M^1 es -C(O)-. En algunas modalidades, M^1 es -OC(O)-. En algunas modalidades, M^1 es -C(O)O-. En algunas modalidades, M^1 es -C(O)N(R)- (por ejemplo, -C(O)N(H)- o –C(O)N(CH_3)-). En algunas modalidades, M^1 es -N(R)C(O)- (por ejemplo, -N(H)C(O)- o –N(CH_3)C(O)-). En algunas modalidades, una variable es un enlace covalente y, como aprecian los expertos en la materia, puede considerarse adecuadamente como ausente. En algunas modalidades, M^1 está unido a PBM.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, M^2 es –CH_2-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, M^2 no está presente. En algunas modalidades, M^2 es –CH_2-. En algunas modalidades, M^2 es -O-. En algunas modalidades, M^2 es -N(R)- (por ejemplo, -N(H)- o –N(CH_3)-). En algunas modalidades, M^2 es -C(O)-. En algunas modalidades, M^2 es -OC(O)-. En algunas modalidades, M^2 es -C(O)O-. En algunas modalidades, M^2 es -C(O)N(R)- (por ejemplo, -C(O)N(H)- o –C(O)N(CH_3)-). En algunas modalidades, M^2 es -N(R)C(O)- (por ejemplo, -N(H)C(O)- o –N(CH_3)C(O)-). En algunas modalidades, M^2 está unido a LBM.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^6 es un enlace covalente.

En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno se reemplaza por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-.

En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno

está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-.

En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno están opcional e independientemente reemplazadas por –O-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno están reemplazadas por –O-.

En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^6 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6 saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida.

En algunas modalidades, L^6 es -CH_2- opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L^6 es –CH_2-. En algunas modalidades, L^6 es -C(O)-. En algunas modalidades, L^6 está unido a PBM.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^7 es un enlace covalente.

En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno se reemplaza por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-,

-OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ o –Cy-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, $-C(NNR_2)-$, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-N(R)SO_2-$ o –Cy-.

En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-.

En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno están opcional e independientemente reemplazadas por –O-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno están reemplazadas por –O-.

En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10} saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^7 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6

saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida.

En algunas modalidades, L^7 está unido a LBM.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, tanto L^6 como L^7 son un enlace covalente.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, L^8 es un enlace covalente.

En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno se reemplaza por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2- o –Cy-.

En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

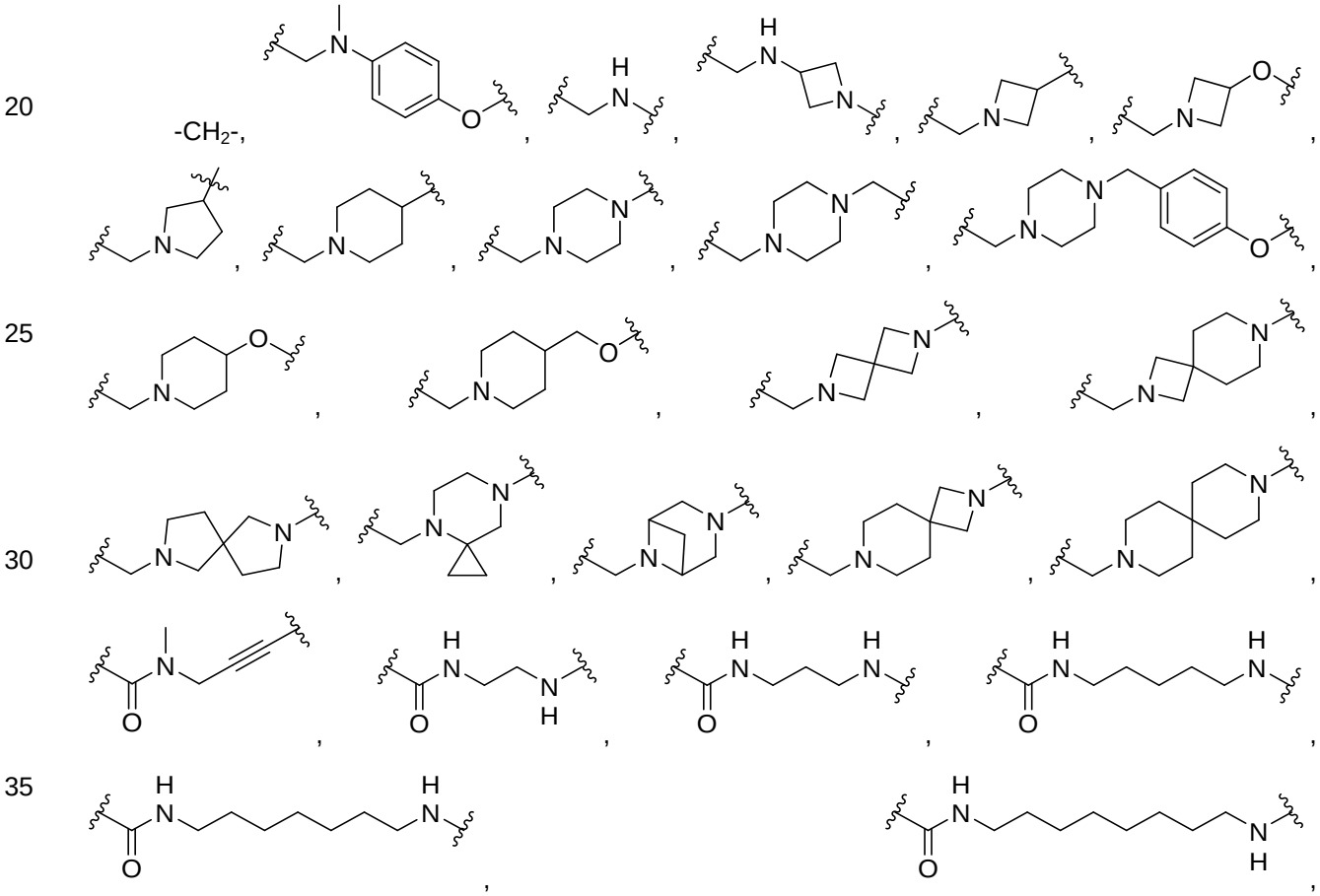
En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada,

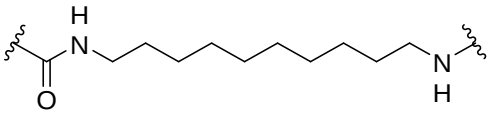
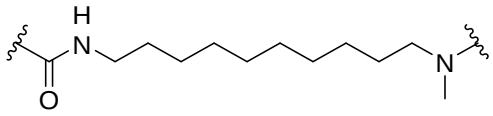
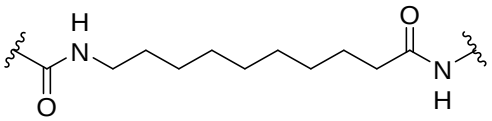
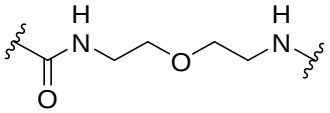
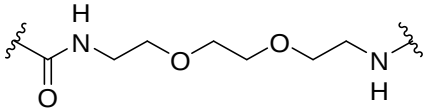
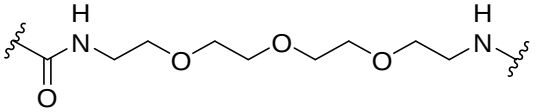
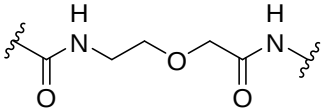
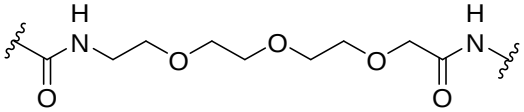
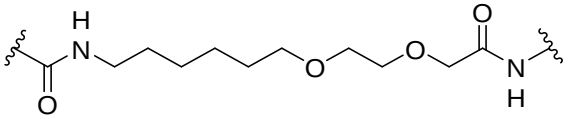
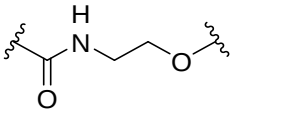
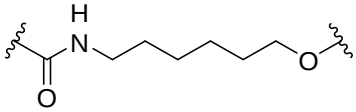
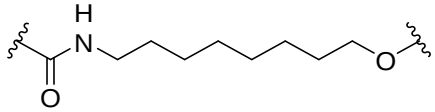
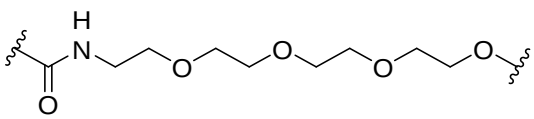
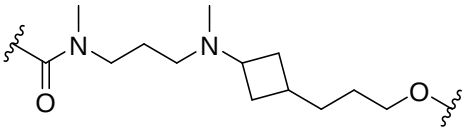
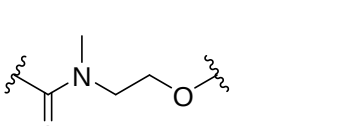
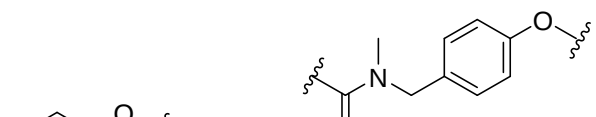
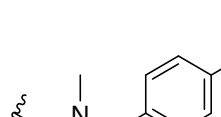
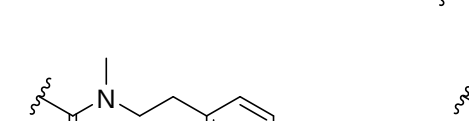
saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-.

En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno están opcional e independientemente reemplazadas por –O-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno están reemplazadas por –O-.

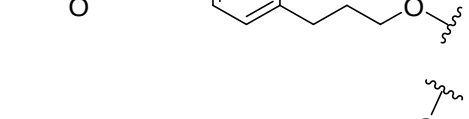
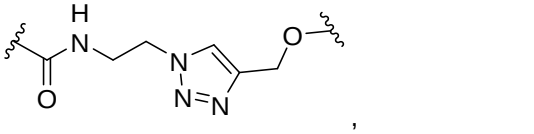
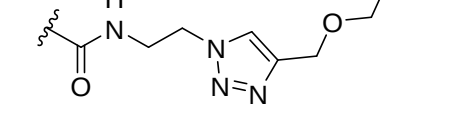
En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{15} saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada. En algunas modalidades, L^8 es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_6 saturada, lineal o ramificada, bivalente y opcionalmente sustituida.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador se selecciona entre:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

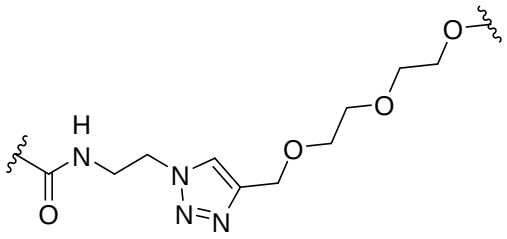
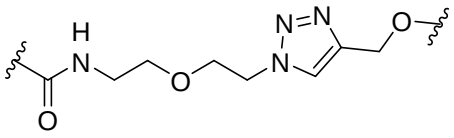
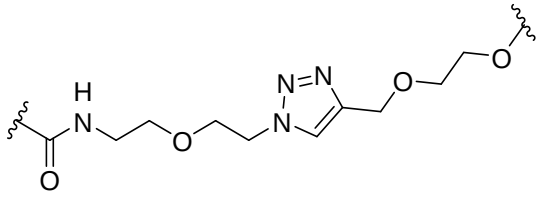
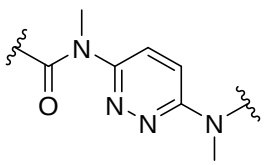
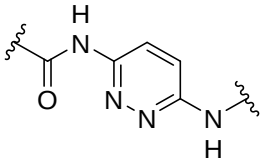
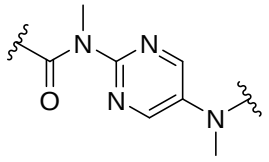
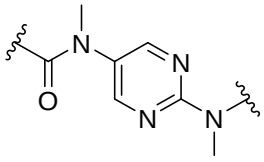
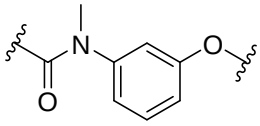
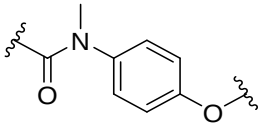
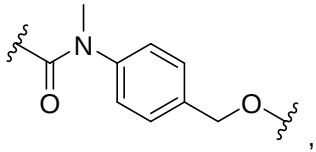
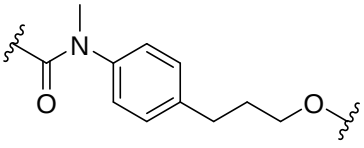
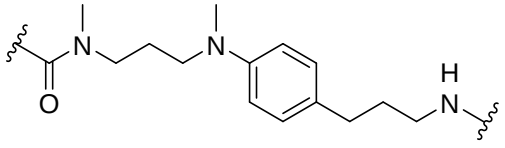
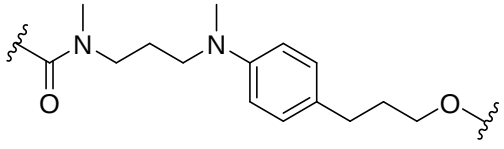
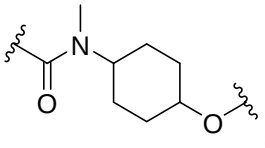
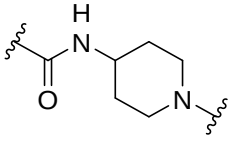
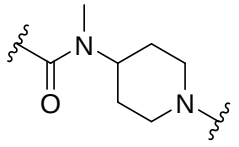
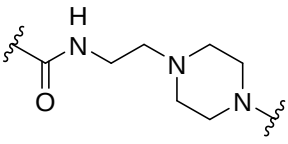
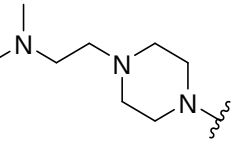
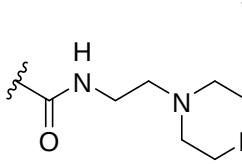
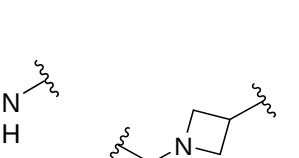
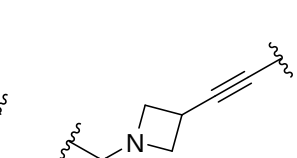
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

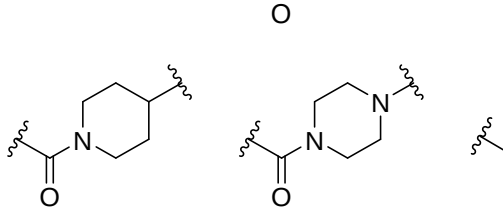
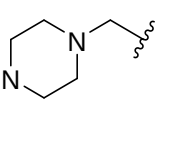
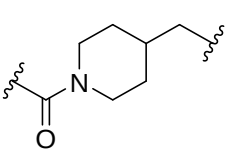
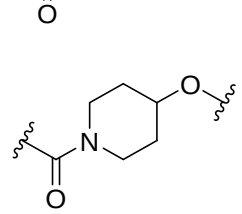
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

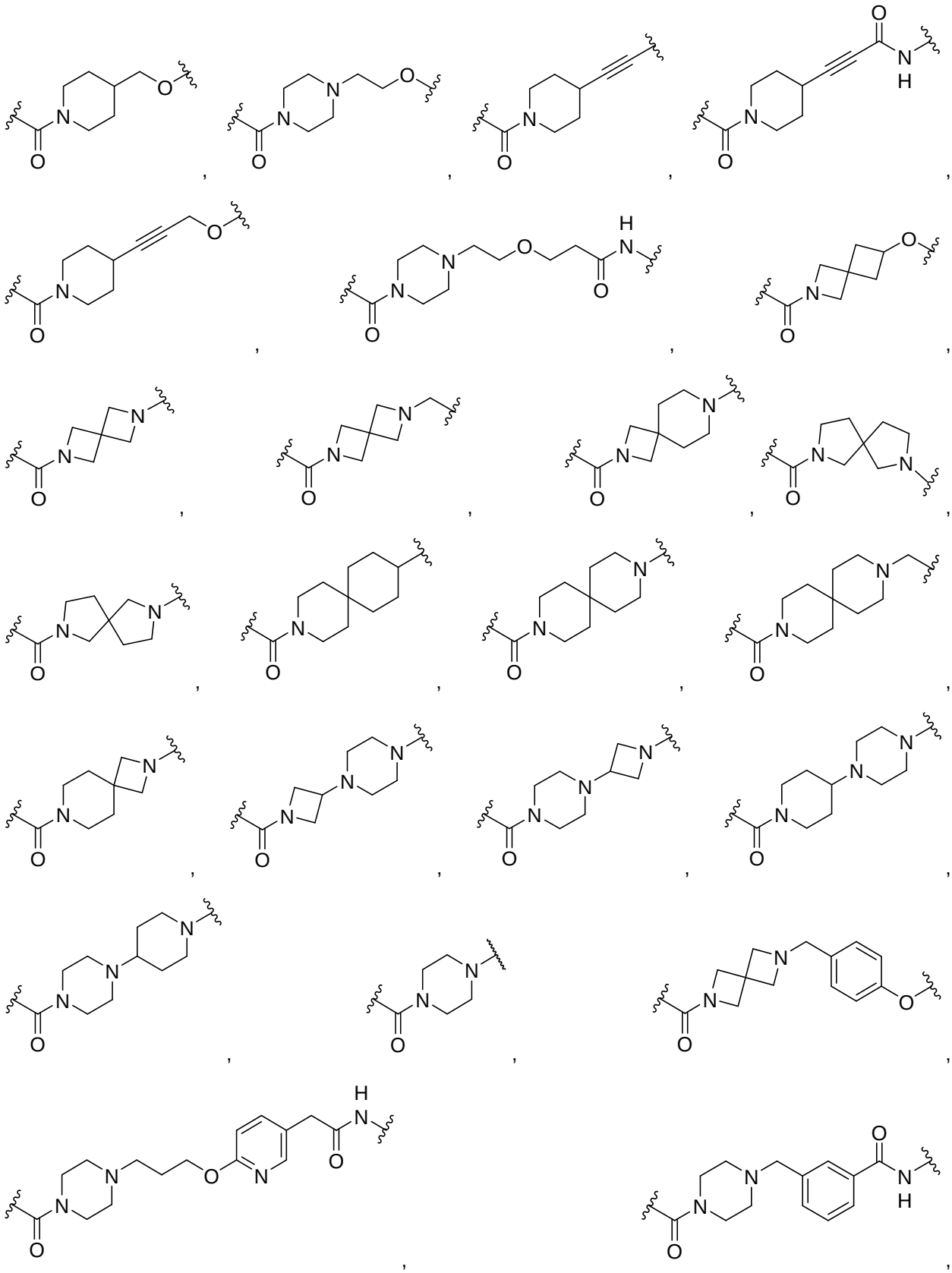
,

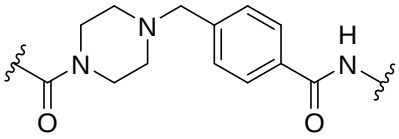
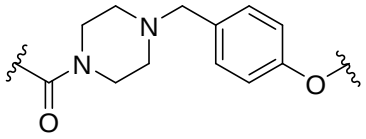
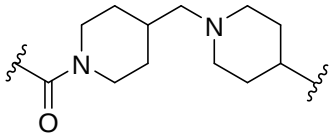
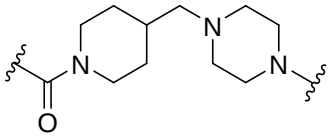
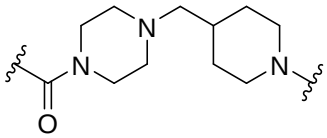
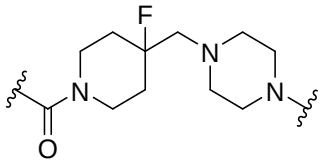
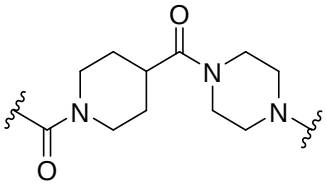
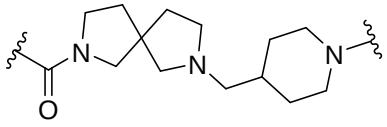
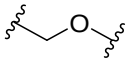
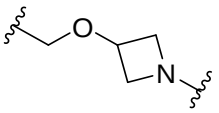
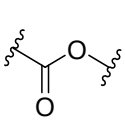
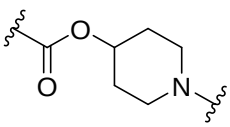
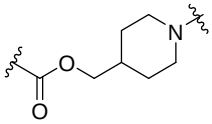
,

,

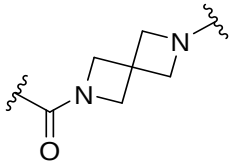
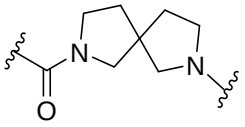
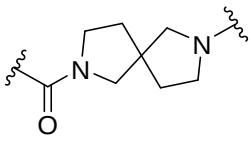
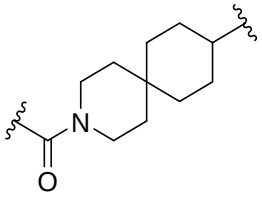
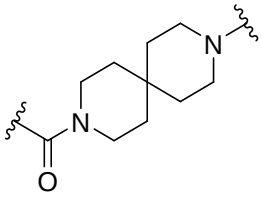
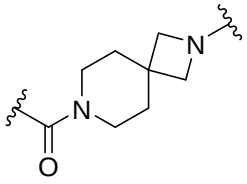
,

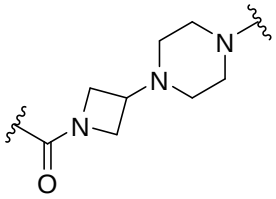
,

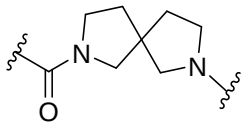
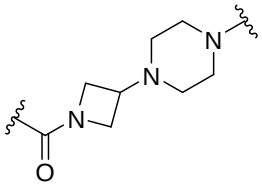


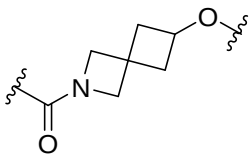
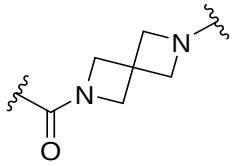
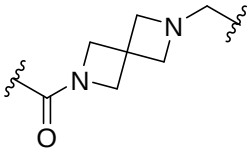
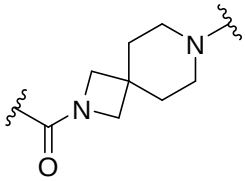
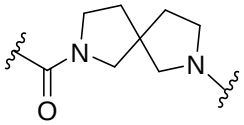
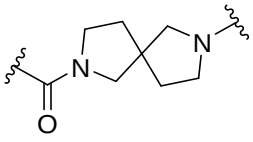

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y
.

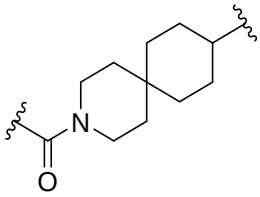
Como se describe en el presente documento y se ejemplifica en diversos compuestos, varios enlazadores son de longitud corta (por ejemplo, las longitudes de cadena más cortas son de aproximadamente o no más de aproximadamente 8, 9 o 10 átomos) y/o contienen pocos átomos de cadena conformacionalmente flexibles, por ejemplo, contienen aproximadamente o no más de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 0 átomos *sp*^{3} C, N, O o S no cíclicos en su cadena más corta. En algunas modalidades, hay aproximadamente o no más de aproximadamente 1, 2 o 3 átomos no cíclicos en su cadena más corta. En algunas modalidades, hay aproximadamente o no más de aproximadamente 2 átomos no cíclicos en su cadena más corta.

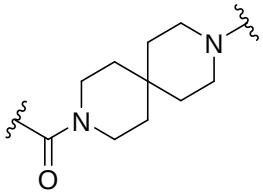
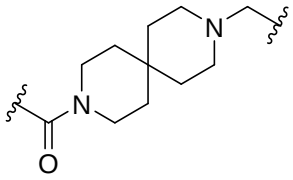
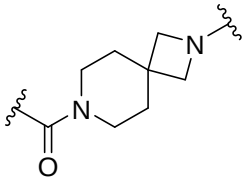
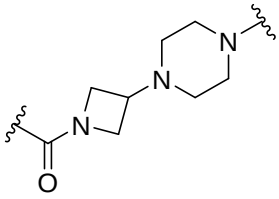
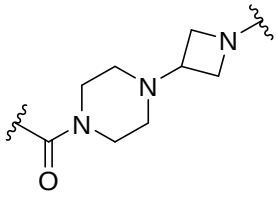
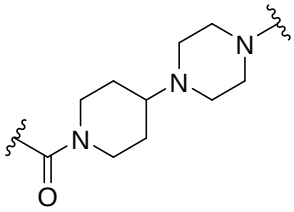
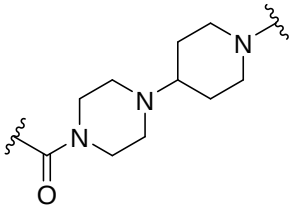
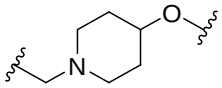
En algunas modalidades, hay aproximadamente o no más de aproximadamente 1 átomo no cíclico en su cadena más corta (por ejemplo, como en 
,

,

,

,

,

, o



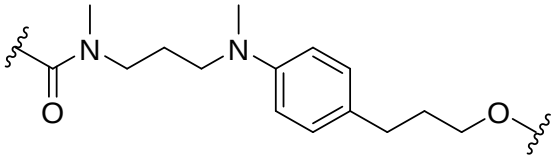
). En algunas modalidades, el número de enlaces entre dos átomos *sp*^{3} no cíclicos en la cadena más corta de un enlazador es aproximadamente o no más de 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5; en algunas modalidades, es 0 (por ejemplo, como en ); en algunas modalidades, es 1 (por ejemplo, como en ). Entre otras cosas, estos enlaces pueden proporcionar una mayor rigidez conformacional y/o pueden aportar diversos beneficios y ventajas. En algunas modalidades, los anillos son monocíclicos o bicíclicos, en muchos casos espirobicíclicos, y cada unidad de anillo monocíclico es independientemente de aproximadamente 3, 4, 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, los anillos contienen de forma independiente 1, 2 o 3 heteroátomos. En algunas modalidades, uno o más heteroátomos son nitrógeno. En algunas modalidades, cada heteroátomo es nitrógeno.

En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más átomos de nitrógeno básicos, por ejemplo, en su cadena más corta. Por ejemplo, en algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es



. En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, -C(O)- en el enlazador está unido a PBM. En algunas modalidades, el enlazador es -CH_2-O-. En algunas modalidades, el enlazador es  . En algunas modalidades, el enlazador se une a LBM en O.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el enlazador no es:

 .

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o bicíclico, de 3 a 11 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático,

y el sistema de anillo contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, arilo bicíclico de C_{9-10}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, cicloalifático monocíclico de C_{3-7}, cicloalifático bicíclico de 5 a 10 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, Cy es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es fenilo. En algunas modalidades, Cy no es fenilo.

En algunas modalidades, Cy es arilo bicíclico de C_{9-10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un arilo policíclico de C_{13-16} opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, Cy es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un triazol opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es una piridina, piridazina o pirimidina opcionalmente sustituida.

En algunas modalidades, Cy es un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heteroarilo policíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

En algunas modalidades, Cy es un cicloalifático de C_{3-7} monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un cicloalquilo de C_{3-7} monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un cicloalquilo de C_{4-6} monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano).

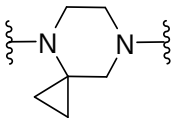
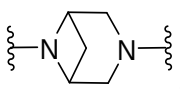
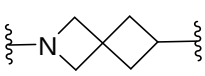
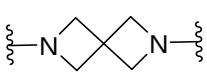
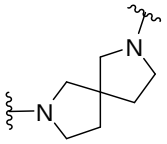
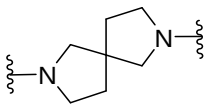
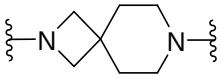
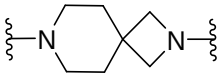
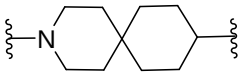
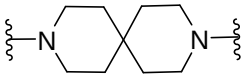
En algunas modalidades, Cy es un cicloalifático bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un cicloalifático bicíclico de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Cy es un cicloalifático bicíclico opcionalmente sustituido, de 6 a 10 miembros, puenteado, fusionado o espirocíclico.

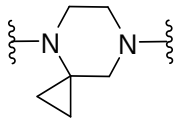
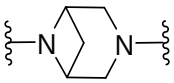
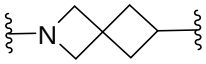
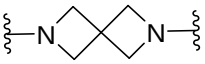
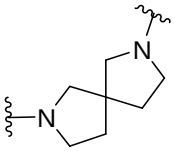
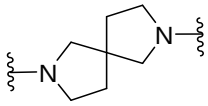
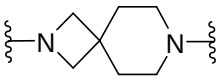
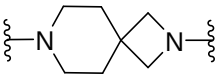
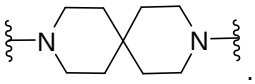
En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas

modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, Cy es azetidina. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es pirrolidina. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es piperidina o piperazina. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo monocíclico de 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, al menos un heteroátomo es N; en algunas modalidades, cada uno es N.

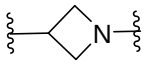
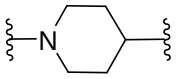
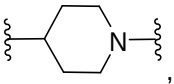
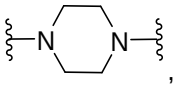
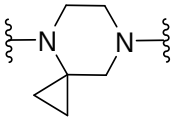
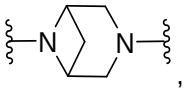
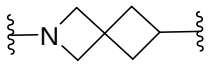
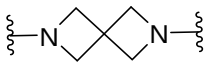
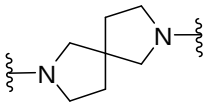
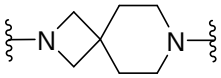
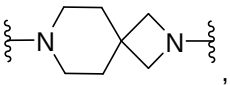
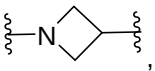
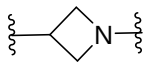
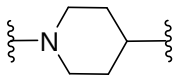
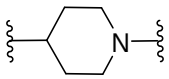
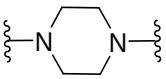
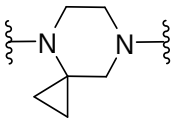
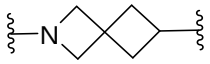
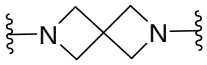
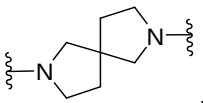
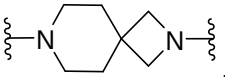
En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 11 miembros, puenteado, fusionado o espirocíclico, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo bicíclico de 7 miembros con puente opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo espirocíclico bicíclico de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, Cy se

selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, Cy es un heterociclilo bicíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, -Cy- es espirobicíclico. En algunas modalidades, -Cy- es una diamina espirobicíclica opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, -Cy- es una diamina espirobicíclica opcionalmente sustituida unida al resto de un compuesto en los dos grupos amino.

En algunas modalidades, Cy es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, Cy se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, el enlazador comprende -Cy-. En algunas modalidades, el enlazador es -Cy-.

Los anillos se utilizan en muchas fórmulas y compuestos de la presente divulgación. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico en un anillo (por ejemplo, -Cy-, ciertas modalidades de R, anillo B, anillo C o anillo F) tiene independientemente de 3 a 10 miembros (por ejemplo, 3 a 8, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 6, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), es independientemente saturado, parcialmente insaturado o aromático, y tiene independientemente de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1 a 4, 1 a 2, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene de forma independiente 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene

independientemente 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene 3 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene 4 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene 5 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene 6 miembros. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico está saturada. En algunas modalidades, cada uno está saturado. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico es aromática. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico es heteroaromática. En algunas modalidades, un anillo está saturado. En algunas modalidades, un anillo está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un anillo es aromático. En algunas modalidades, un anillo es heteroaromático. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico no tiene heteroátomo. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene 1 a 4 (por ejemplo, 1 a 3, 1 a 2, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene de forma independiente de 1 a 4 (por ejemplo, 1 a 3, 1 a 2, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados de forma independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, una unidad de anillo monocíclico tiene un átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente un átomo de nitrógeno.

Varias variables pueden ser R', como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, R' es hidrógeno.

En algunas modalidades, R' es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R' es −C(O)R en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades, R' es −C(O)OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades, R' es $-S(O)_2R$ en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades, dos grupos R', o dos grupos que son o pueden ser R', en el mismo átomo pueden unirse al átomo para formar un anillo opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, dos R unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 3 a 15, 3 a 10, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7 o 5 a 6) con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, dos grupos R' en el mismo átomo se toman opcionalmente y de forma independiente junto con el átomo para formar un anillo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7 o 5 a 6) que tiene, de manera adicional al átomo, 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo formado está sustituido (además de los grupos unidos al átomo o átomos intermedios).

En algunas modalidades, un anillo formado es no sustituido. En algunas modalidades, un anillo formado es de 3 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 4 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 5 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 6 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 7 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 8 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 9 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado es de 10 miembros. En algunas modalidades, un anillo formado está

saturado. En algunas modalidades, un anillo formado está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un anillo formado es aromático. En algunas modalidades, un anillo formado es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo de 3 a 10 (por ejemplo, 3 a 8, 3 a 6, 5 a 6, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que es independientemente saturado, parcialmente insaturado o aromático y tiene de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo de 3 a 10 (por ejemplo, 3 a 10, 3 a 8, 3 a 6, 5 a 6, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) que es independientemente saturado, parcialmente insaturado o aromático y tiene de 0 a 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 3 a 6 miembros. En algunas modalidades, cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 5 a 7 miembros. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica está independientemente saturada o parcialmente insaturada. En algunas modalidades, al menos una unidad monocíclica está saturada. En algunas modalidades, al menos una unidad monocíclica está parcialmente insaturada. En algunas modalidades, al menos una unidad monocíclica es aromática. En algunas modalidades, un anillo formado tiene, de manera adicional a los átomos intermedios, entre 0 y 4 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo y silicio. En algunas modalidades, no hay heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, hay un heteroátomo adicional. En algunas modalidades, hay 2 heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, hay 3 heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, hay 4 heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, hay 5 heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, hay 6 o más heteroátomos adicionales. En algunas modalidades, un heteroátomo adicional es nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroátomo adicional es oxígeno. En algunas modalidades, un heteroátomo adicional es azufre.

Varias variables pueden ser R, como se describe en el presente documento. En el presente documento se describen ampliamente diversas modalidades de R, incluyendo en diversas secciones otras variables que pueden ser R (por ejemplo, R^1, R^2, o R').

En algunas modalidades, R es -H. En algunas modalidades, R no es -H.

En algunas modalidades, R es alifático de C_{1-8} (por ejemplo, C_{1-7}, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, o C_8) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es metilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es etilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es n-propilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es isopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es n-butilo. En algunas modalidades, R es *terc*-butilo. En algunas modalidades, R es pentilo. En algunas modalidades, R es hexilo,

En algunas modalidades, R es heteroalifático de C_{1-8} (por ejemplo, C_{1-7}, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, o C_8) opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es opcionalmente un

heteroalifático de C_{1-6} sustituido que tiene de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es oxígeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es azufre.

En algunas modalidades, R es cicloalifático de C_{3-10} (por ejemplo, C_{4-10}, C_{3-9}, C_{3-7}, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un grupo cicloalifático es un grupo cicloalquilo. En algunas modalidades, un grupo cicloalifático es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo cicloalifático de 3 a 10 (por ejemplo, C_{4-10}, C_{3-9}, C_{3-7}, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) miembros. En algunas modalidades, un grupo cicloalifático es saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, R es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es cicloheptilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es ciclopropilo. En algunas modalidades, R es ciclobutilo. En algunas modalidades, R es ciclopentilo. En algunas modalidades, R es ciclohexilo. En algunas modalidades, R es cicloheptilo.

En algunas modalidades, R es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 (por ejemplo, 3 a 9, 3 a 6, 3 a 5, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) miembros que tiene 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros (por ejemplo, 3 a 9, 3 a 6, 3 a 5 o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros heterocíclicos que tienen 1 a 4 (por ejemplo, 1 a 2, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, un grupo heterocíclico es monocíclico. En algunas modalidades, es bicíclico. En algunas modalidades, es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo heterocíclico de 3 a 10 (por ejemplo, 3 a 8, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 6, 5 a 6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) miembros con 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados de forma independiente entre N, O y S. En algunas modalidades, un grupo heterocíclico está saturado. En algunas modalidades, está parcialmente insaturado. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico tiene dos o más heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico tiene tres o más heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico tiene cuatro o más heteroátomos. En algunas modalidades, un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es oxígeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es azufre.

En algunas modalidades, R es arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, C_6 o C_{10}). En algunas modalidades, R es arilo de C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es arilo de C_{10} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un anillo arilo es monocíclico. En algunas modalidades, un anillo arilo es bicíclico. En algunas modalidades, un anillo arilo es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo aromático de 6 miembros. En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es fenilo. En algunas modalidades, R es arilo de 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es

naftilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es naftilo.

En algunas modalidades, R es opcionalmente un heteroarilo sustituido de 5 a 10 (por ejemplo, 5 a 9, 5 a 6, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) con 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 5, 1 a 4, 1, 2, 3, 4 o 5) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es un heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 5 a 9, o 5, 6, 9 o 10) que tiene 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo es monocíclico. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo es bicíclico. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo es policíclico. En algunas modalidades, cada unidad monocíclica es independientemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos, por ejemplo, seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde al menos una unidad monocíclica contiene de 1 a 4 heteroátomos. En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo tiene un heteroátomo. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo tiene dos o más heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo tiene tres o más heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo tiene cuatro o más heteroátomos. En algunas modalidades, un heteroátomo es nitrógeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es oxígeno. En algunas modalidades, un heteroátomo es azufre.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-7} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades, R es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, cada R es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es cicloalifático de C_{3-7} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

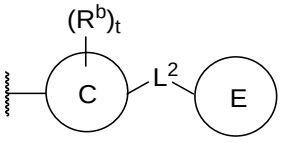
Como se describe en el presente documento, varios grupos pueden sustituirse opcionalmente. Los sustituyentes se utilizan habitualmente en química, incluido el desarrollo de diversos tratamientos terapéuticos. Se pueden utilizar muchos sustituyentes de acuerdo con la presente divulgación. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido está no sustituido. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido está sustituido. En algunas modalidades, los sustituyentes son aquellos que dan lugar a la formación de compuestos con una propiedad, actividad, uso, etc. deseados, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos son estables para su uso terapéutico como se describe en el presente documento. El término “estable”, como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso con uno o más de los propósitos divulgados en la presente. En algunas modalidades, un sustituyente es un grupo hidrocarburo. En algunas modalidades, un sustituyente comprende un heteroátomo. En algunas modalidades, un sustituyente comprende múltiples heteroátomos. En algunas modalidades, cada átomo de un sustituyente se selecciona independientemente entre hidrógeno, carbono, halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y silicio. En algunas modalidades, cada átomo de un sustituyente se selecciona independientemente entre hidrógeno, carbono, halógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre.

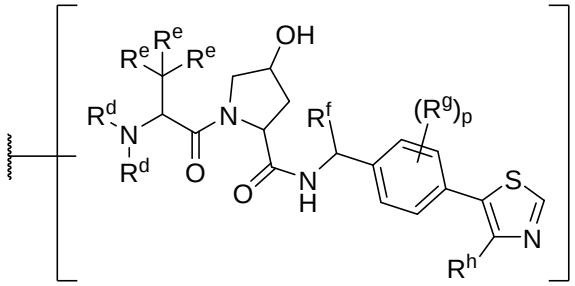
En algunas modalidades, cada átomo de un sustituyente se selecciona independientemente entre hidrógeno, carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el número total de átomos de carbono y heteroátomos no halógenos en un sustituyente es aproximadamente o no más de aproximadamente 1; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 2; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 3; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 4; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 5; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 6; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 7; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 8; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 9; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 10; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 11; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 12; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 13; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 14; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 15; en algunas modalidades, es aproximadamente o no más de aproximadamente 20. En algunas modalidades, el número total de átomos de carbono y heteroátomos no halógenos en cada sustituyente es, independientemente, no más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

En algunas modalidades, el número total de átomos de carbono y heteroátomos no halógenos en cada sustituyente es, independientemente, de no más de aproximadamente 15. En algunas modalidades, el número total de átomos de carbono y heteroátomos no halógenos en cada sustituyente es, independientemente, de no más de aproximadamente 10. En algunas modalidades, el número total de átomos de carbono y heteroátomos no halógenos en cada sustituyente es, independientemente, de no más de aproximadamente 6. En el presente documento se describen sustituyentes de diversos tamaños, incluyendo ejemplos en diversos compuestos. En algunas modalidades, cada sustituyente opcional en un grupo sustituible (por ejemplo, anillo A, anillo B, R, etc.) es independientemente un halógeno, alquilo de C_{1-4}, −OH, −CN, $-NO_2$, haloalquilo de C_{1-4} (por ejemplo, $-CF_3$), $-OR^{SB}$, $-N(R^{SB})_2$, $-C(O)OR^{SB}$, $-C(O)N(R^{SB})_2$, o $-S(O)_2N(R^{SB})_2$ en donde cada R^{SB} es independientemente −H, alquilo de C_{1-4} o haloalquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, cada sustituyente opcional en un grupo sustituible (por ejemplo, anillo A, anillo B, R, etc.) es independientemente un halógeno, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, o –OH. En algunas modalidades, cada sustituyente opcional en un grupo sustituible (por ejemplo, anillo A, anillo B, R, etc.) es independientemente un halógeno o alquilo de C_{1-4}. A modo de ejemplo, se ilustran muchos sustituyentes en los compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, en la tabla 1.

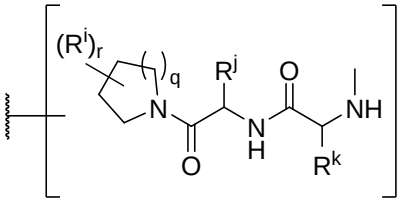
En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas en el presente documento, el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f, o R^g, o el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos. En algunas modalidades, el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f o R^g. En algunas modalidades, el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos. En algunas modalidades, el enlazador se une a una posición que tiene -H o un sustituyente monovalente, por ejemplo, halógeno, alquilo, etc. En algunas modalidades, el enlazador se une a una posición que tiene -H (por ejemplo, para un compuesto de la estructura de PBM-H o LBM-H, el enlazador puede sustituir a -H para formar una estructura de PBM-enlazador o LBM-enlazador, respectivamente).

LBM

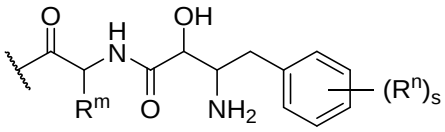
En algunas modalidades, LBM es 

. En algunas modalidades, LBM es 

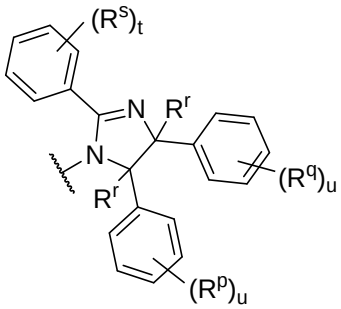
. En algunas modalidades, LBM es



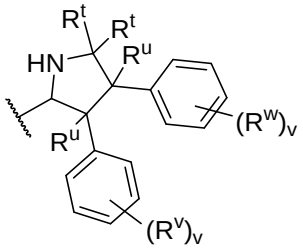
. En algunas modalidades, LBM es



. En algunas modalidades, LBM es



. En algunas modalidades, LBM es



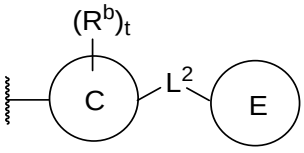
.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, LBM es una fracción de unión a la ubiquitina ligasa E3, es decir, es una fracción que es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3. Normalmente, se considera que un LBM es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3 si se asocia específicamente (es decir, de manera preferencial) con la ubiquitina ligasa E3 cuando entra en contacto con la ubiquitina ligasa E3 en presencia de al menos otra proteína. En algunas modalidades, se considera que un LBM es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3 si se asocia específicamente con esa proteína dentro de una célula (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*). En algunas modalidades, se considera que un LBM es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3 si un compuesto de LBM-H o una sal del mismo, o LBM-enlazador-H o una sal del mismo, tiene una K_D hacia una ubiquitina ligasa E3 de aproximadamente 1 µM o menos en un ensayo tal como la resonancia plasmónica superficial (SPR) o la calorimetría de titulación isotérmica (ITC). En algunas modalidades, un compuesto de LBM-H o una sal del mismo, o LBM-enlazador-H o una sal del mismo, tiene una IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos en un ensayo competitivo o funcional, tal como la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).

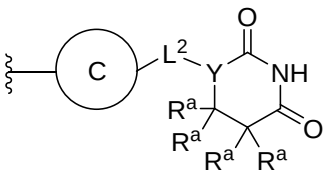
Un LBM puede ser capaz de unirse a cualquier ubiquitina ligasa E3 adecuada, incluyendo cereblon, proteína Von Hippel-Lindau, proteína inhibidora de apoptosis, MDM2, RNF114, DCAF16, DCAF15, KEAP1, FEM1B, receptor de arilhidrocarburo, etc. Se conocen en la técnica algunas porciones capaces de unirse a una ubiquitina ligasa E3; véase, por ejemplo, Sun, X., et al., Signal Transduction and Targeted Therapy, 2019, 4, 64; Ishida, T., et al., SLAS Discovery, 2021, 26(4), 484-502; Bricelj, A., et al., Frontiers in Chemistry, 2021, 9, artículo 707317; Min, J., et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2021, 60, 26663-70; y WO 2019/140387, el

contenido íntegro de cada uno de ellos se incorpora al presente documento como referencia. En algunas modalidades, las tecnologías para identificar o evaluar la LBM se describen en una o más de dichas referencias. Se describen ciertas tecnologías y LBM útiles en WO 2017/197036, WO 2017/197046, WO 2017/197051, WO 2017/197055, WO 2017/197056, WO 2018/220149, WO 2018/237026, WO 2019/023553, WO 2019/043208, WO 2019/043214, WO 2019/043217, WO 2019/060693, WO 2019/060742, WO 2019/099868, WO 2019/121562, WO 2019/133531, WO 2019/140380, WO 2019/140387, WO 2019/149922, WO 2019/191112, WO 2019/204354, WO 2019/236483, WO 2020/010177, WO 2020/010210, WO 2020/010227, WO 2020/051235, WO 2020/113233, WO 2020/132561, WO 2020/181232, WO 2020/206424, WO 2020/210630, WO 2020/251969, WO 2020/251971, WO 2020/251972, WO 2020/251974, WO 2020/264490, WO 2020/264499, WO 2021/011631, WO 2021/011634, WO 2021/011868,

WO 2021/011871, WO 2021/083949, WO 2021/086785, WO 2021/119159, WO 2021/127190, WO 2021/127278, WO 2021/127283, WO 2021/127561, WO 2021/133917, WO 2021/133920, WO 2021/158634, WO 2021/178920, WO 2021/188696, WO 2021/188948, WO 2021/222366, WO 2021/231778, WO 2021/247897, WO 2021/247899, WO 2021/255212, WO 2021/255213, WO 2021/257914, WO 2022/027058, WO 2022/032026, WO 2022/032132, WO 2022/077010, WO 2022/081925, WO 2022/081927, WO 2022/081928, WO 2022/087216, WO 2022/125790, WO 2022/125800, WO 2022/125804, WO 2022/147465, WO 2022/174268, WO 2022/174269, WO 2022/178532, WO 2022/235945, WO 2022/236058, WO 2022/236339, WO 2022/251539, WO 2022/261250, WO 2023/039208, WO 2023/044046, WO 2023/049790, WO 2023/055952, WO 2023/076161, WO 2023/076556, WO 2023/107706, WO 2023/114933, WO 2023/137439, WO 2023/147594, WO 2023/154417, WO 2023/192578, WO 2023/192586, WO 2023/220425, WO 2023/239645, WO 2023/239697, WO 2023/239750, WO 2023/244764, WO 2023/250058, WO 2023/278402, WO 2023/278759, WO 2023/283372, WO 2023/283610, WO 2024/030628, WO 2024/039901, o WO 2024/039903.

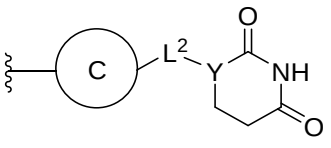
En algunas modalidades, LBM es 

, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, ciertos tipos y especies de LBM pueden proporcionar propiedades y/o actividades mejoradas, por ejemplo, estabilidad mejorada, selectividad mejorada (por ejemplo, para KAT2A sobre KAT2B), biodisponibilidad mejorada, potencia mejorada y/o vida media mejorada.

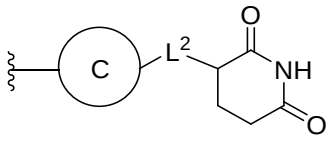
En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de 

, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto

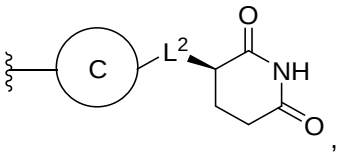
individualmente como en combinación.



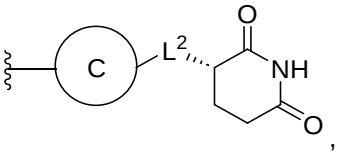
En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de , en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de



, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de

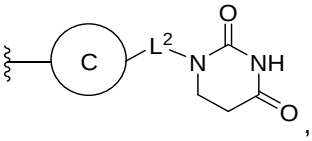


, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de



, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

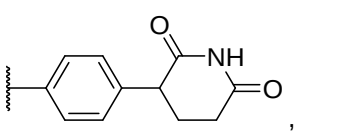
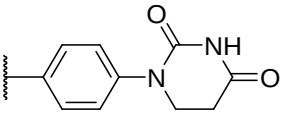
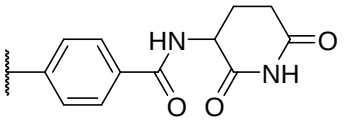
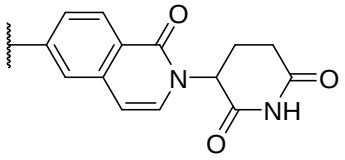
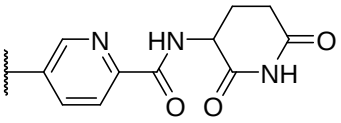
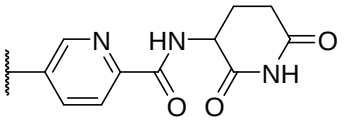
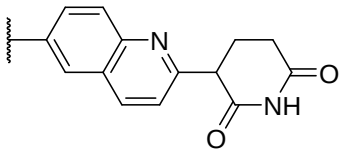
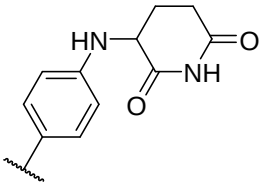
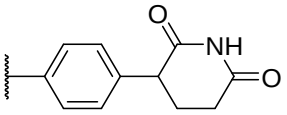
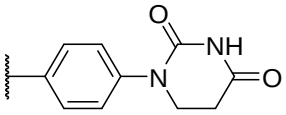
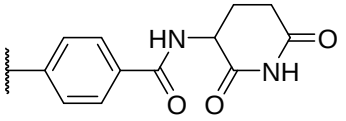
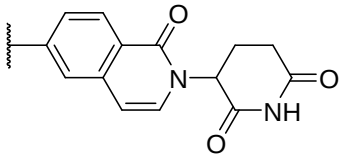
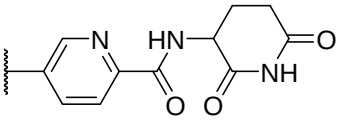
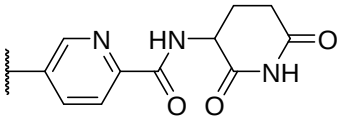
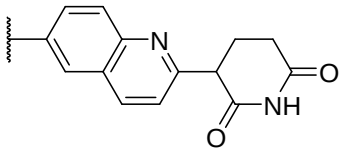
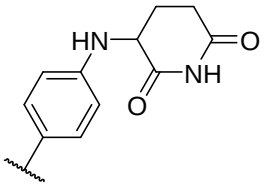
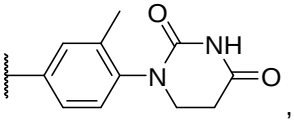
En algunas modalidades, LBM tiene la siguiente estructura de

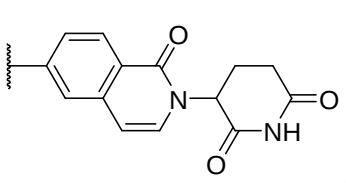
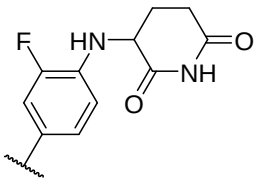


, en donde las variables se definen y describen en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo naftilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^2 es –NH-. En algunas modalidades, L^2 es –O-. En algunas modalidades, L^2 es –C(O)-NH- en donde -C(O)- se une al anillo C. En algunas modalidades, L^2 es

–C(O)-NH- en donde -NH- se une al anillo C.

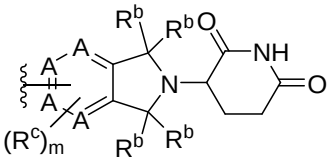
En algunas modalidades, L^2 está unido a un átomo contiguo al átomo al que está unido el enlazador. En algunas modalidades, en la vía más corta desde el átomo al que está unido L^2 hasta el átomo al que está unido el enlazador, hay un átomo entre el átomo al que está unido L^2 y el átomo al que está unido el enlazador. En algunas modalidades, en la vía más corta desde el átomo al que está unido L^2 hasta el átomo al que está unido el enlazador, hay dos átomos entre el átomo al que está unido L^2 y el átomo al que está unido el enlazador. En algunas modalidades, en la vía más corta desde el átomo al que está unido L^2 hasta el átomo al que está unido el enlazador, hay tres átomos entre el átomo al que está unido L^2 y el átomo al que está unido el enlazador. En algunas modalidades, en la vía más corta desde el átomo al que está unido L^2 hasta el átomo al que está unido el enlazador, hay cuatro átomos entre el átomo al que está unido L^2 y el átomo al que está unido el enlazador. Por ejemplo, en algunas modalidades, LBM es


,

,

,

,

,

,

,

, o opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, LBM es

,

,

,

,

,

,

,

,

,


, o 
.

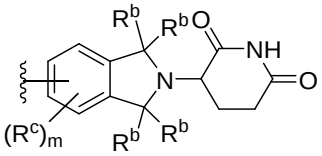
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, una LBM es una porción de unión a cereblon (CRBN), es decir, es una porción que es capaz de unirse a cereblon.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM tiene la siguiente estructura:



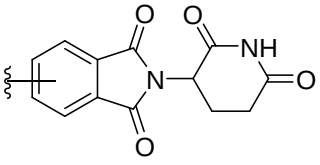
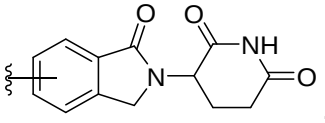
en donde R^b, R^c y m son como se definen aquí para la Fórmula IIIA y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y cada A es independientemente N, C o CH, siempre que no más de dos grupos A sean N. Se apreciará que A es C cuando es el punto de unión al resto de la molécula.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM tiene la siguiente estructura:

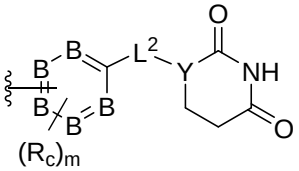


en donde R^b, R^c y m son como se definen en este documento para la Fórmula IIIA y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM se selecciona entre:


y 
.

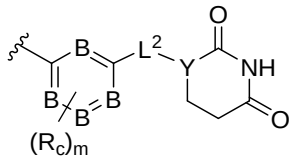
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM tiene la siguiente estructura:



en donde B, L^2, R^c, Y y m son como se definen en este documento para la Fórmula IIIC y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

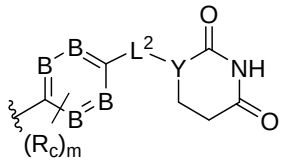
Se apreciará que B es C cuando es el punto de unión al resto de la molécula.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM tiene la siguiente estructura:



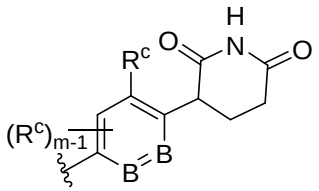
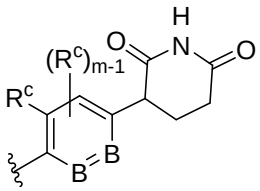
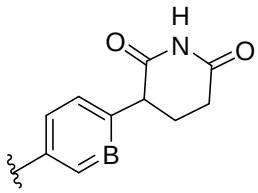
en donde B, L^2, R^c, Y y m son como se definen en este documento para la Fórmula IIIC y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

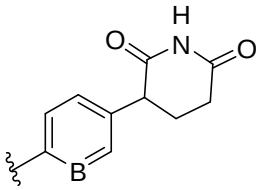
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM tiene la siguiente estructura:



en donde B, L^2, R^c, Y y m son como se definen en este documento para la Fórmula IIIC y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

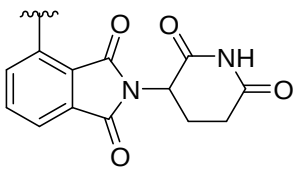
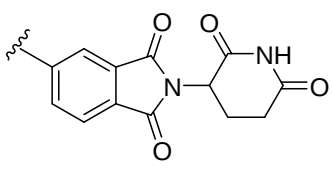
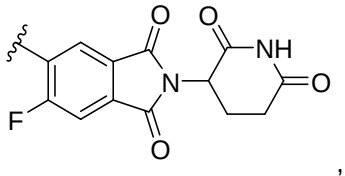
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM se selecciona entre:

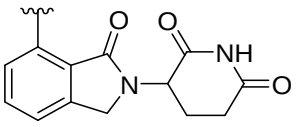
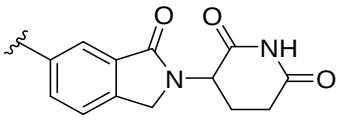
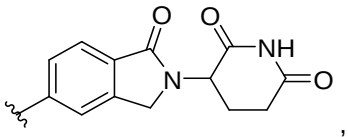
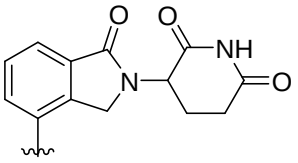
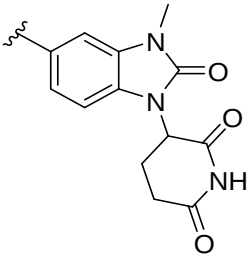
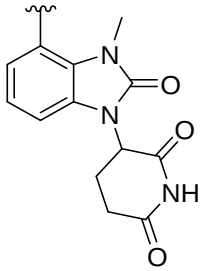
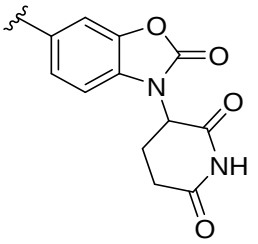
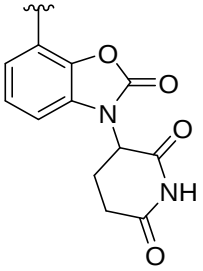
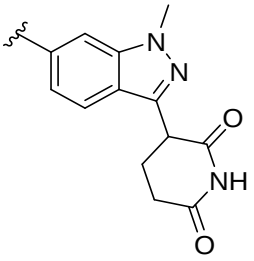
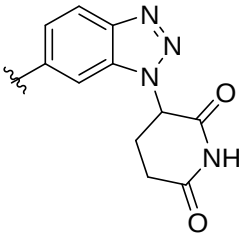
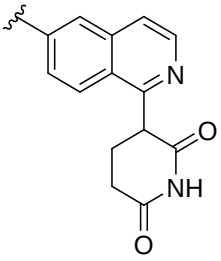
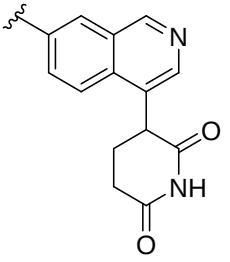
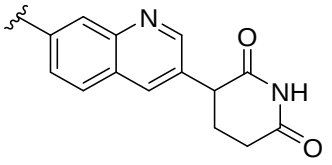
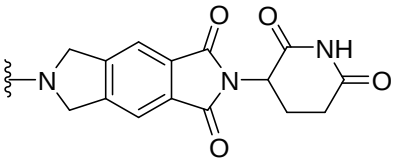
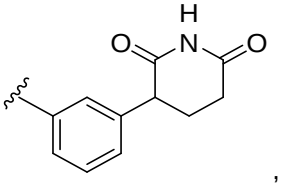
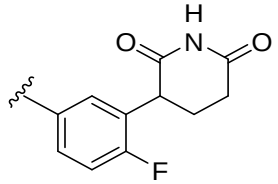
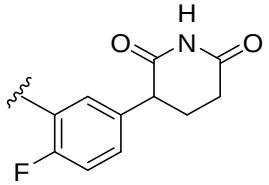
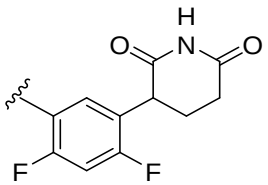
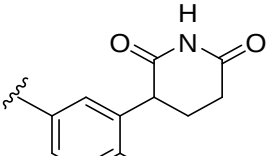
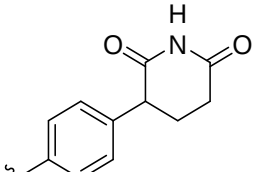
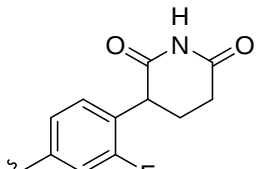
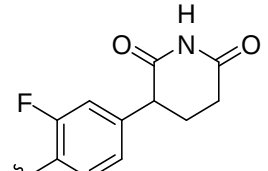
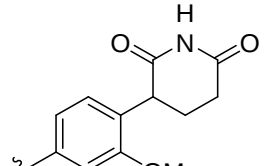
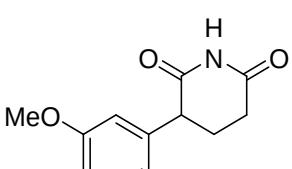
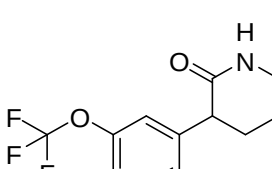
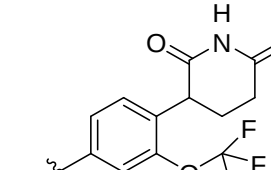
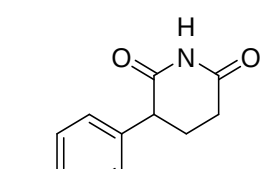
 ,  ,  , y



en donde B, L^2, R^c y m son como se definen en este documento para la Fórmula IIIC y se describen en las clases y subclases del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM se selecciona entre:

 ,  ,  ,

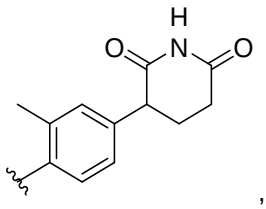
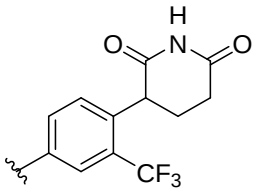
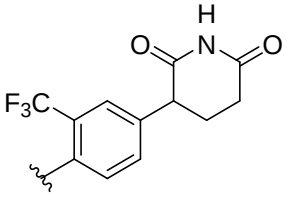
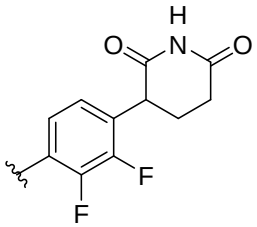
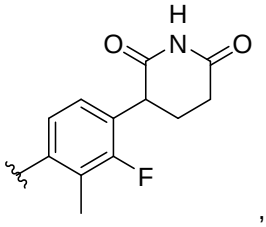
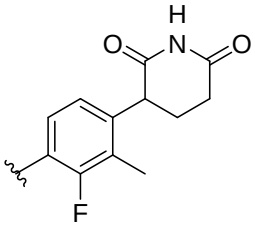
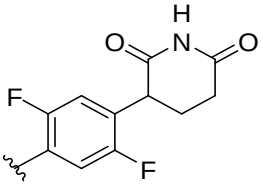
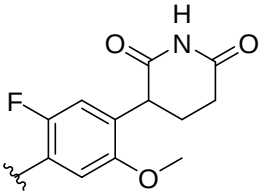
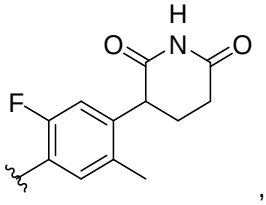
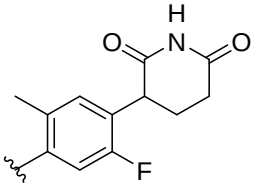
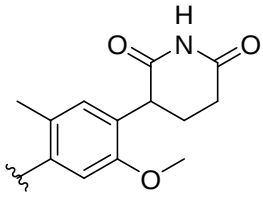
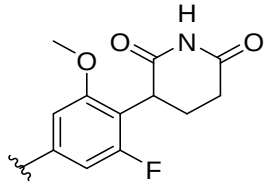
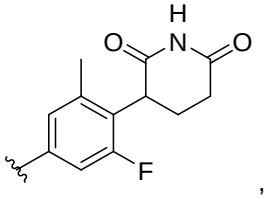
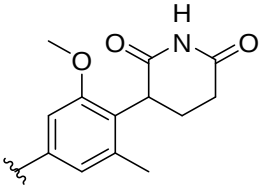
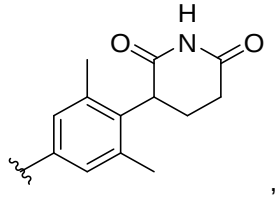
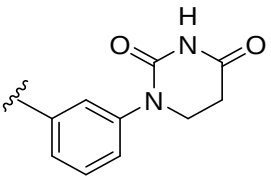

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

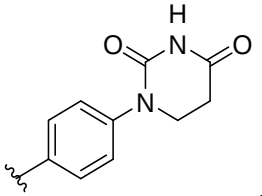
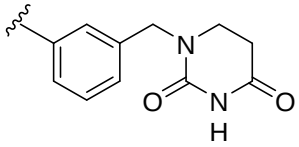
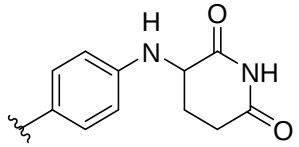
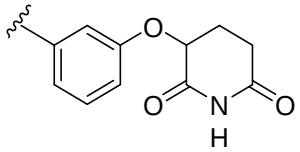
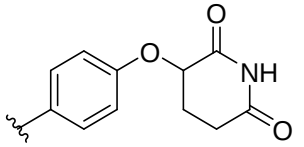
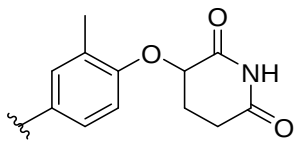
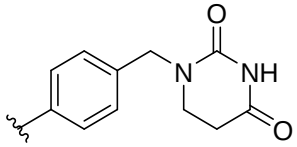
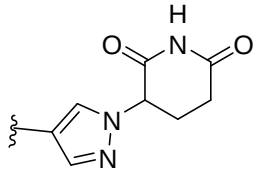
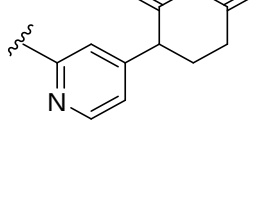
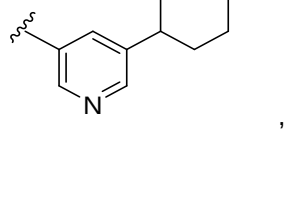
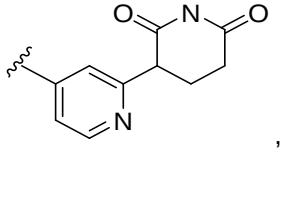
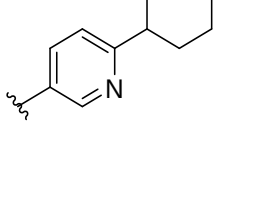
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

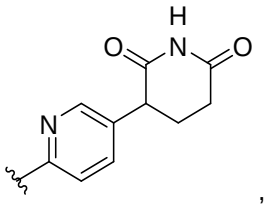
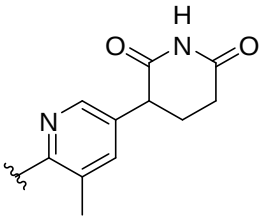
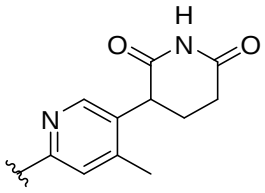
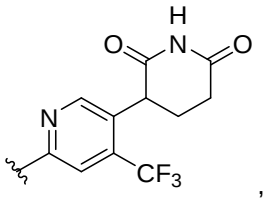
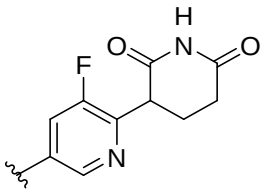
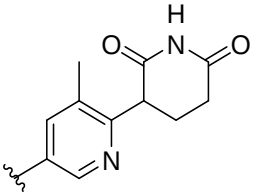
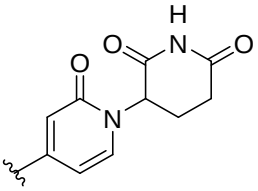
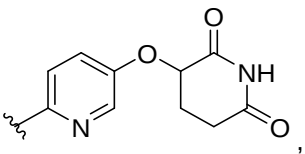
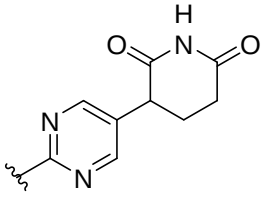
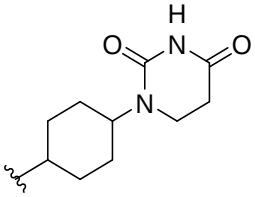
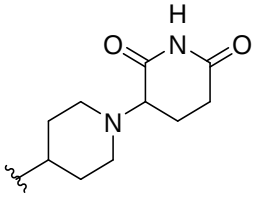
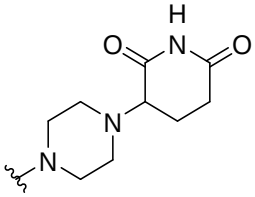
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

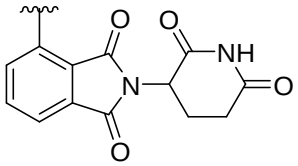
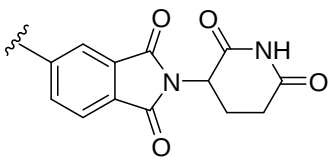
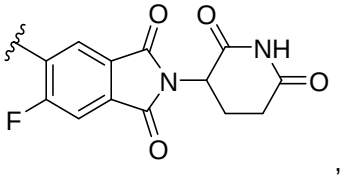
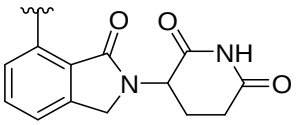
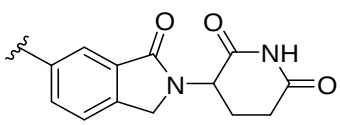
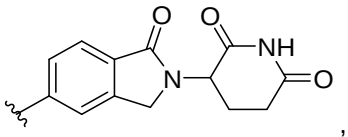
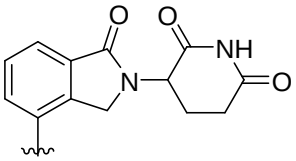
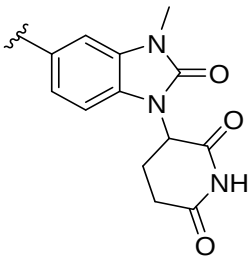
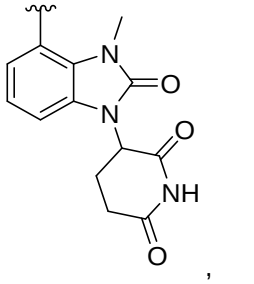
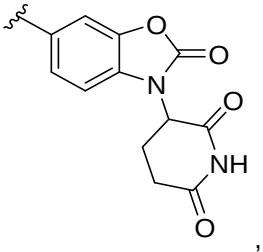
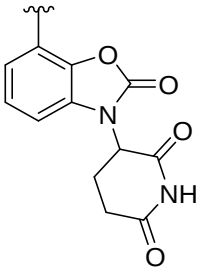
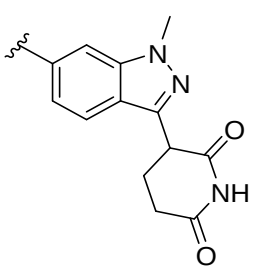
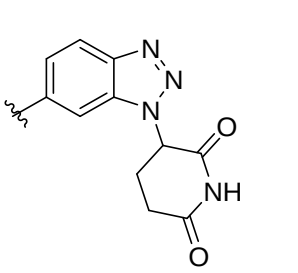
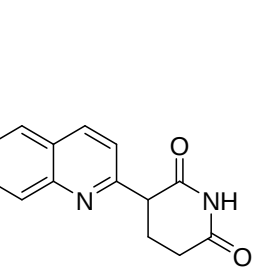
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una LBM se selecciona entre:

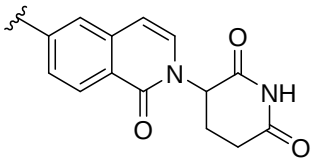
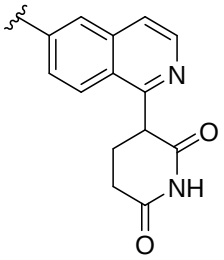
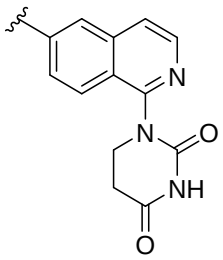
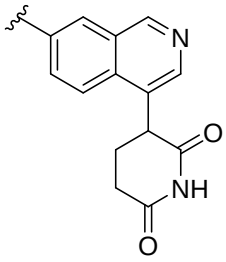
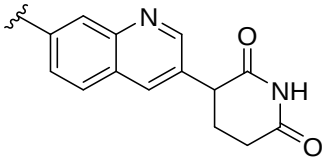
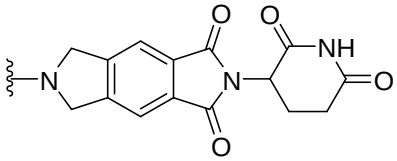
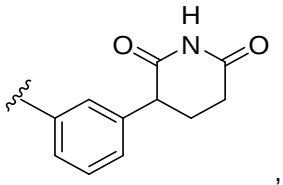
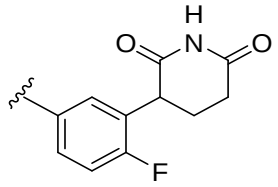
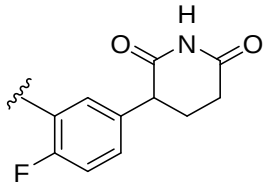
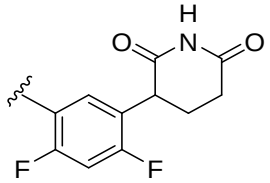
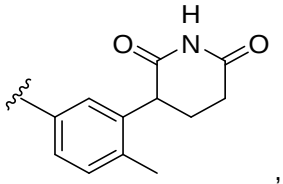
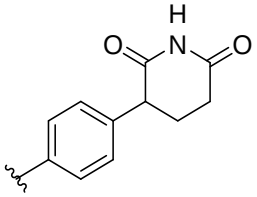
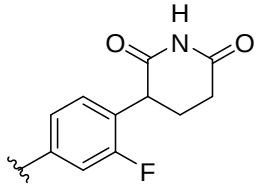
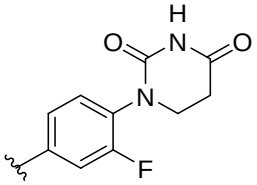
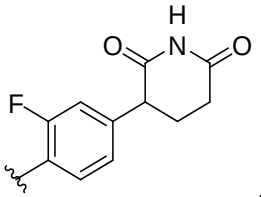
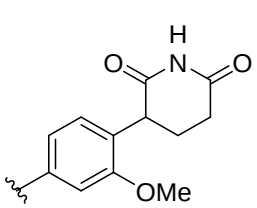
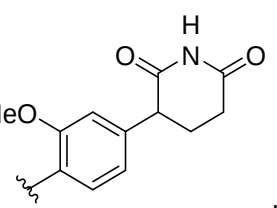
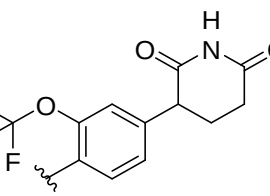
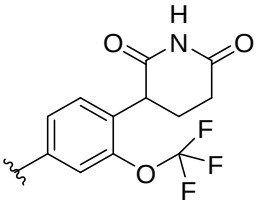
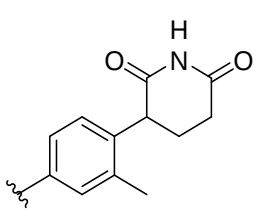

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

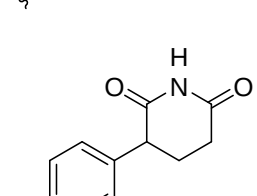
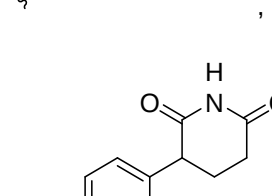
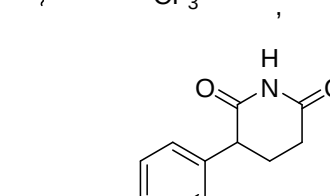
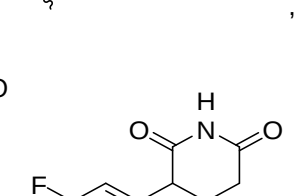
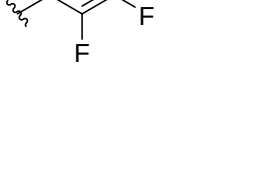
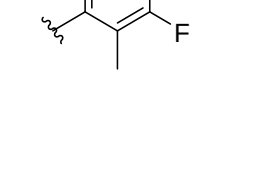
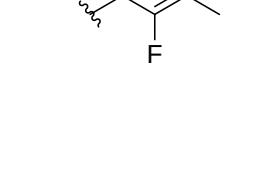
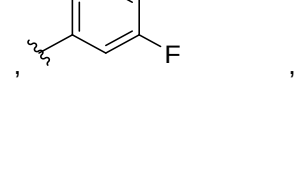
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

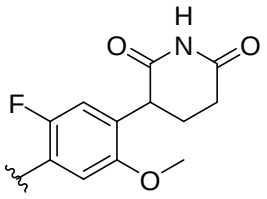
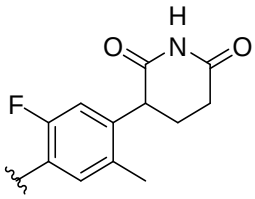
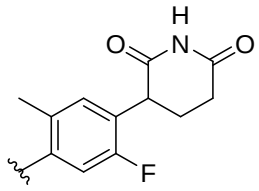
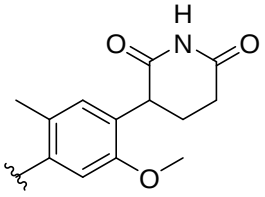
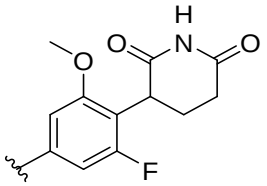
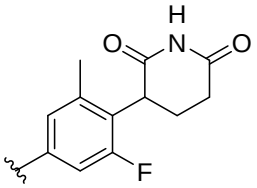
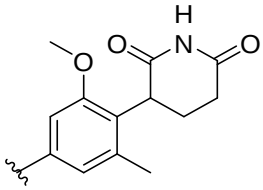
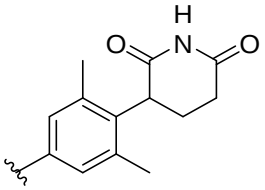
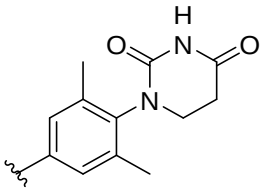
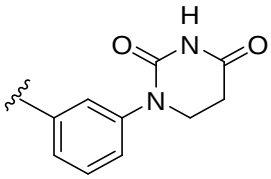
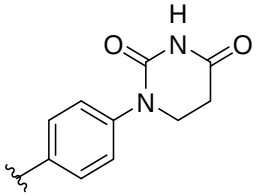
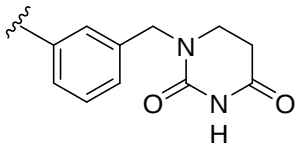
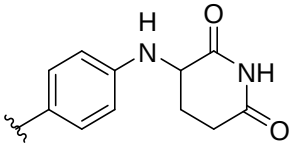
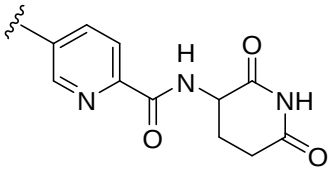
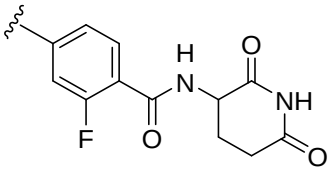
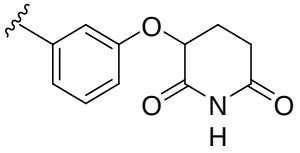
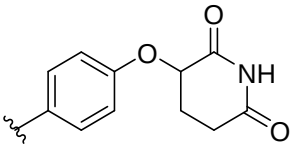
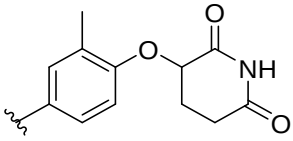
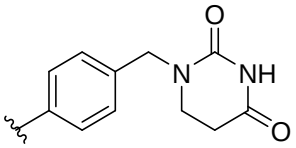
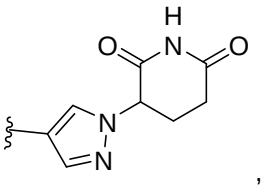
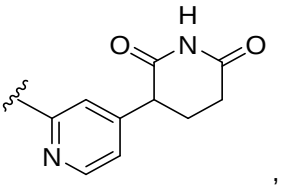
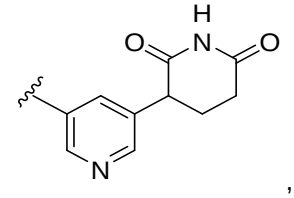
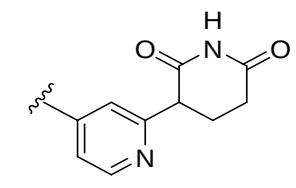
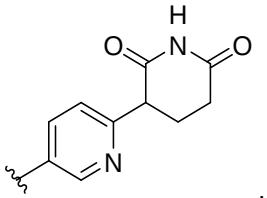
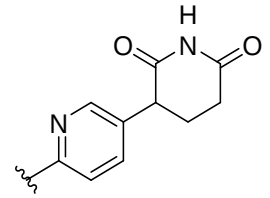
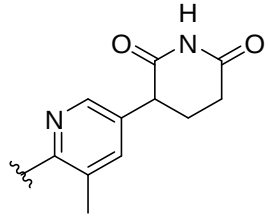
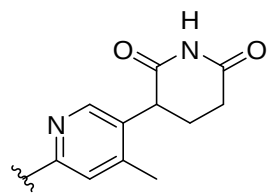
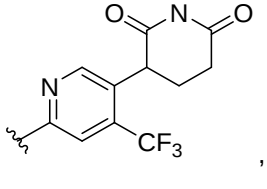
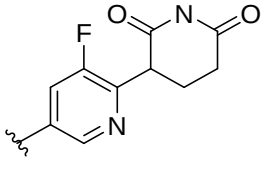
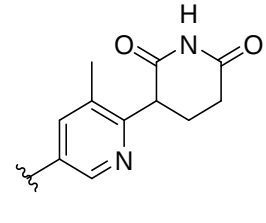
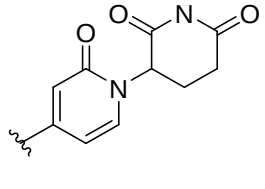
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

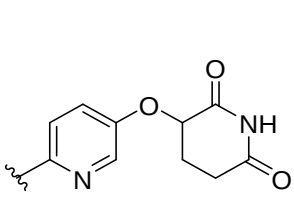
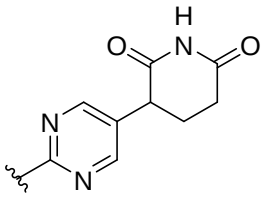
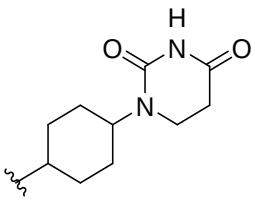
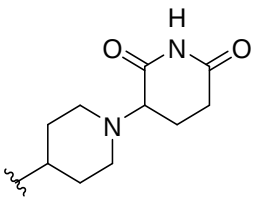
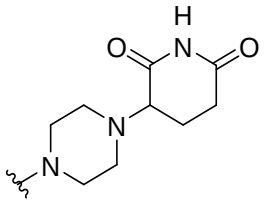

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

, y

.

En algunas modalidades, R^a es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl o -Br). En algunas modalidades, R^a es –CN. En algunas modalidades, R^a es -R' es como se define en la presente. En algunas modalidades, R^a es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^a es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^a es independientemente hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^a es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^a es hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^a es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^a es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^a es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^a es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^a es fenilo. En algunas modalidades, R^a es naftilo. En algunas modalidades, R^a es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^a es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^a es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^a es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a

3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, dos grupos R^a son cada uno -R', que se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, dos grupos R^a, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, un carbociclo o heterociclo que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S). En algunas modalidades, dos grupos R^a, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, un carbociclo o heterociclo que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S). En algunas modalidades, dos grupos R^a, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado de 3 a 4 miembros (por ejemplo, un carbociclo o heterociclo que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S).

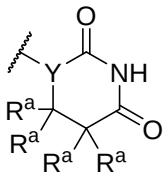
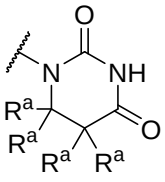
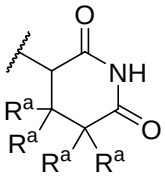
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, Y es N. En algunas modalidades, Y es CH.

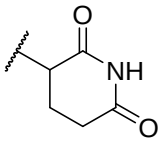
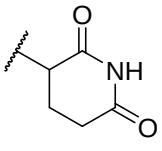
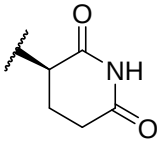
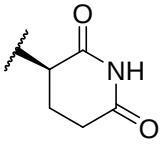
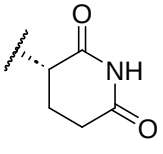
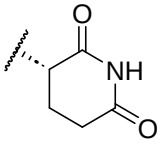
En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -$C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -$C(NNR_2)$-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-. En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada. En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-.

En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_1 en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_2 lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es una cadena de hidrocarburo de C_3 lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es un enlace covalente, -CH_2-, –O- o -N(R)-. En algunas modalidades, L^2 es –CH_2-. En algunas

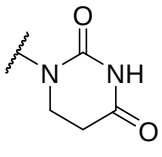
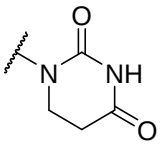
modalidades, L^2 es $–CH_2$-, -O- o –N(R)-. En algunas modalidades, L^2 es $–CH_2$-, -O- o –N(H)-. En algunas modalidades, L^2 es –O- o –S-. En algunas modalidades, L^2 es –O-.

En algunas modalidades, L^2 es -S-. En algunas modalidades, L^2 es –N(R)-. En algunas modalidades, L^2 es –N(H)-. En algunas modalidades, L^2 es $–SO_2$-. En algunas modalidades, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es –C(O)N(R)-. En algunas modalidades, L^2 es –N(R)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es -C(O)NH-. En algunas modalidades, L^2 es -NHC(O)-. En algunas modalidades, L^2 es -S(O)-. En algunas modalidades, L^2 es -S(O)N(R)-. En algunas modalidades, L^2 es -N(R)S(O)-. En algunas modalidades, L^2 es -S(O)NH-. En algunas modalidades, L^2 es -NHS(O)-. En algunas modalidades, L^2 es $-S(O)_2$-. En algunas modalidades, L^2 es $-N(R)S(O)_2$-. En algunas modalidades, L^2 es $-S(O)_2N(R)$-. En algunas modalidades, L^2 es $-NHS(O)_2$-. En algunas modalidades, L^2 es $-S(O)_2NH$-. En algunas modalidades, L^2 es -Cy- es como se define en la presente. En algunas modalidades, L^2 es -Cy- en donde -Cy- es aromático.

En algunas modalidades, el anillo E es  . En algunas modalidades, el anillo E es  . En algunas modalidades, el anillo E es  .

En algunas modalidades, el anillo E es  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo E es  . En algunas modalidades, el anillo E es  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo E es  . En algunas modalidades, el anillo E es  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo E es  . En algunas modalidades, una forma estereoisomérica se une a una ubiquitina ligasa E3 con mayor fuerza que la otra. En algunas modalidades, una forma estereoisomérica puede convertirse en la otra, por ejemplo,

durante el almacenamiento, tras la administración, después de la administración, etc. En algunas modalidades, un compuesto puede proporcionarse o administrarse como una forma estereoquímicamente pura o como una mezcla de dos estereoisómeros con respecto al carbono en el que el anillo E está unido a L^2 o al anillo C. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto en una composición con respecto al centro de carbono en el que el anillo E está unido a L^2 o al anillo C es de aproximadamente o al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto en una composición con respecto a cualquier otro centro quiral es aproximadamente, o al menos aproximadamente, del 90 % o del 95 %.

En algunas modalidades, el anillo E es  opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo E es  .

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el Anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o bicíclico, de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o es aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el Anillo C es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, heteroarilo cicloalifático de C_{5-6}, de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el Anillo C es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es cicloalifático de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

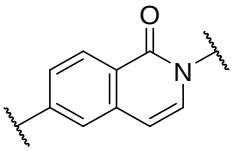
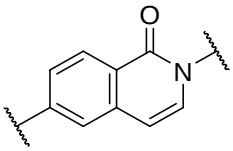
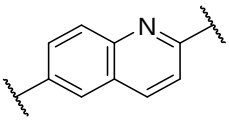
En algunas modalidades, el anillo C es un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 3 a 15, 3 a 10, 5 a 10, 3 a 8, 3 a 7, o 5 a 6) miembros que tiene de 0 a 6 (por ejemplo, 0, 1 a 6, 1 a 4, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

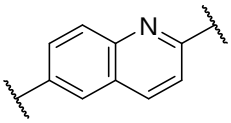
En algunas modalidades, el anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, el anillo C es un anillo fenilo. En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un pirrol. En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es una piridina, piridona o pirimidina.

En algunas modalidades, el Anillo C es cicloalifático de C_3-C_7 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo C es cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo C es cicloalifático de C_5-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo C es cicloalquilo de C_5-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo C es un ciclohexano.

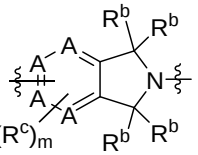
En algunas modalidades, el anillo C es heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es una piperidina o piperazina.

En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es ftalimida opcionalmente sustituida, isoindolin-1-ona, indazol, benzo[d][1,2,3]triazol, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona o isoquinolina. En algunas modalidades, el anillo C es ftalimida o isoindolin-1-ona opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, el anillo C es un heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Por ejemplo, en algunas modalidades, el anillo C es  opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, el anillo C es  . En algunas modalidades, el átomo de carbono está unido al enlazador. En algunas modalidades, el Anillo C está opcionalmente sustituido  . En ciertas modalidades, el anillo C es



. En algunas modalidades, el átomo de carbono del anillo fenilo está unido al enlazador.

En algunas modalidades, el anillo C es un heteroarilo policíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el anillo C es un heteroarilo tricíclico de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S (por ejemplo, 6,7-dihidropirrolo[3,4-f]isoindol-1,3(2H,5H)-diona).

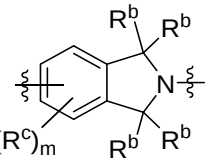
En algunas modalidades, el anillo C es  , en donde:

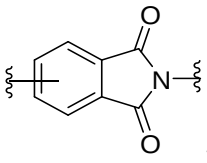
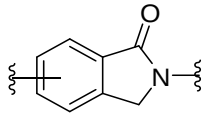
cada A es independientemente N, C o CH, siempre que no más de dos grupos A sean N;

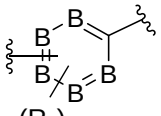
cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

m es 0, 1, 2 o 3.

En ciertas modalidades, el anillo C es  .

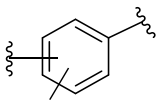
En ciertas modalidades, el anillo C se selecciona de:  y  .

En algunas modalidades, el anillo C es  , en donde:

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

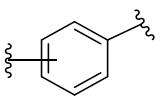
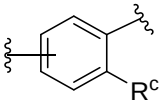
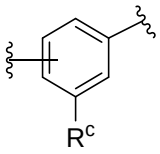
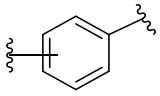
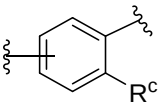
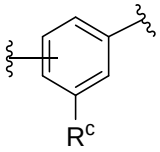
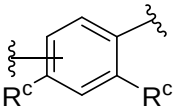
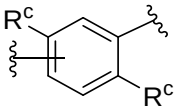
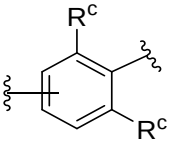
m es 0, 1, 2 o 3.

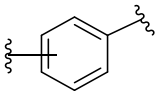
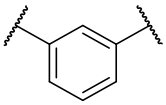
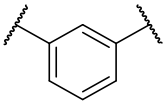
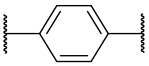
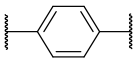
En algunas modalidades, el anillo C es  , en donde:

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático

de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

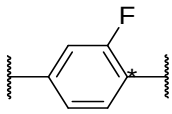
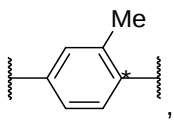
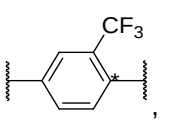
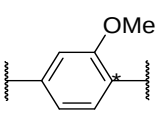
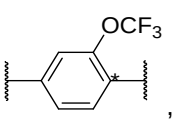
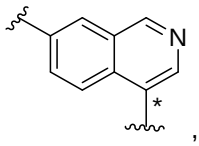
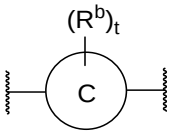
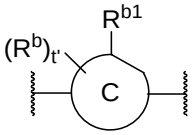
m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el anillo C se selecciona de:  ,  , y  . En algunas modalidades, el anillo C se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades, el Anillo C está opcionalmente sustituido  . En algunas modalidades, el Anillo C está opcionalmente sustituido  . En ciertas modalidades, el anillo C es  . En algunas modalidades, el Anillo C está opcionalmente sustituido  . En ciertas modalidades, el anillo C es  .

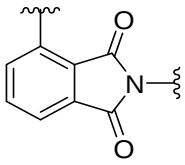
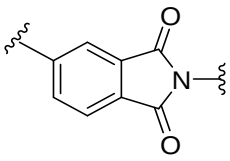
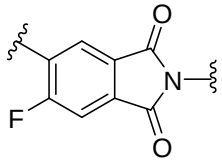
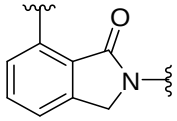
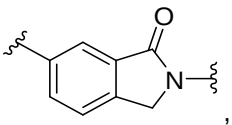
En algunas modalidades, el anillo C tiene un sustituyente en una posición adyacente a la posición (por ejemplo, *o* para un anillo fenilo) unido a L^2 (como apreciarán los expertos en la materia, el anillo E cuando L^2 es un enlace covalente). Por ejemplo, en algunas modalidades, un sustituyente en una posición adyacente a la posición unida a L^2 (por ejemplo, R^b, R^{b1}, o R^c) es -OR, -R o halógeno. En algunas modalidades, es -OR en donde R es como se describe en la presente. En algunas modalidades, es -O donde R es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alifático. En algunas modalidades, es -O donde R es un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es -O donde R es C_{1-4} alifático. En algunas modalidades, es -OR en donde R es alquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es -OR en donde R es haloalquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es $-OCF_3$. En algunas modalidades, es -OMe. En algunas modalidades, es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, es alifático de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alifático de C_{1-4} En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, haloalquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es metilo. En algunas modalidades, es $-CF_3$. En algunas modalidades, es halógeno. En algunas modalidades, es -F.

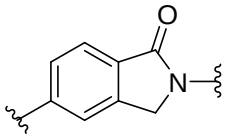
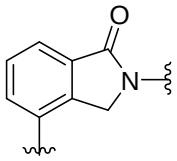
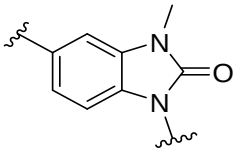
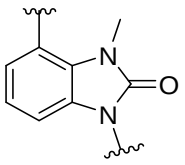
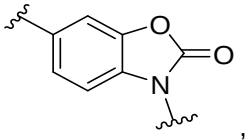
En algunas modalidades, es- Cl. En algunas modalidades, es -Br. Por ejemplo, en algunas

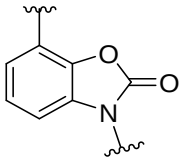
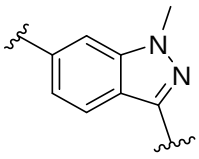
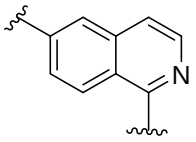
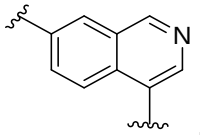
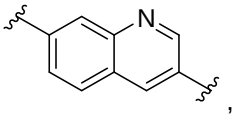
modalidades, el anillo C es  ,  ,  ,  , o  , en donde el átomo de carbono marcado con * está unido a L^2. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo bicíclico o policíclico, y el anillo C tiene dos átomos de anillo unidos a una posición adyacente a la posición unida a L^2 (como apreciarán los expertos en la materia, el anillo E cuando L^2 es un enlace covalente). Por ejemplo, en algunas modalidades, el anillo C es  , en donde el átomo de carbono marcado con * está unido a L^2. En algunas modalidades,  es  , en donde R^{b1} no es hidrógeno.

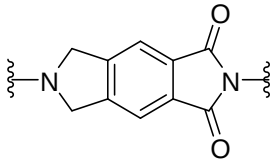
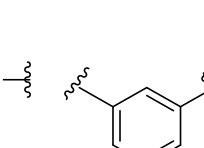
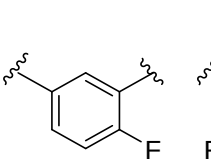
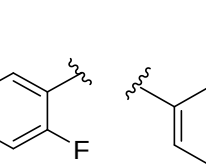
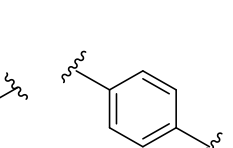
En algunas modalidades, los compuestos que comprenden dicho anillo C pueden degradar selectivamente KAT2A sobre KAT2B (por ejemplo, el DC_{50} para KAT2A es menor que el de KAT2B cuando se evalúa, por ejemplo, como en los ejemplos tal como el ejemplo B1).

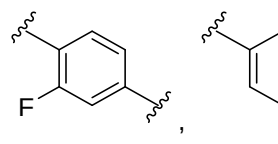
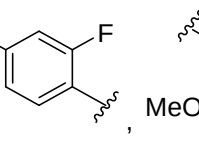
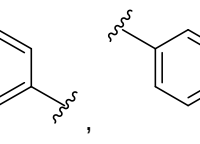
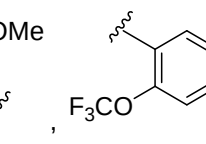
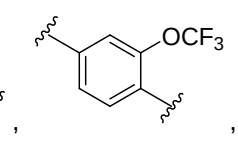
En algunas modalidades, el anillo C se selecciona de:

 ,  ,  ,  ,  ,

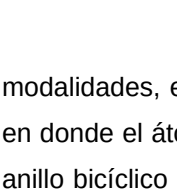
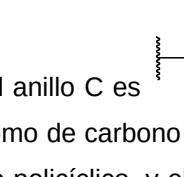
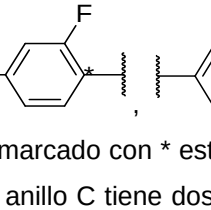
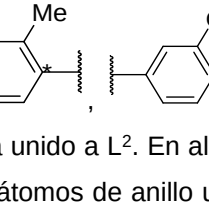
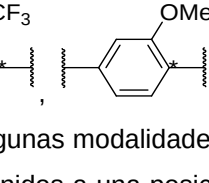
 ,  ,  ,  ,  ,

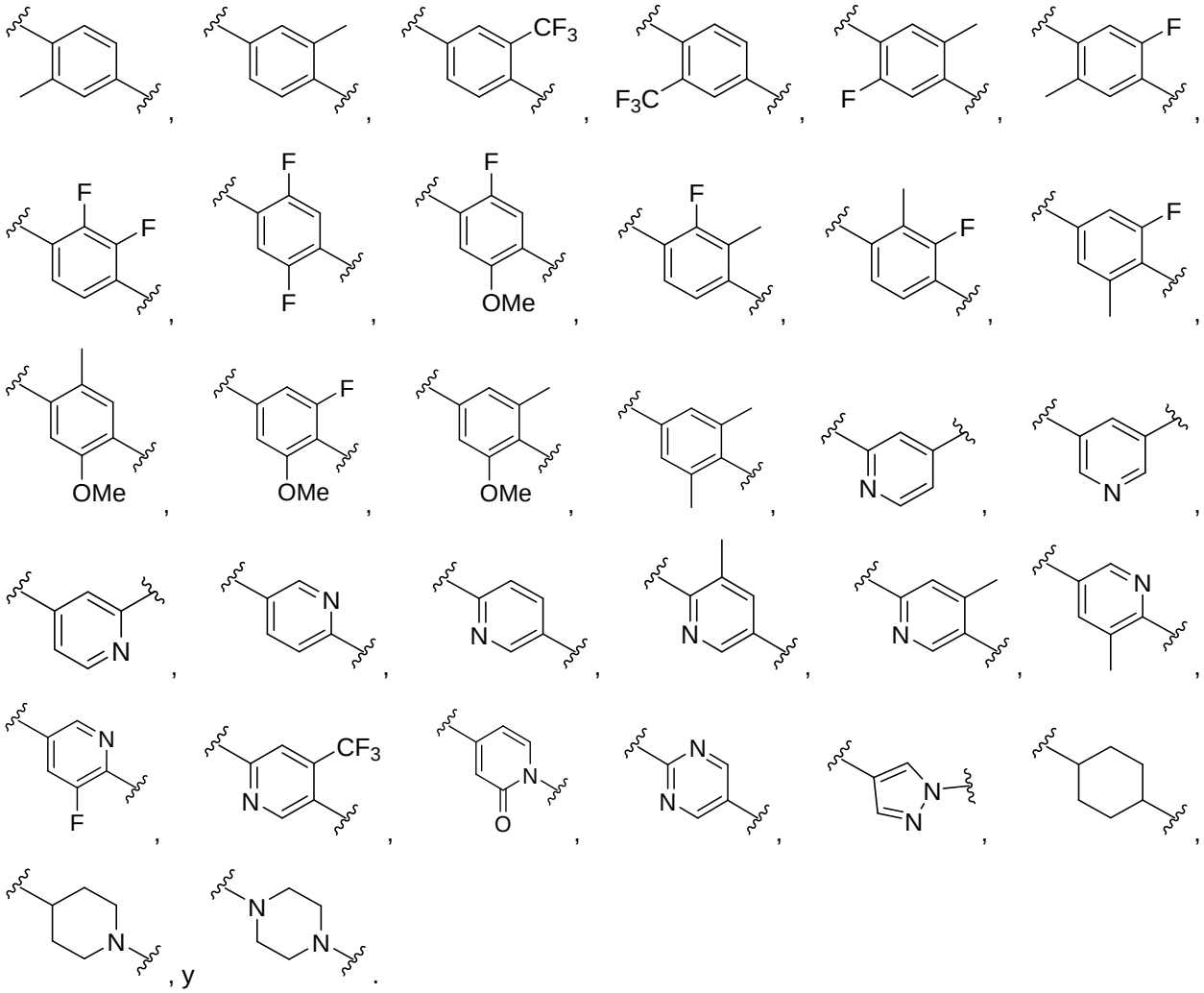
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

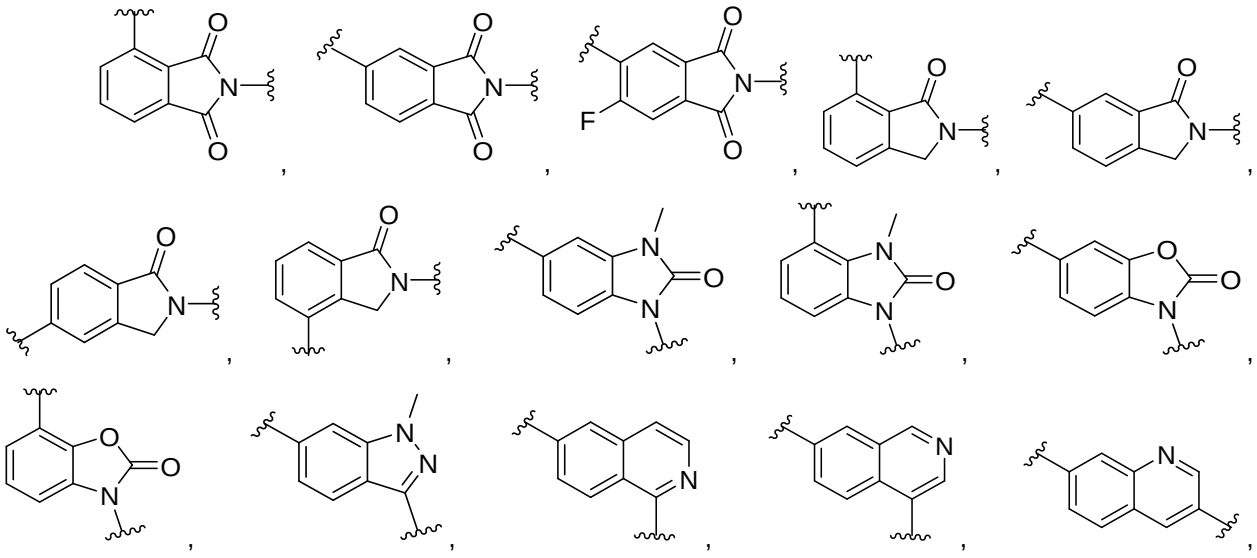
 ,  ,  ,  ,  ,

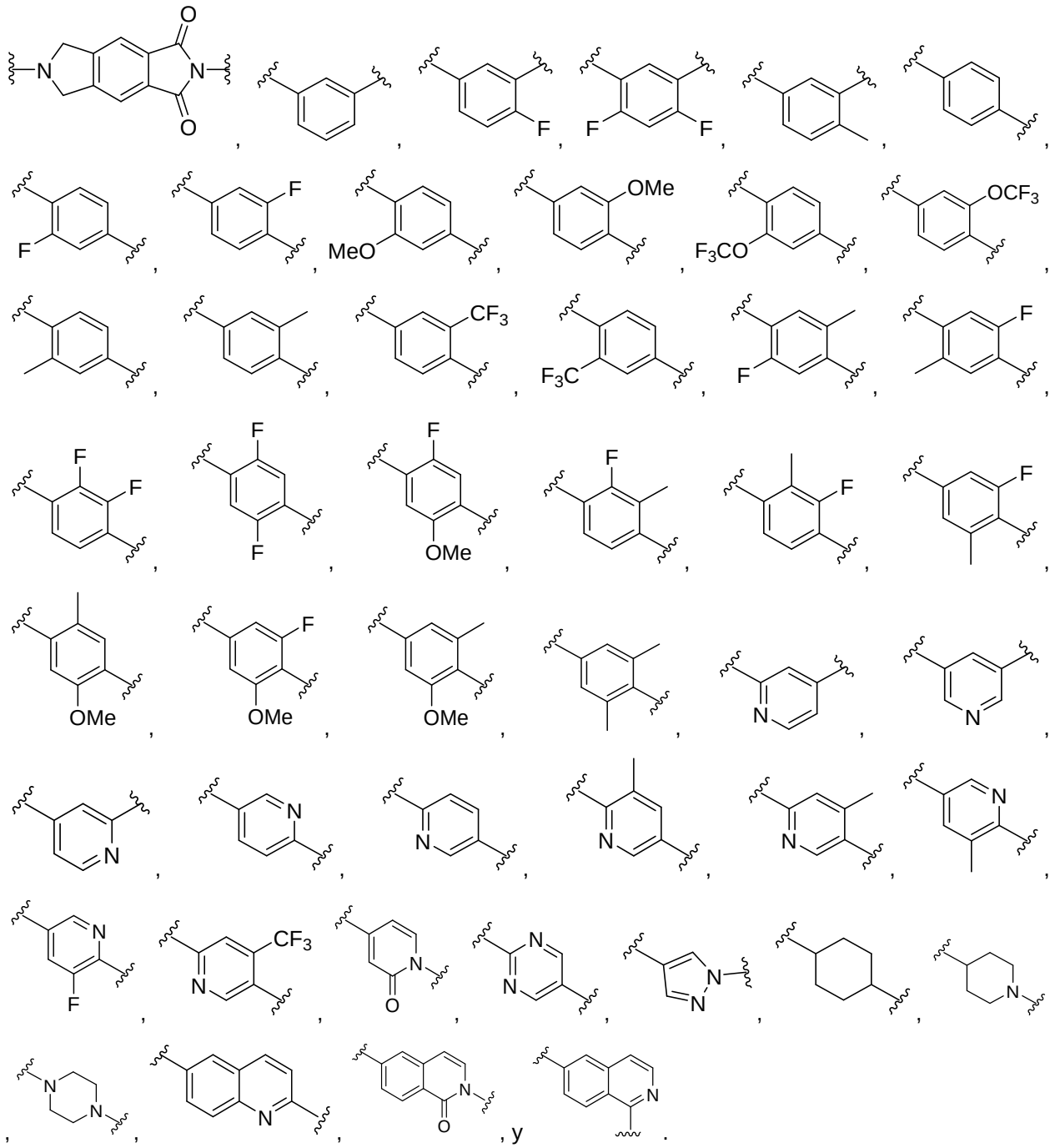
, , , , ,

 ,  ,  ,  ,  , ,



En algunas modalidades, el anillo C se selecciona de:





En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, el anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un sistema de anillo bivalente de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un sistema de anillo bivalente de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un sistema de anillo bivalente de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, el anillo F es un fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada A es CH. En algunas modalidades, un A es N y los otros grupos A son CH. En algunas modalidades, dos grupos A son N y los otros grupos A son CH. Se apreciará que cuando A es CH, puede estar sustituido con R^c, como se define aquí, de modo que el anillo contenga una porción $–C(R^c)-$. Se apreciará también que A es C cuando es el punto de unión al resto de la molécula.

En algunas modalidades, R^b es R' como se define en la presente. En algunas modalidades, R^b es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^b es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^b es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada R^b es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada R^b es independientemente un halógeno, -CN, -R u -OR. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente hidrógeno.

En algunas modalidades, R^b es halógeno. En algunas modalidades, R^b es flúor. En algunas modalidades, R^b es cloro. En algunas modalidades, R^b es bromo. En algunas modalidades, R^b es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^b es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^b es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^b es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^b es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^b es fenilo. En algunas modalidades, R^b es naftilo. En algunas modalidades, R^b es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^b es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^b es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^b es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un

oxo. En algunas modalidades, dos grupos R^b, en el mismo carbono, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, un cicloalifático de C_{3-6} o un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S). En algunas modalidades, dos grupos R^b, en el mismo carbono, se combinan para formar cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, dos grupos R^b, en el mismo carbono, se combinan para formar un heterociclilo de 3 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^{b1} es R^b como se define en la presente. En algunas modalidades, R^{b1} no es hidrógeno. En algunas modalidades, es -OR en donde R es como se describe en la presente. En algunas modalidades, es -O donde R es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alifático. En algunas modalidades, es -O donde R es un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es -O donde R es C_{1-4} alifático. En algunas modalidades, es -OR en donde R es alquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es -OR en donde R es haloalquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es $-OCF_3$. En algunas modalidades, es -OMe. En algunas modalidades, es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, es alifático de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, es alifático de C_{1-4} En algunas modalidades, R es alquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, haloalquilo de C_{1-4}. En algunas modalidades, es metilo. En algunas modalidades, es $-CF_3$. En algunas modalidades, es halógeno. En algunas modalidades, es F. En algunas modalidades, es Cl. En algunas modalidades, es -Br.

En algunas modalidades, t' es 0. En algunas modalidades, t' es 1. En algunas modalidades, t' es 2. En algunas modalidades, t' es 3.

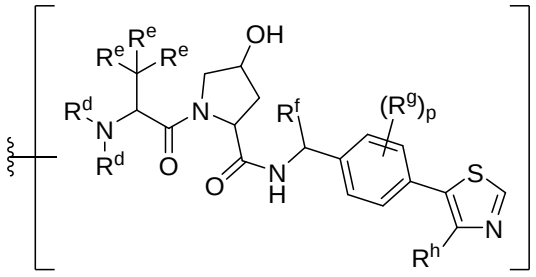
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada B es CH, C-R^c o C. En algunas modalidades, un B es N y los otros grupos B son CH o C. En algunas modalidades, dos grupos B son N y los otros grupos B son CH o C. En algunas modalidades, B es N. En algunas modalidades, B es CH. En algunas modalidades, B es C-R^c. En algunas modalidades, B es C. Se apreciará que B es C cuando es el punto de unión al resto de la molécula.

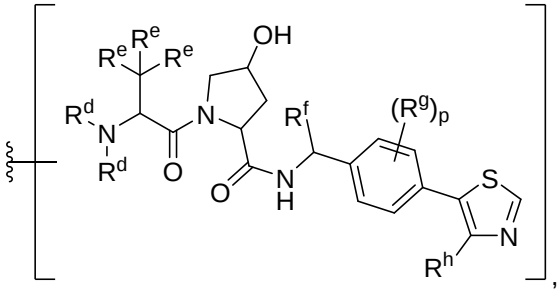
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada R^c se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -O(alquilo de C_{1-6}), -O(haloalquilo de C_{1-6}), $-NH_2$, -Nh(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -CN y alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, -O(alquilo de C_{1-6}), $-NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-6}), -N(alquilo de $C_{1-6})_2$, -CN y alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}), -O(haloalquilo de C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}) y alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^c es –OR (por ejemplo, -OH, -O(alquilo de C_{1-6}) o -O(haloalquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^c es $–OCH_3$ o $–OCF_3$. En algunas modalidades, R^c es -$N(R)_2$ (por ejemplo, $-NH_2$, Nh(alquilo de C_{1-6}) o -N(alquilo

de $C_{1-6})_2$). En algunas modalidades, R^n es –CN. En algunas modalidades, R^c es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, R^c es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^c es haloalquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es haloalquilo de C_{1-2} (por ejemplo, $-CF_3$).

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, s es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0 En algunas modalidades, m es 1 En algunas modalidades, m es 2 En algunas modalidades, m es 3

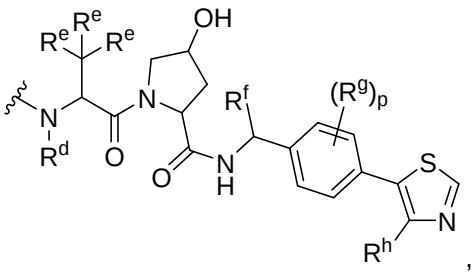
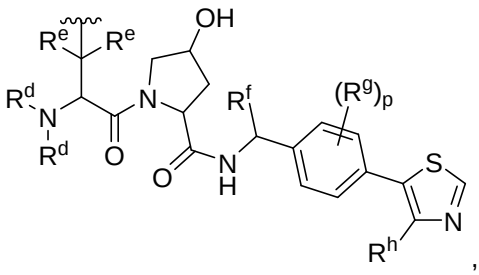
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un LBM es una porción de unión a la proteína Von Hippel-Lindau (VHL), es decir, es una porción que es capaz de unirse a la proteína Von Hippel-Lindau.

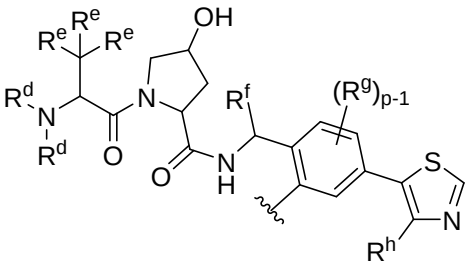
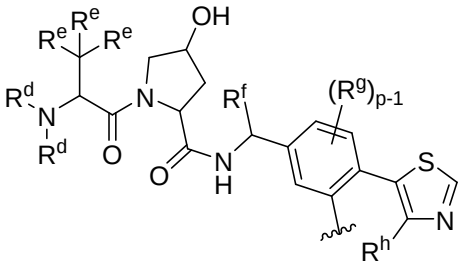
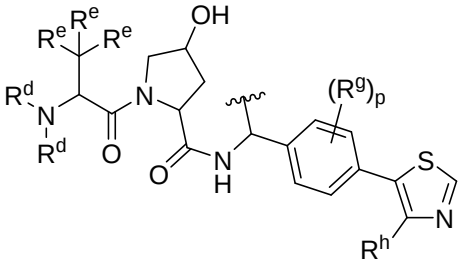
En algunas modalidades, LBM es  . En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:

 ,

en donde R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y p son como se definen en este documento para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

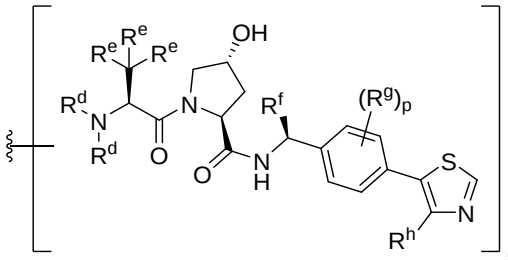
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM se selecciona entre:

 ,  ,


, 
, y 
.

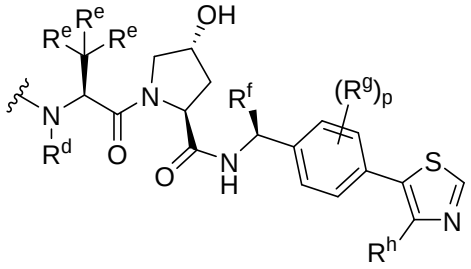
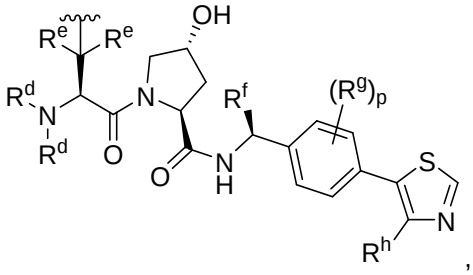
En algunas modalidades, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y p son como se definen en este documento para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

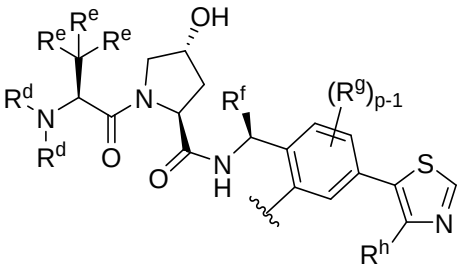
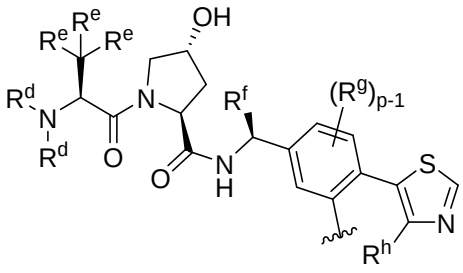
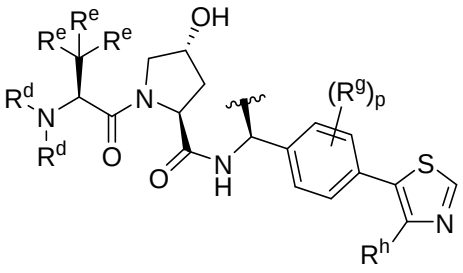
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:


.

En algunas modalidades, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y p son como se definen en este documento para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

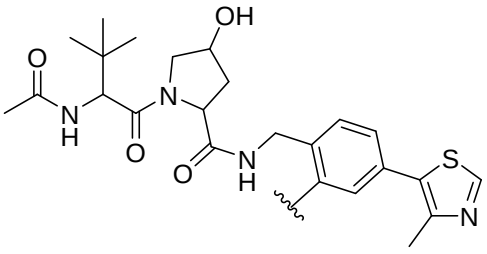
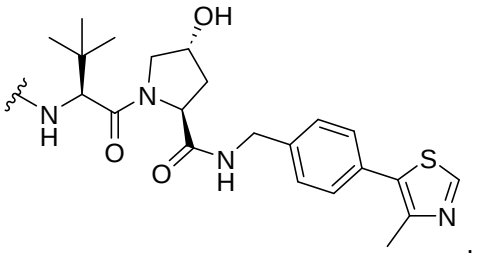
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:


, 
,


, 
, y 
.

En algunas modalidades, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y p son como se definen en este documento para la Fórmula IV y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:


, o 
.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una porción LBM (por ejemplo, porción de unión a VHL) está unida al enlazador en un R^d. En algunas modalidades, una porción LBM (por ejemplo, porción de unión a VHL) está unida al enlazador en un R^e. En algunas modalidades, una porción LBM (por ejemplo, una porción de unión a VHL) está unida al enlazador en R^f. En algunas modalidades, una porción LBM (por ejemplo, una porción de unión a VHL) está unida al enlazador en R^f.

En algunas modalidades, R^d es -R' es como se define en la presente. En algunas modalidades, R^d es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^d es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno, -C(O)R, o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^d es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^d es hidrógeno. En algunas

modalidades, R^d es –C(O)R. En algunas modalidades, R^d es –C(O)(alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido). En algunas modalidades, R^d es –C(O)(cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido). En algunas modalidades, R^d es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^d es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^d es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^d es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^d es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, cada R^d es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^d es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cadaR^d es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, cada R^d es –C(O)R. En algunas modalidades, cada R^d es –C(O)(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, cada R^d es -$S(O)_2$R. En algunas modalidades, cada R^d es -$S(O)_2$(alquilo de C_{1-6}). En algunas modalidades, cada R^d es dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, combinados para formar un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, dos R^d son cada uno R' y los dos R' se unen con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo como se describe en la presente. En algunas modalidades, dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas realizaciones, dos Rd, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S que está fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

En algunas modalidades, R^e es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^e es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^e es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^e es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^e es hidrógeno. En algunas modalidades, R^e es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, cada R^e que no sea el punto de unión del enlazador es independientemente -R. En algunas modalidades, cada R^e es independientemente hidrógeno, halógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^e es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^e es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En

algunas modalidades, cada R^e es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, cada R^e es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^e es un halógeno. En algunas modalidades, R^e es flúor. En algunas modalidades, R^e es cloro. En algunas modalidades, R^e es bromo. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^e es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^e es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^e es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^e es fenilo. En algunas modalidades, R^e es naftilo. En algunas modalidades, R^e es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^e es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^e es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^e es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^f es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^f es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es hidrógeno. En algunas modalidades, R^f es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^f es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, R^f cuando no es el punto de unión del enlazador es -R. En algunas modalidades, cada R^f es independientemente hidrógeno, halógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^f es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^f es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, cada R^f es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^f es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^f es halógeno. En algunas modalidades, R^f es flúor. En algunas modalidades, R^f es cloro. En algunas modalidades, R^f es bromo. En algunas modalidades, R^f es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^f es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^f es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^f es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^f es fenilo. En algunas modalidades, R^f es naftilo. En algunas modalidades, R^f es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^f es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^f es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^f es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^g es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^g es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^g es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^g es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^g es –CN. En algunas modalidades, R^g es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -CN, R u -OR. En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}.

En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^g es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, R^g es halógeno. En algunas modalidades, R^g es flúor. En algunas modalidades, R^g es cloro. En algunas modalidades, R^g es bromo. En algunas modalidades, R^g es –CN. En algunas modalidades, R^g es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^g es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^g es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^g es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^g es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^g es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^g es fenilo. En algunas modalidades, R^g es naftilo. En algunas modalidades, R^g es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^g es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^g es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^g es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^h es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^h es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^h es hidrógeno, halógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es hidrógeno. En algunas modalidades, R^h es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^h es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^h es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, R^h es hidrógeno, halógeno o -R. En algunas modalidades, cada R^h es independientemente hidrógeno, halógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^h es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^h es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, cada R^h es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R^h es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

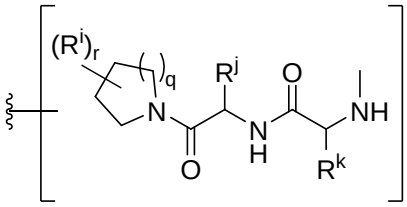
En algunas modalidades, R^h es halógeno. En algunas modalidades, R^h es flúor. En algunas modalidades, R^h es cloro. En algunas modalidades, R^h es bromo. En algunas modalidades, R^h es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^h es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^h es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^h es fenilo. En algunas modalidades, R^h es naftilo. En algunas modalidades, R^h es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^h es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades,

R^h es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^h es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, p es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3.

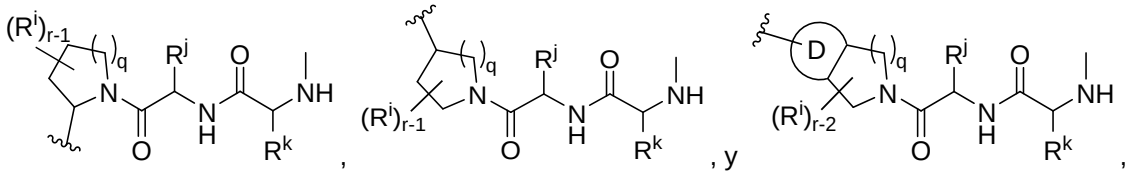
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un LBM es una porción de unión a la proteína inhibidora de la apoptosis (IAP), es decir, es una porción que es capaz de unirse a la proteína inhibidora de la apoptosis.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



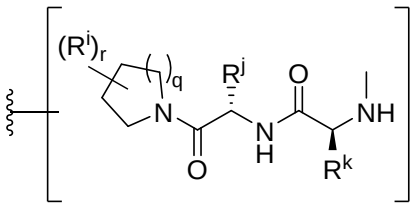
en donde R^i, R^j, R^k, r y q son como se definen en este documento para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM se selecciona entre:



en donde R^i, R^j, R^k, r y q son como se definen aquí para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el Anillo D es el anillo que se forma cuando dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan.

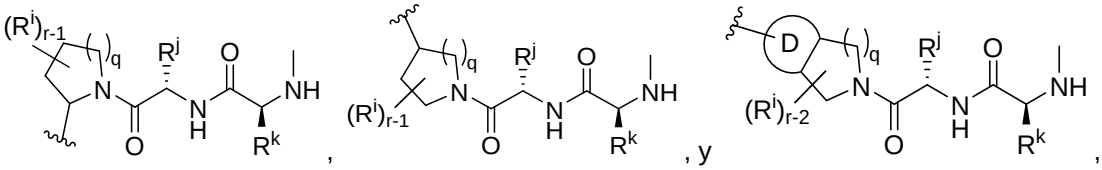
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



en donde R^i, R^j, R^k, r y q son como se definen en este documento para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

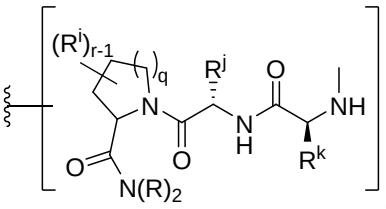
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM se

selecciona entre:



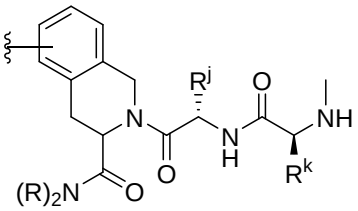
en donde R^i, R^j, R^k, r y q son como se definen aquí para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el Anillo D es el anillo que se forma cuando dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



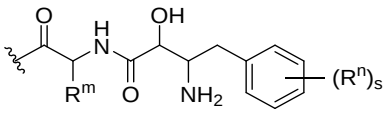
en donde R, R^i, R^j, R^k, r y q son como se definen en este documento para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



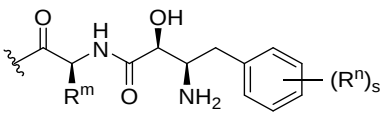
en donde R, R^j y R^k son como se definen en este documento para la Fórmula V y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



en donde R^m, R^n y s son como se definen en este documento para la Fórmula VI y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



en donde R^m, R^n y s son como se definen en este documento para la Fórmula VI y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, una porción LBM (por ejemplo, una porción de unión a IAP) está unida al enlazador en un R^i. En algunas modalidades, una porción LBM (por ejemplo, una porción de unión a IAP) está unida al enlazador en el anillo que se forma cuando dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan.

En algunas modalidades, R^i es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^i es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, cada R^i que no sea el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R)_2$ o $-N(R)C(O)R$. En algunas modalidades, cada R^i es -R. En algunas modalidades, R es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^i es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^i es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^i es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^i es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^i es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^i es $-C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, por lo menos un R^i es $-C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^i es -N(R)C(O)R. En algunas modalidades, dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^j es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^j es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, R^j es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6} y cicloalifático de C_{3-7}. En algunas modalidades, R^j es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, *terc*-butilo o isopropilo). En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^j es cicloalifático de C_{3-7} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclohexilo). En algunas modalidades, R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas aquí, R^j es -R. En algunas modalidades, R^j es hidrógeno u opcionalmente sustituido alifático de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^j es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^j es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^j es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5

heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^j es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^j es hidrógeno. En algunas modalidades, R^j es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^j es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^j es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^j es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^j es fenilo. En algunas modalidades, R^j es naftilo. En algunas modalidades, R^j es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^j es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^j es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^j es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^k es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^k es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^k es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^k es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, R^k es -R. En algunas modalidades, R^k es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^k es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^k es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^k es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^k es hidrógeno. En algunas modalidades, R^b es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^k es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^k es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^k es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^k es fenilo. En algunas modalidades, R^k es naftilo. En algunas modalidades, R^k es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^k es un

heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^k es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^k es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, r es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, r es 1 o 2. En algunas modalidades, r es 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, r es 0 o 1. En algunas modalidades, r es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, r es 0. En algunas modalidades, r es 1. En algunas modalidades, r es 2. En algunas modalidades, r es 3. En algunas modalidades, r es 4. En algunas modalidades, r es 5.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, q es 1. En algunas modalidades, q es 2

En algunas modalidades, R^m es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^m es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^m es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^m es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, R^m es -R. En algunas modalidades, R^m es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^m es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^m es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^m es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^m es hidrógeno. En algunas modalidades, R^m es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^m es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^m es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^m es fenilo. En algunas modalidades, R^m es naftilo. En algunas modalidades, R^m es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^m es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^m es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^m es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^n es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^n es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^n es -OR en donde R es como se define en la presente.

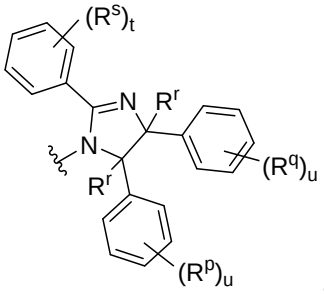
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^n es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^n es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^n es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^n es –OR. En algunas modalidades, R^n es –CN. En algunas modalidades, R^n es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^n es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^n es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^n es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^n es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, cada uno de R^n, R^p, R^q, R^r, R^s, y R^u es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR. En algunas modalidades, R^n es –CN. En algunas modalidades, R^n es -R. En algunas modalidades, R^n es -OR. En algunas modalidades, R^p es –CN. En algunas modalidades, R^p es -R. En algunas modalidades, R^p es -OR. En algunas modalidades, R^q es –CN. En algunas modalidades, R^q es -R. En algunas modalidades, R^q es -OR. En algunas modalidades, R^r es –CN. En algunas modalidades, R^r es -R. En algunas modalidades, R^r es -OR. En algunas modalidades, R^s es –CN. En algunas modalidades, R^s es -R. En algunas modalidades, R^s es -OR. En algunas modalidades, R^u es –CN. En algunas modalidades, R^u es -R. En algunas modalidades, R^u es -OR.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, s es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, s es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, s es 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, s es 0 o 1. En algunas modalidades, s es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, s es 0. En algunas modalidades, s es 1. En algunas modalidades, s es 2. En algunas modalidades, s es 3. En algunas modalidades, s es 4. En algunas modalidades, s es 5.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un LBM es una fracción de unión a MDM2, es decir, es una porción que es capaz de unirse a MDM2.

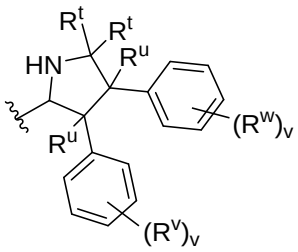
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



,

en donde R^p, R^q, R^r, R^s, u y t son como se definen en este documento para la Fórmula VII y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, un LBM tiene la siguiente estructura:



,

en donde R^t, R^u, R^v, R^w y v son como se definen en este documento para la Fórmula VII y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas modalidades, R^p es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^p es hidrógeno. En algunas modalidades, R^p es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^p es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^p es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, cada R^p es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades, R^p es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, R^p es –OR. En algunas modalidades, R^p es –CN. En algunas modalidades, R^p es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^p es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^p es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^p es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^p es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades, R^q es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^q es hidrógeno. En algunas modalidades, R^q es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^q es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^q es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, cada R^q es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades, R^q es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, R^q es –OR. En algunas modalidades, R^q es –CN. En algunas modalidades, R^q es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^q es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^q es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^q es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^q es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades, R^r es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^r es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^r es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades, R^r es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl o -Br). En algunas modalidades, R^r es –CN. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^r es independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^r es hidrógeno. En algunas modalidades, R^r es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^r es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^r es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^r es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^r es alquilo de C_{1-2}

(por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, cada R^r es metilo.

En algunas modalidades, R^s es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^s es hidrógeno. En algunas modalidades, R^s es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^s es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades, R^s es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl o -Br). En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^s es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades, R^s es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, R^s es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^s es –OR (por ejemplo, –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^s es –CN. En algunas modalidades, R^s es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^s es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^s es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, *terc*-butilo). En algunas modalidades, R^s es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^s es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, t es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, t es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas modalidades, t es 0 o 1. En algunas modalidades, t es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, t es 0. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 2. En algunas modalidades, t es 3. En algunas modalidades, t es 4.

En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada u es independientemente 0, 1 o 2. En algunas modalidades, cada u es independientemente 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada u es independientemente 0 o 1. En algunas modalidades, cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, u es 0 o 1. En algunas modalidades, u es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, u es 0. En algunas modalidades, u es 1. En algunas modalidades, u es 2. En algunas modalidades, u es 3. En algunas modalidades, u es 4. En algunas modalidades, u es 5.

En algunas modalidades, R^t es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^t es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^t es independientemente hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno. En algunas modalidades, R^t es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, *terc*-butilo o isobutilo). En algunas modalidades, R^t es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, al menos un R^t es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de cualquier fórmula descrita en el presente documento, cada R^t es independientemente -R. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno, halógeno, o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^t es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo

de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^t es hidrógeno. En algunas modalidades, R^t es halógeno. En algunas modalidades, R^t es flúor. En algunas modalidades, R^t es cloro. En algunas modalidades, R^t es bromo. En algunas modalidades, R^t es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^t es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^t es fenilo. En algunas modalidades, R^t es naftilo. En algunas modalidades, R^t es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^t es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^t es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^t es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático de C_{3-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo de C_{3-7}, tal como ciclohexilo). En algunas modalidades, ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^u es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^u es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^u es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^u es hidrógeno. En algunas modalidades, por lo menos un R^u es hidrógeno. En algunas modalidades, R^u es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^u es –CN. En algunas modalidades, R^u es un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^u es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^u es alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^u es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^t es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades, R^v es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^v es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^v es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^v es independientemente

halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^v es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades, R^v es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, R^v es –OR (por ejemplo, -OH o –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^v es –OR (por ejemplo, –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^v es –CN. En algunas modalidades, R^v es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, *terc*-butilo). En algunas modalidades, R^v es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada R^v es independientemente un halógeno, -CN, -R u -OR. En algunas modalidades, R^v es –OR. En algunas modalidades, R^v es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^v es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^v es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^v es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^v es hidrógeno. En algunas modalidades, R^v es halógeno. En algunas modalidades, R^v es flúor. En algunas modalidades, R^v es cloro. En algunas modalidades, R^v es bromo. En algunas modalidades, R^v es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^v es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^v es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^v es fenilo. En algunas modalidades, R^v es naftilo. En algunas modalidades, R^v es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^v es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^v es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^v es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^w es -R como se define en la presente. En algunas modalidades, R^w es -R pero no es hidrógeno. En algunas modalidades, R^w es -OR en donde R es como se define en la presente. En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^w es halógeno (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades, R^w es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor). En algunas modalidades, R^w es –OR (por ejemplo, –O(alquilo de C_{1-6})). En algunas modalidades, R^w es –CN. En algunas modalidades, R^w es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, *terc*-butilo). En algunas modalidades, R^w es alquilo de C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es alquilo de C_{1-2} (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, cada R^w es independientemente un halógeno, -CN, -R u -OR. En algunas modalidades, R^w es –OR. En algunas modalidades, R^w es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6}. En algunas modalidades, R^w es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^w es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, R^w es hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^w es hidrógeno. En algunas modalidades, R^w es halógeno. En algunas modalidades, R^w es flúor. En algunas modalidades, R^w es cloro. En algunas modalidades, R^w es bromo. En algunas modalidades, R^w es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^w es cicloalquilo de C_{3-4} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, R^w es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R^w es fenilo. En algunas modalidades, R^w es naftilo. En algunas modalidades, R^w es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^w es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^w es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R^w es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2

heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

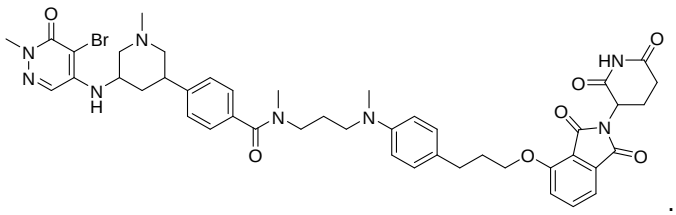
En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, cada v es independientemente 0, 1 o 2. En algunas modalidades, cada v es independientemente 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades, v es 0 o 1. En algunas modalidades, v es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, v es 0. En algunas modalidades, v es 1. En algunas modalidades, v es 2. En algunas modalidades, v es 3. En algunas modalidades, v es 4. En algunas modalidades, v es 5.

En algunas modalidades, cada R' es independientemente -R, -C(O)R o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R' es independientemente -R. En algunas modalidades, cada R' es independientemente -C(O)R. En algunas modalidades, cada R' es independientemente $-S(O)_2R$. En algunas modalidades, cada R’ es independientemente dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, combinados para formar un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterocicilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, R es alifático de C_{1-8} En algunas modalidades, R es arilo de C_{6-10}. En algunas modalidades, R es fenilo. En algunas modalidades, R es naftilo. En algunas modalidades, R es cicloalifático de C_{3-10}. En algunas modalidades, R es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, R es un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, el compuesto

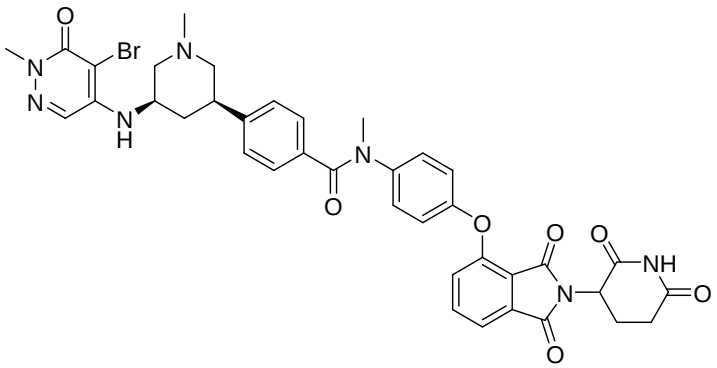
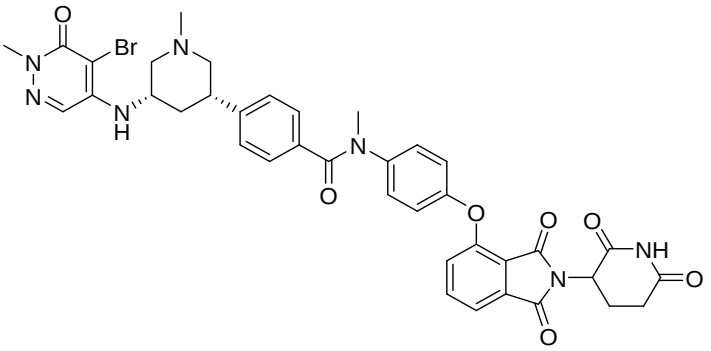
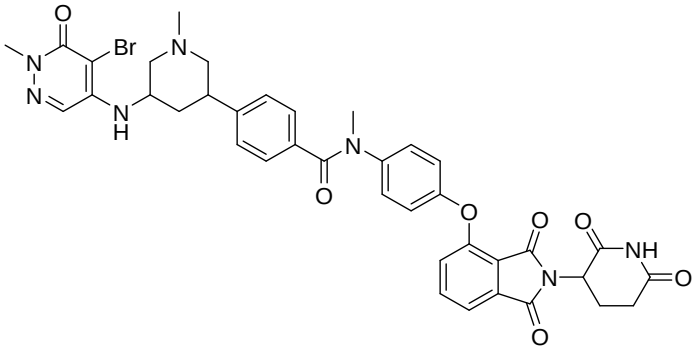
no es:

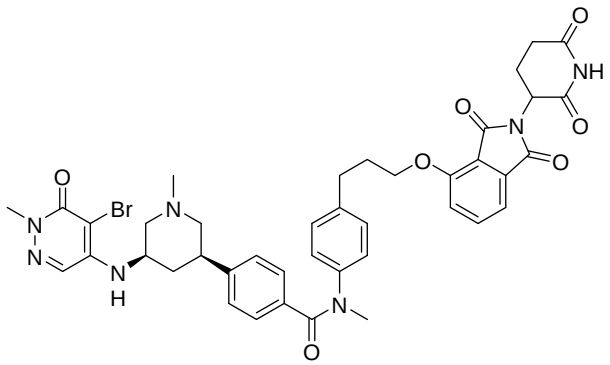
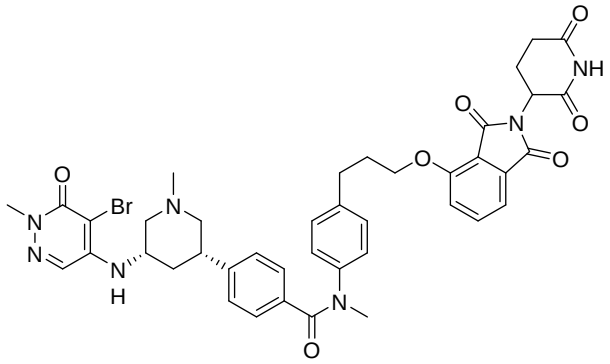
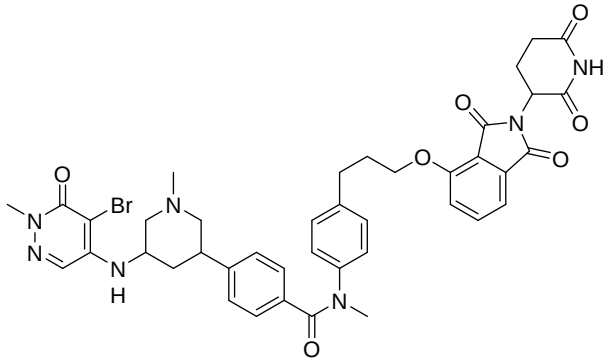
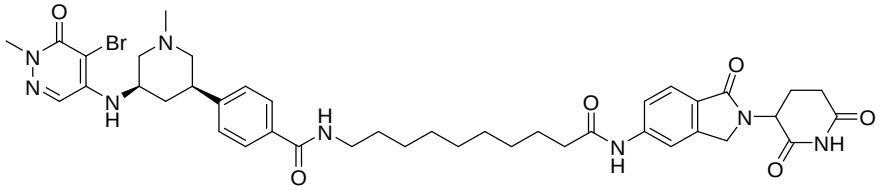
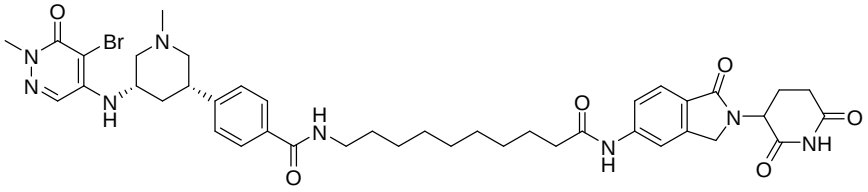


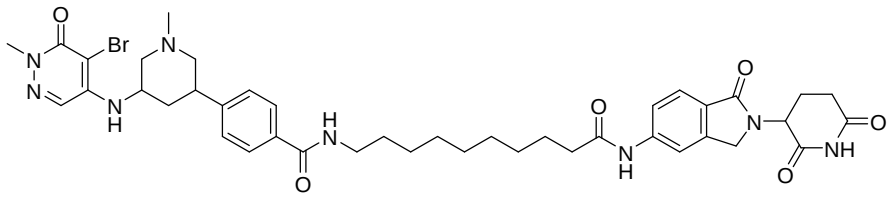
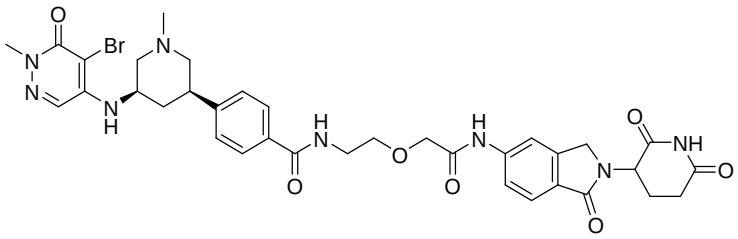
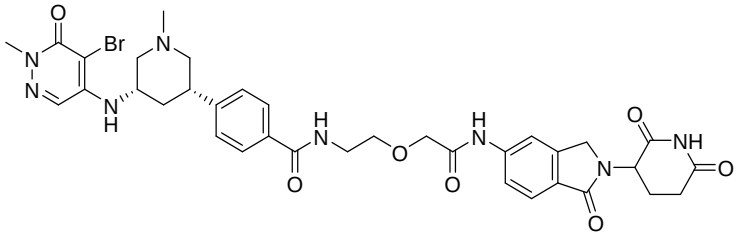
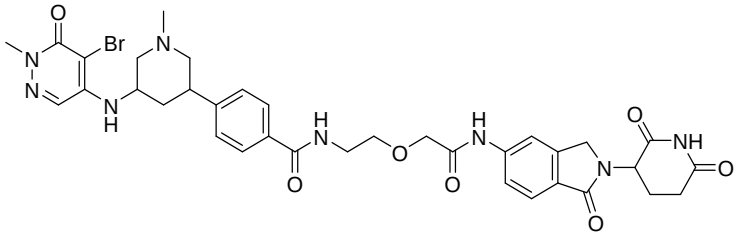
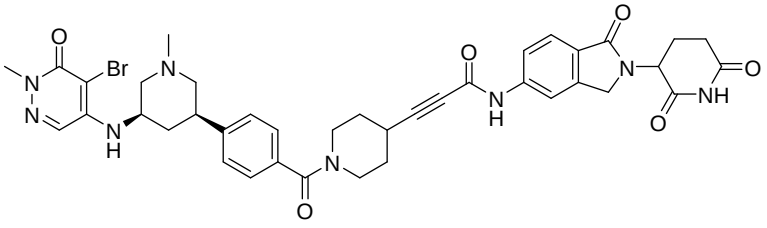
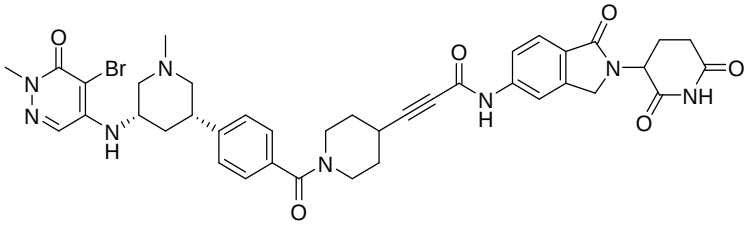
.

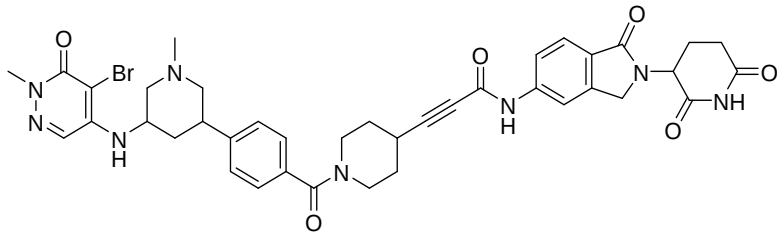
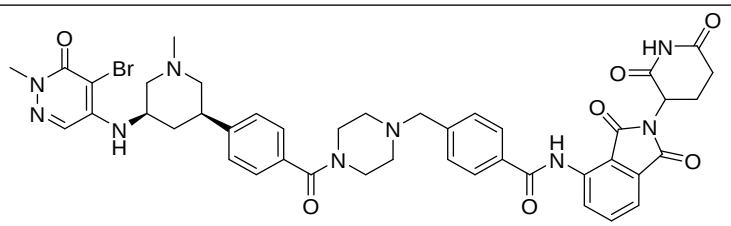
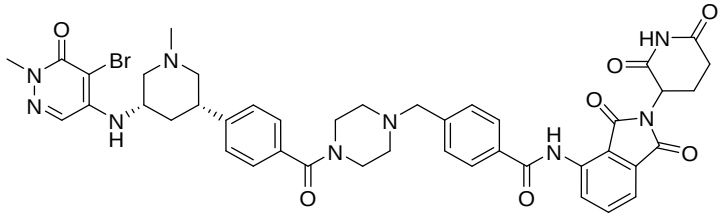
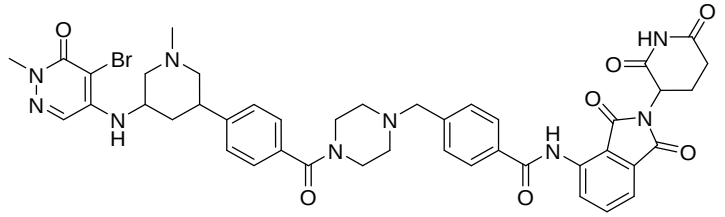
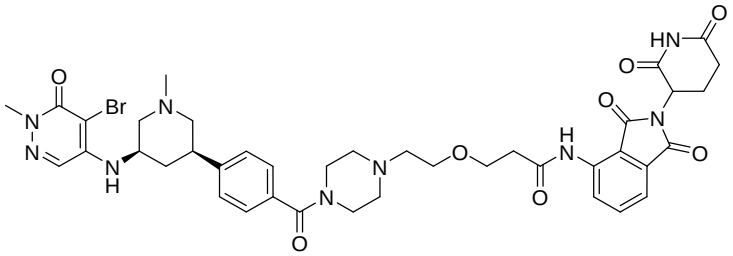
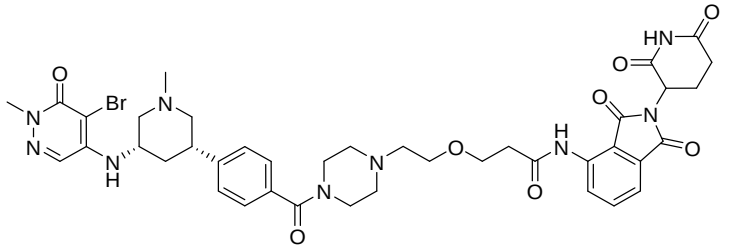
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos seleccionados de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

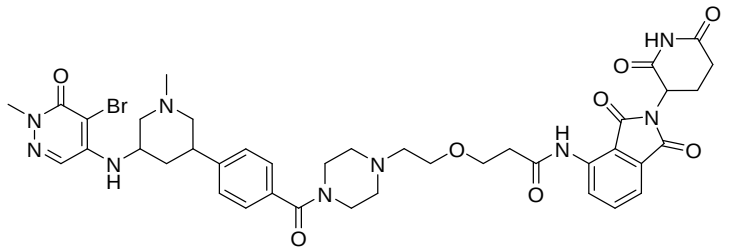
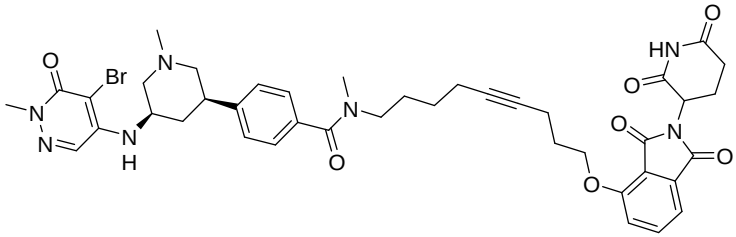
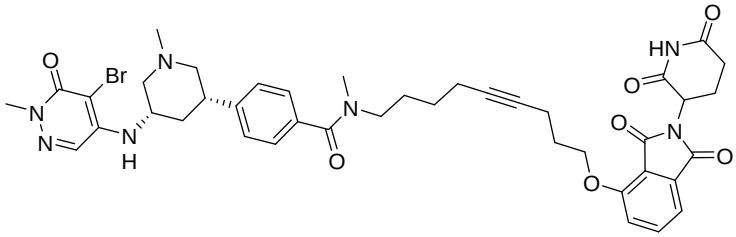
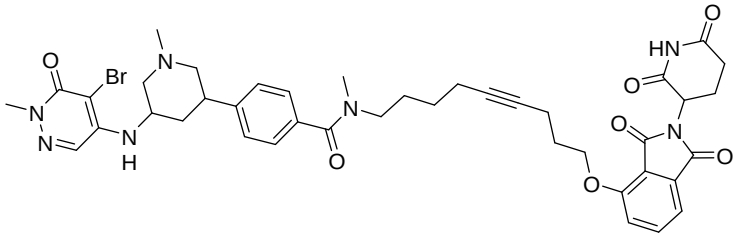
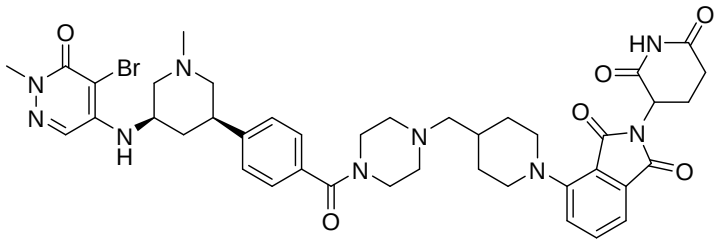
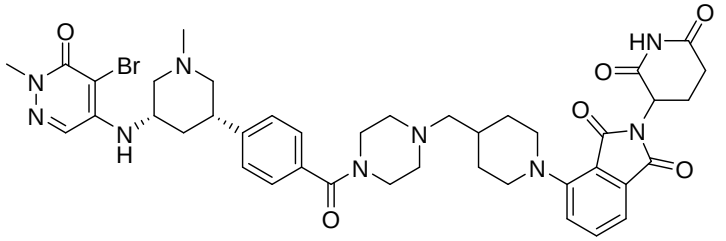
Tabla 1

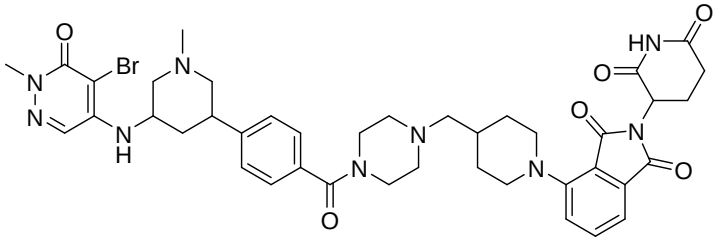
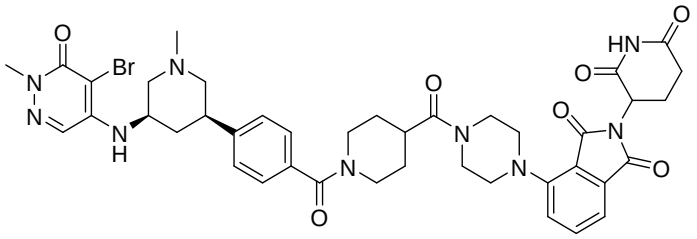
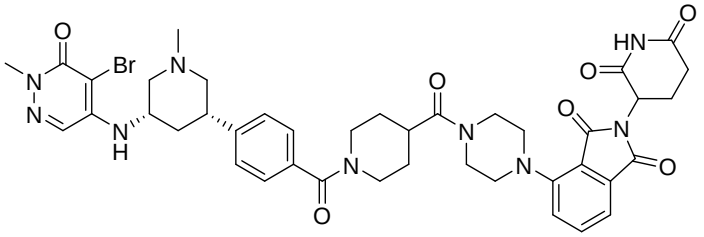
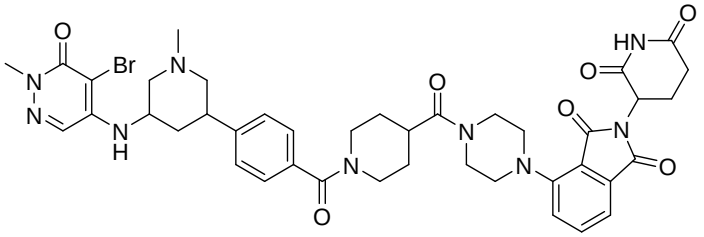
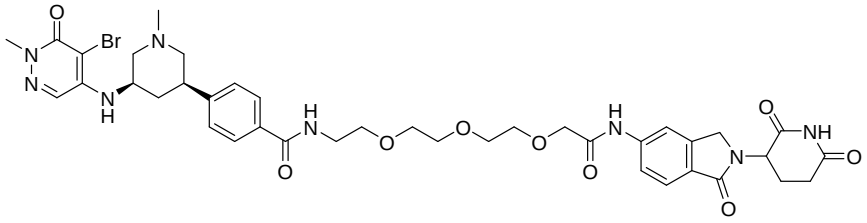
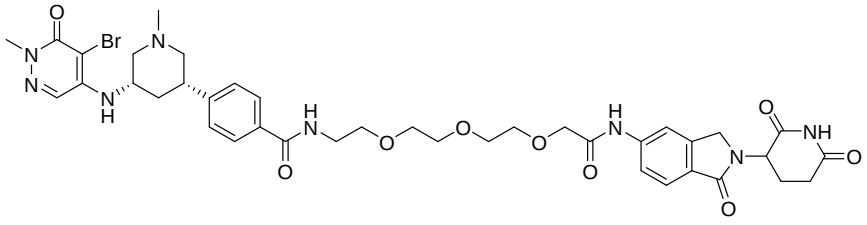
Núm. de compuesto	Estructura
1	
1a	
1b	

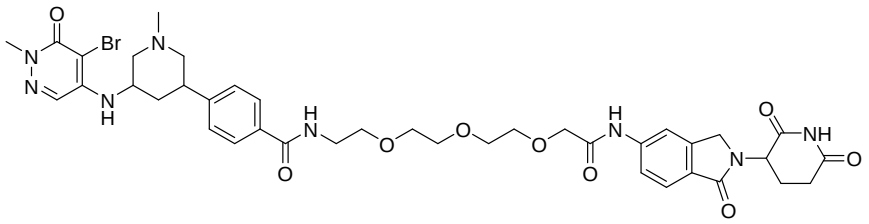
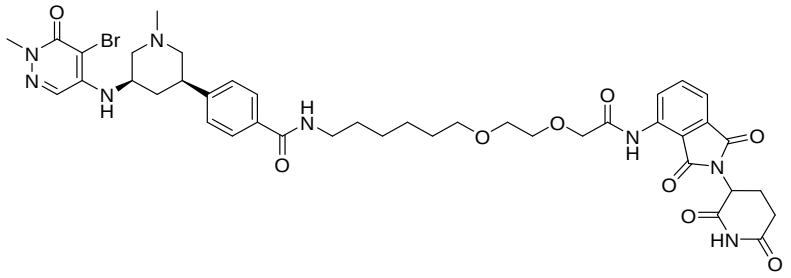
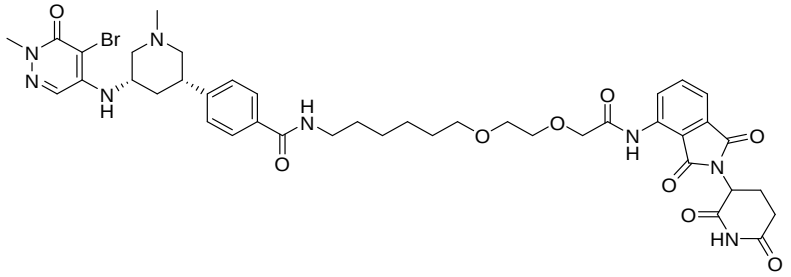
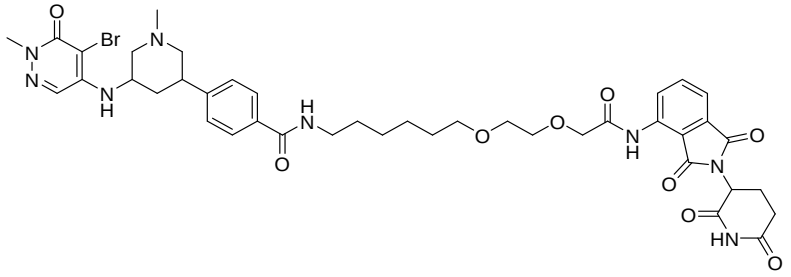
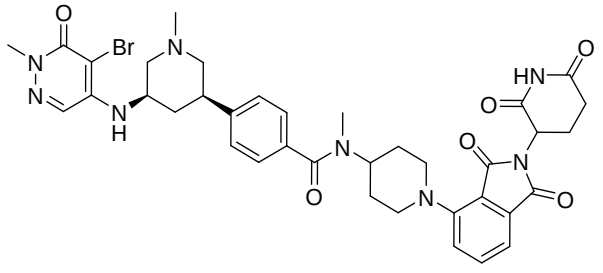
Núm. de compuesto	Estructura
2	
2a	
2b	
3	
3a	

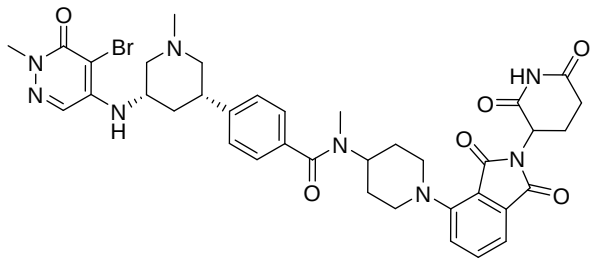
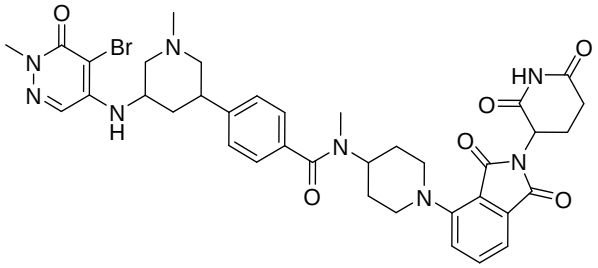
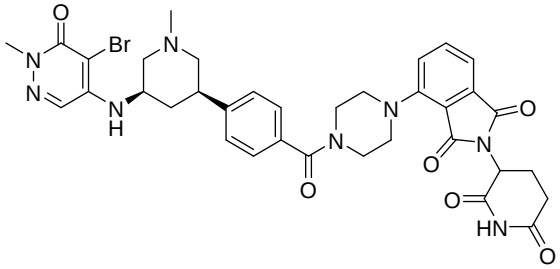
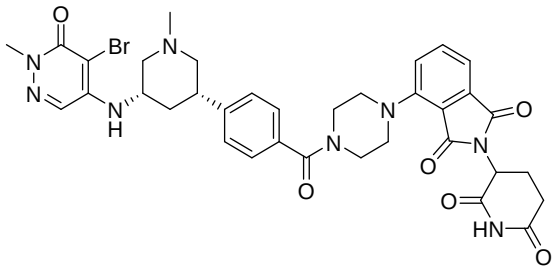
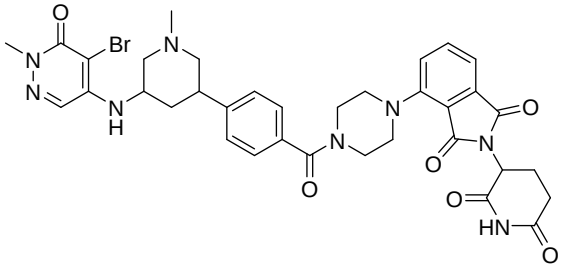
Núm. de compuesto	Estructura
3b	
4	
4a	
4b	
5	
5a	

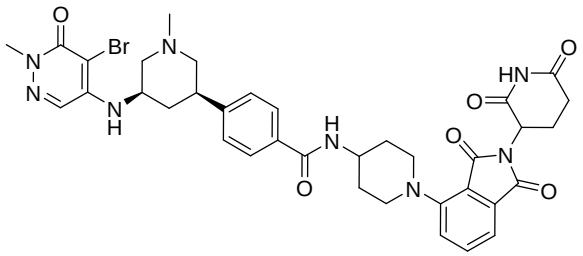
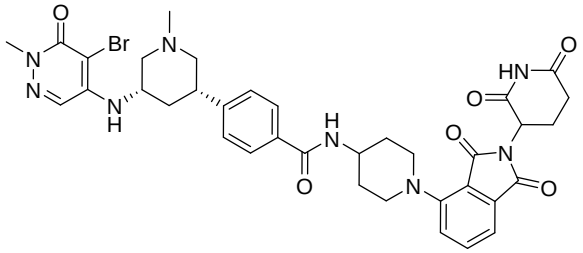
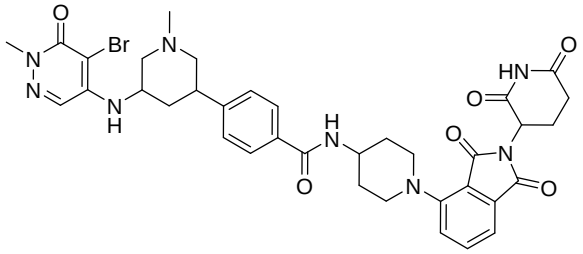
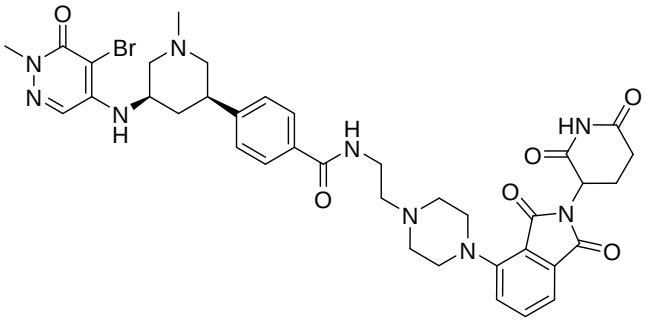
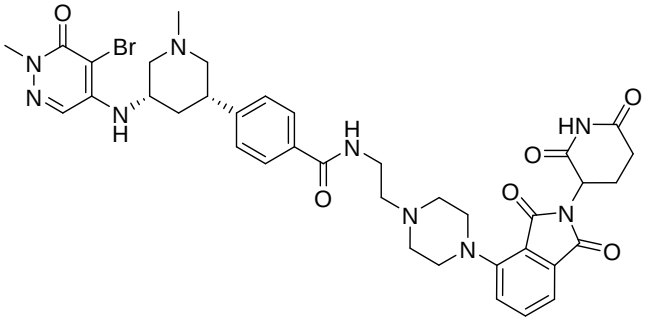
Núm. de compuesto	Estructura
5b	
6	
6a	
6b	
7	
7a	

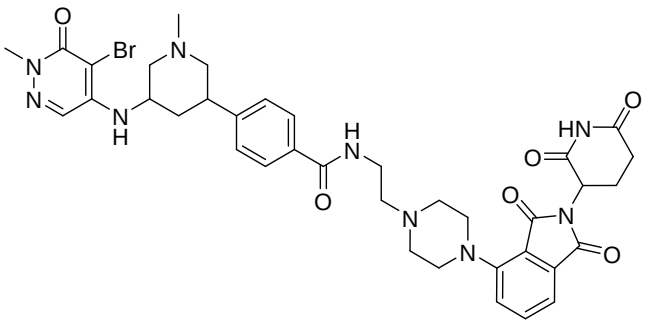
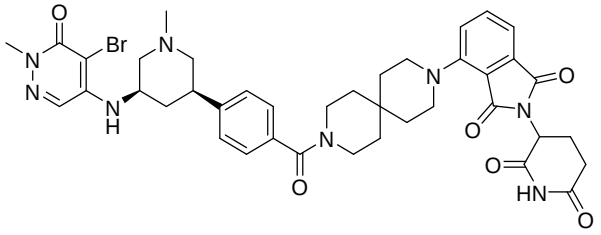
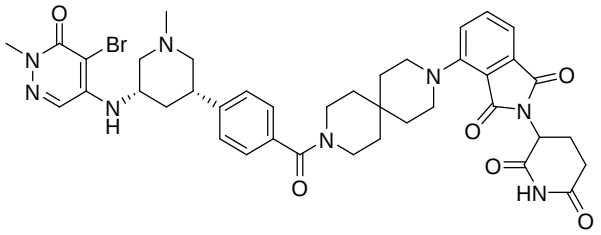
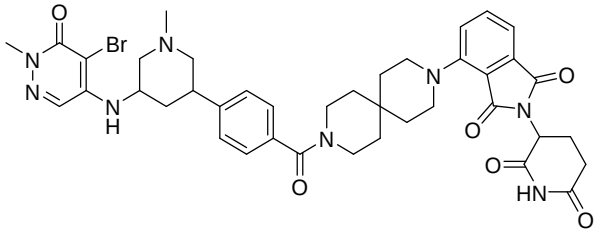
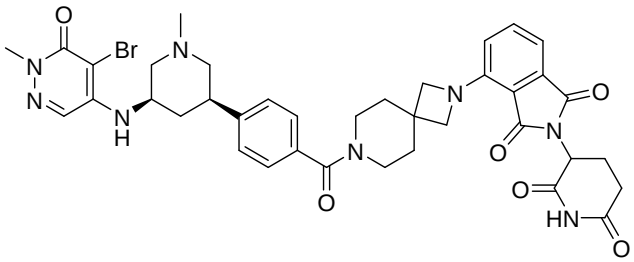
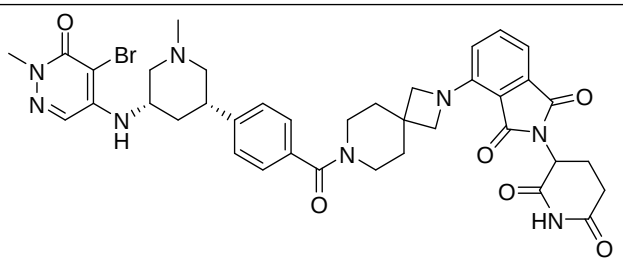
Núm. de compuesto	Estructura
7b	
8	
8a	
8b	
9	
9a	

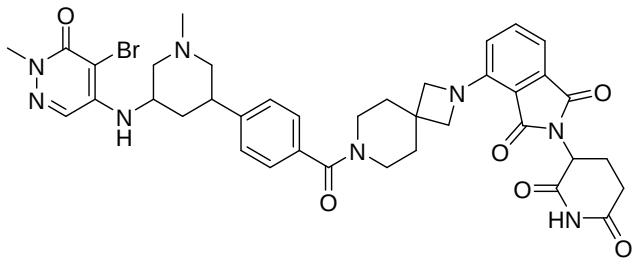
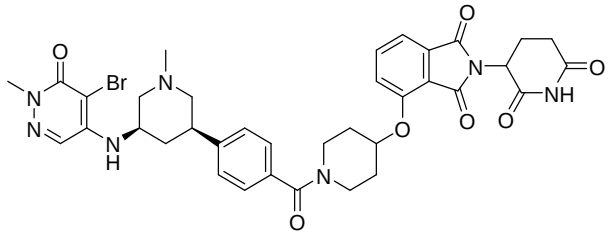
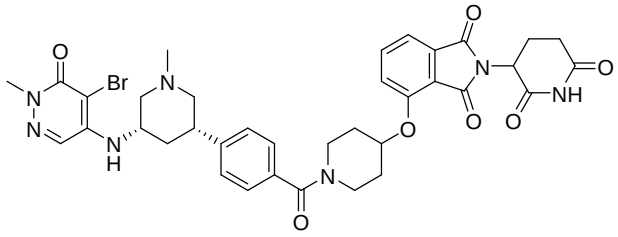
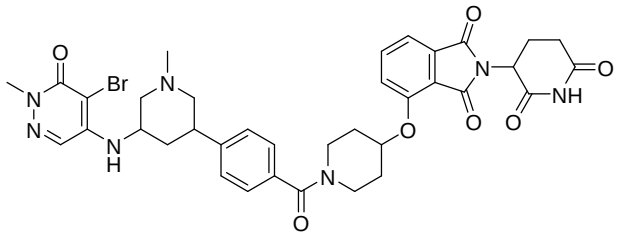
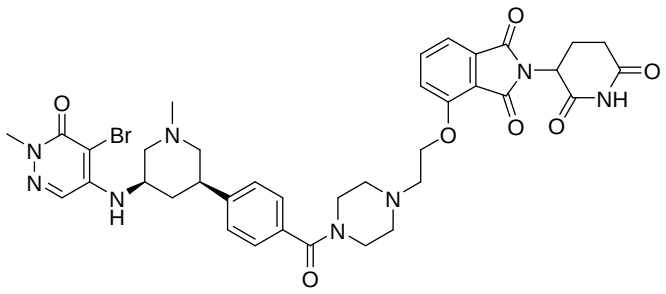
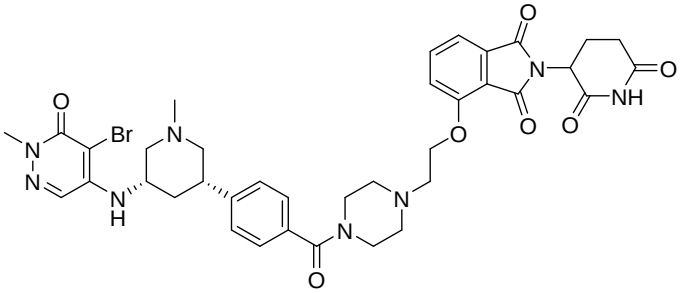
Núm. de compuesto	Estructura
9b	
10	
10a	
10b	
11	
11a	

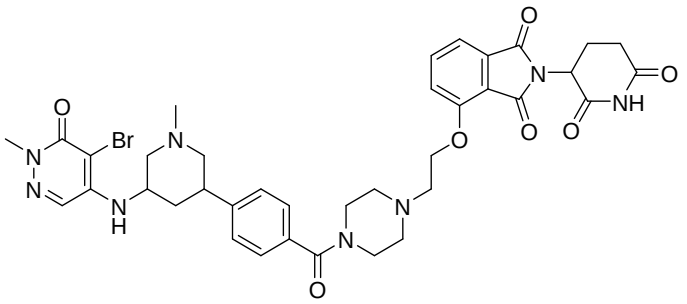
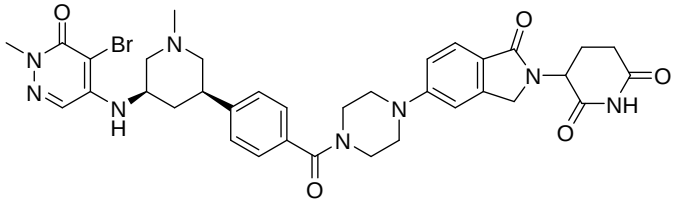
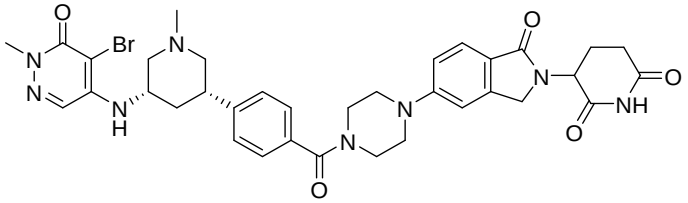
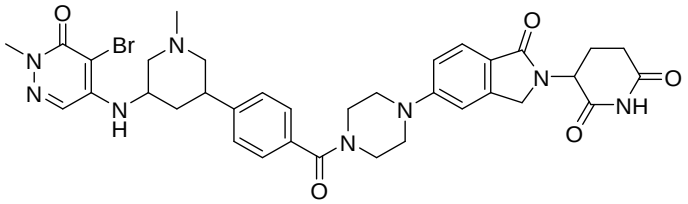
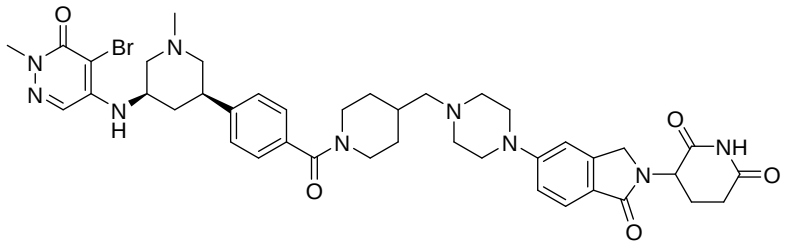
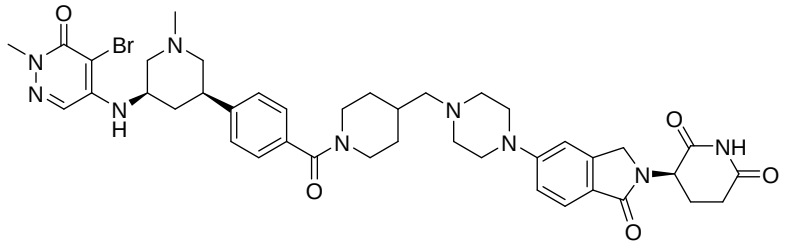
Núm. de compuesto	Estructura
11b	
12	
12a	
12b	
13	

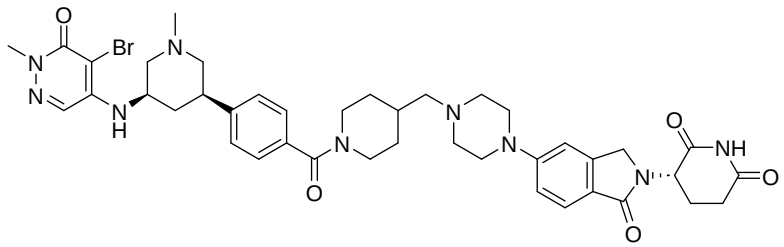
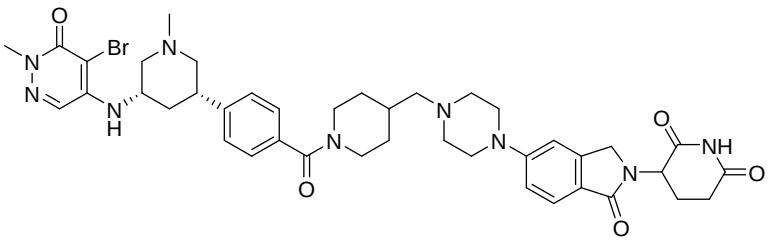
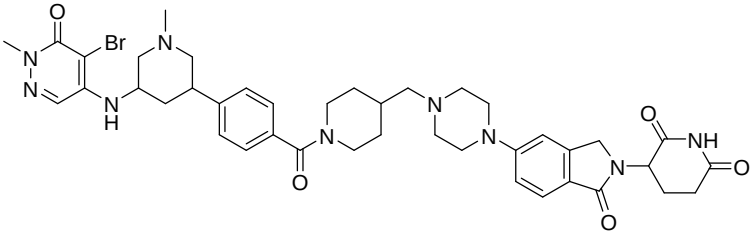
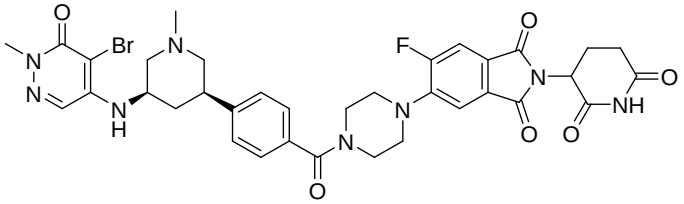
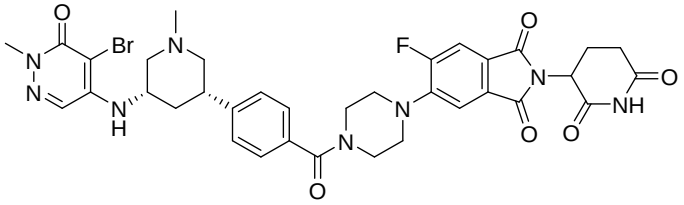
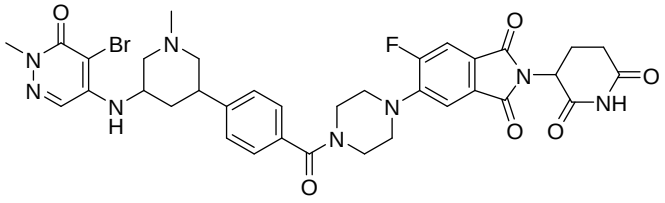
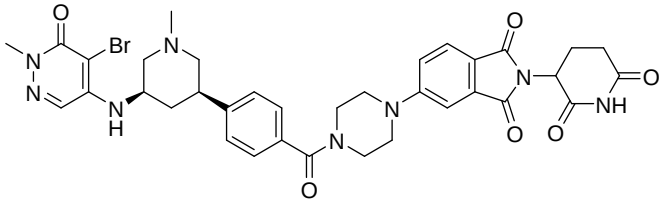
Núm. de compuesto	Estructura
13a	
13b	
14	
14a	
14b	

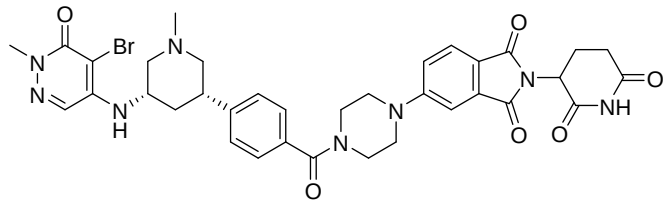
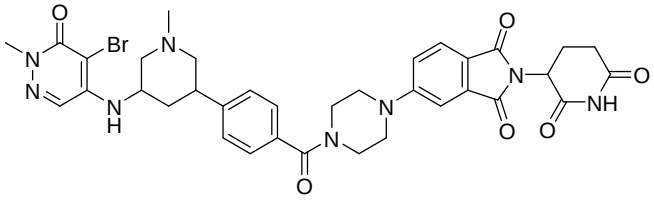
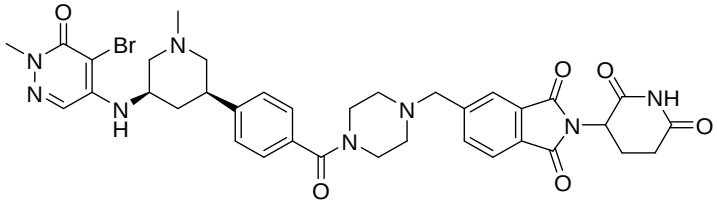
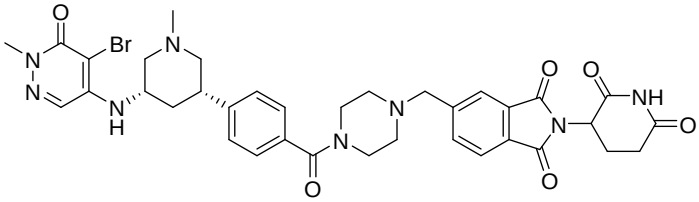
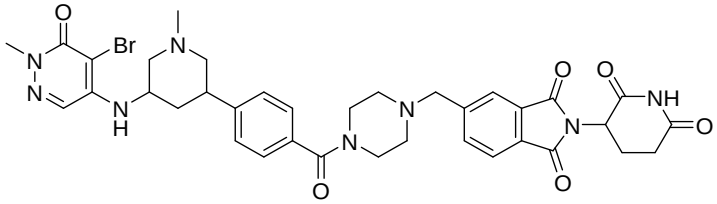
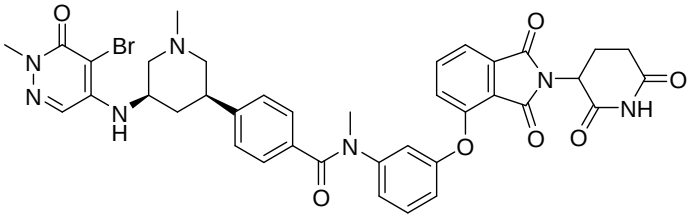
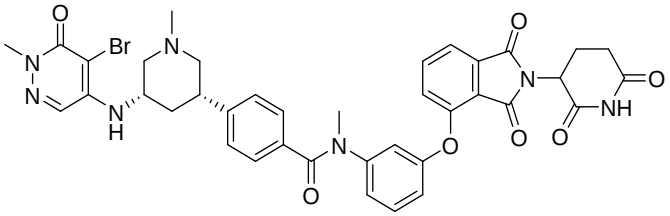
Núm. de compuesto	Estructura
15	
15a	
15b	
16	
16a	

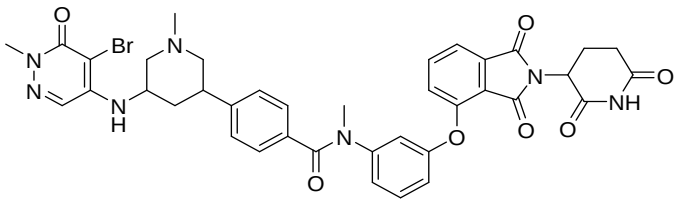
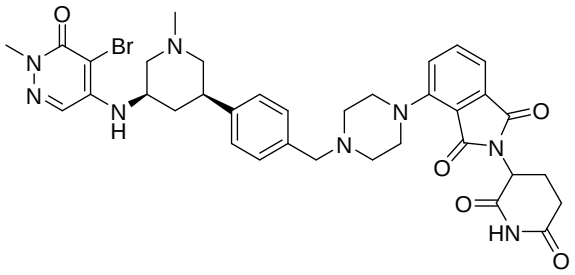
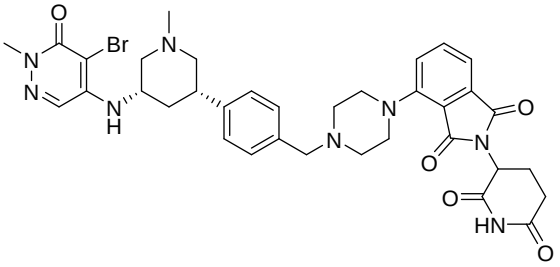
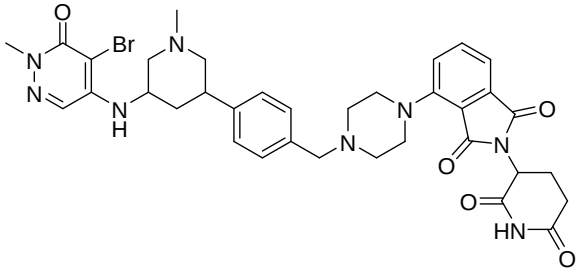
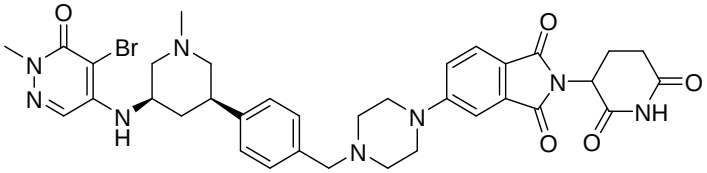
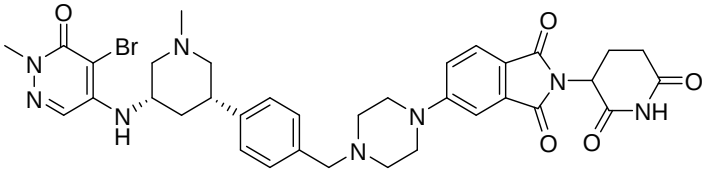
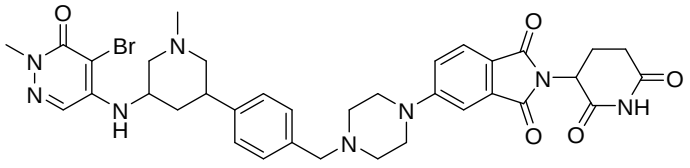
Núm. de compuesto	Estructura
16b	
17	
17a	
17b	
18	
18a	

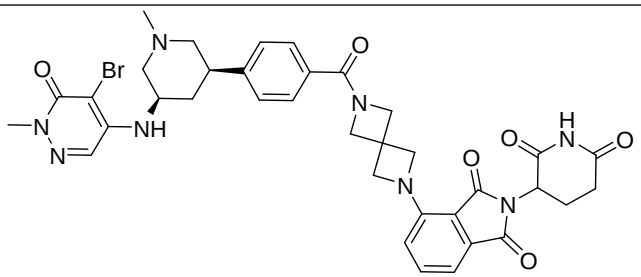
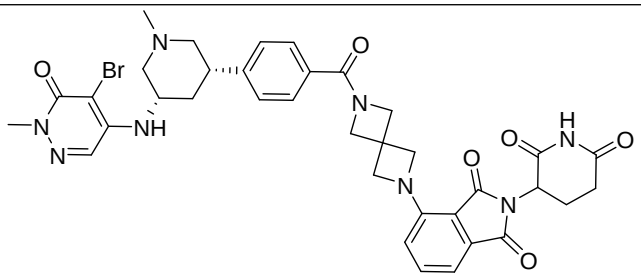
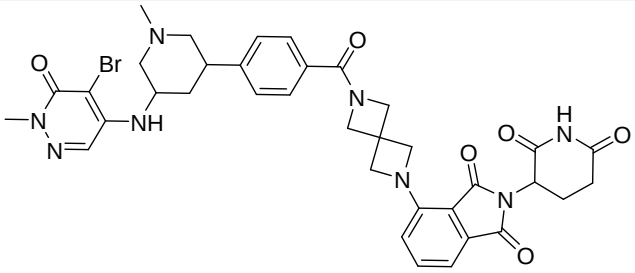
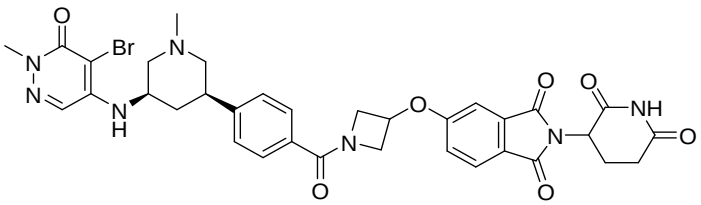
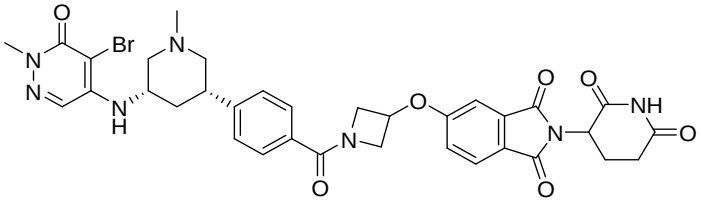
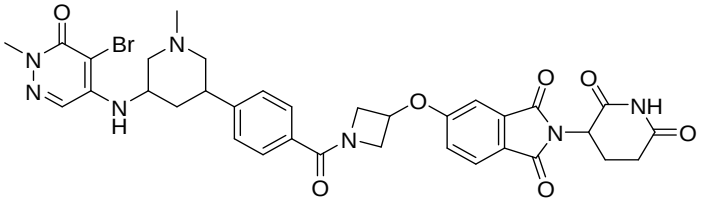
Núm. de compuesto	Estructura
18b	
19	
19a	
19b	
20	
20a	

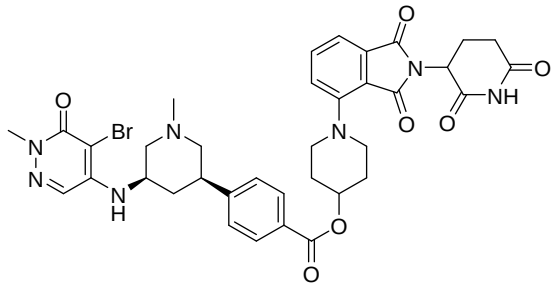
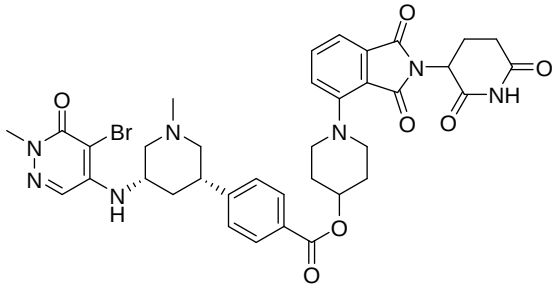
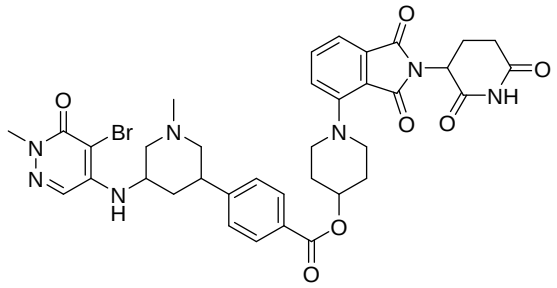
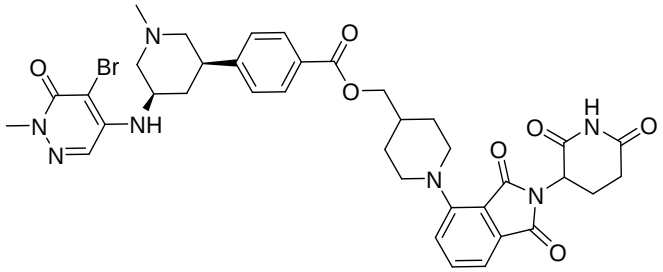
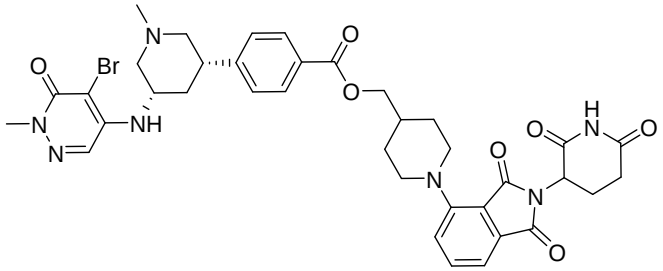
Núm. de compuesto	Estructura
20b	
21	
21a	
21b	
22	
22-1	

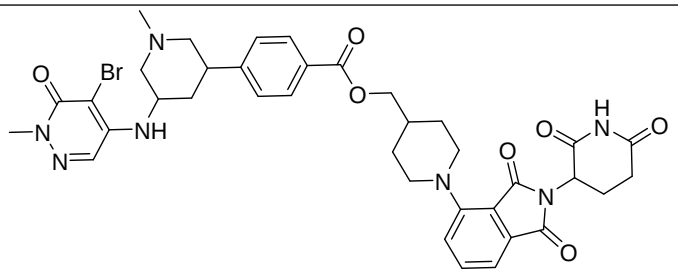
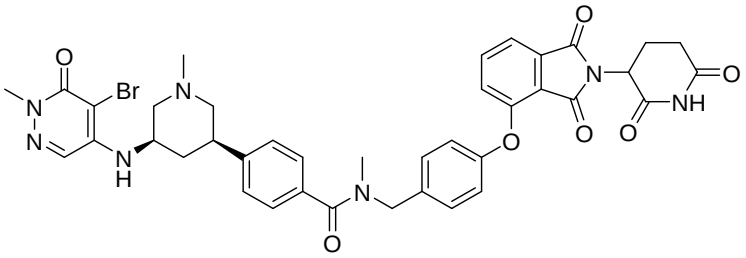
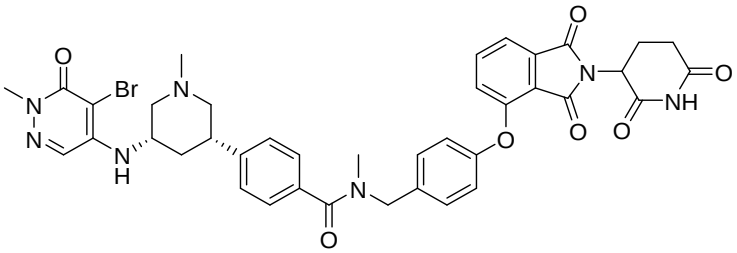
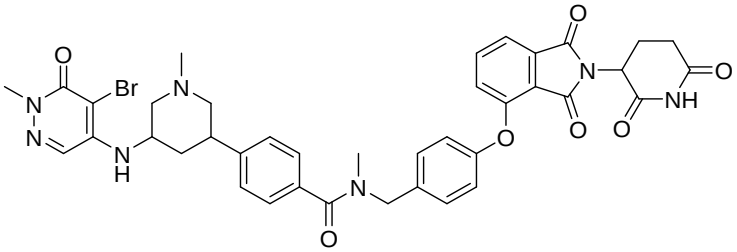
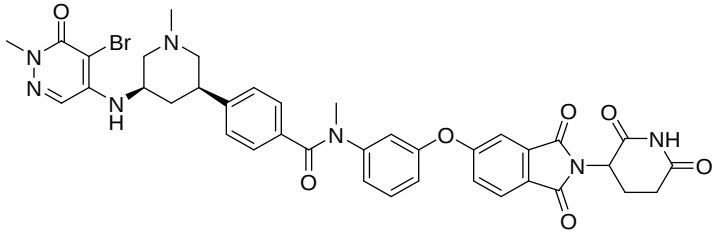
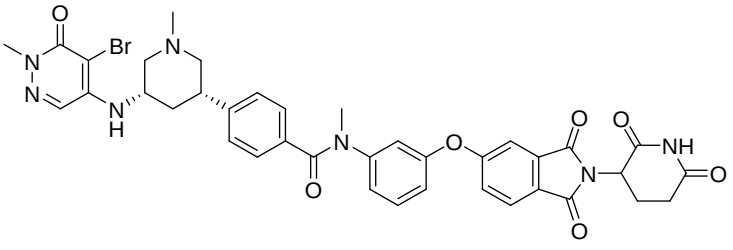
Núm. de compuesto	Estructura
22-2	
22a	
22b	
23	
23a	
23b	
24	

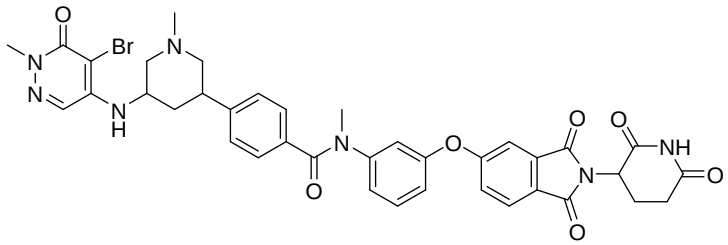
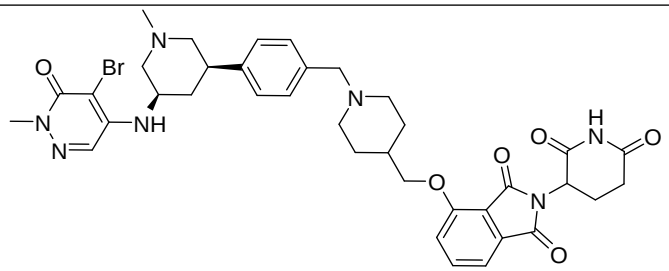
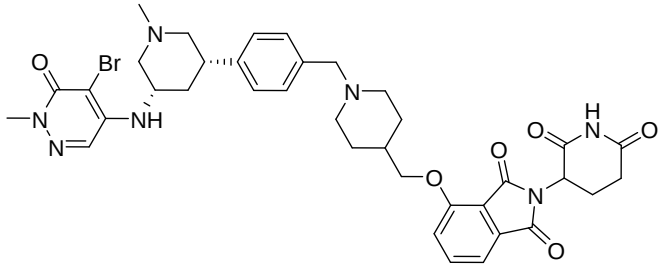
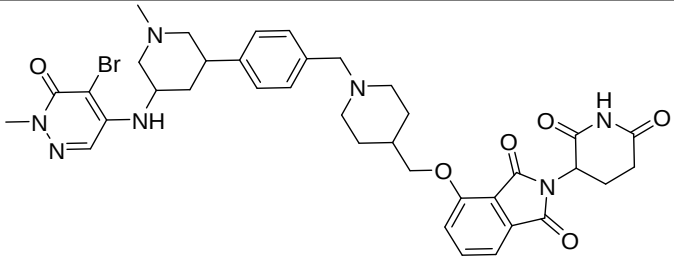
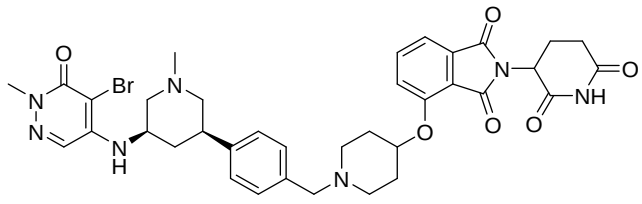
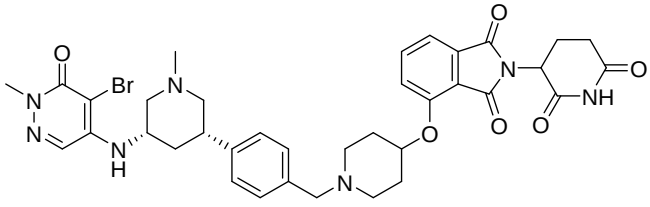
Núm. de compuesto	Estructura
24a	
24b	
25	
25a	
25b	
26	
26a	

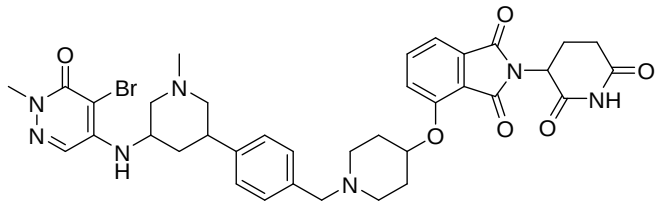
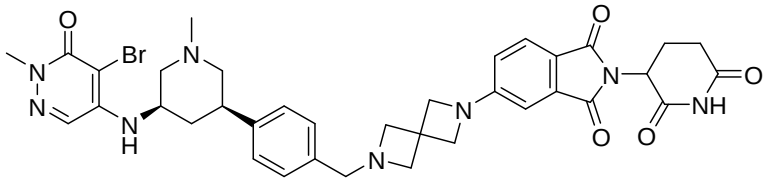
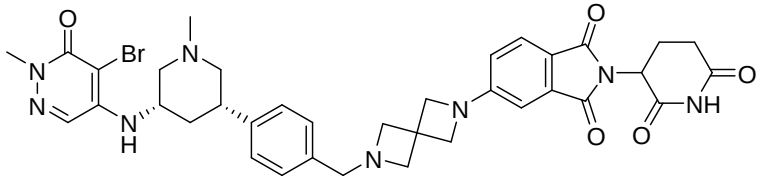
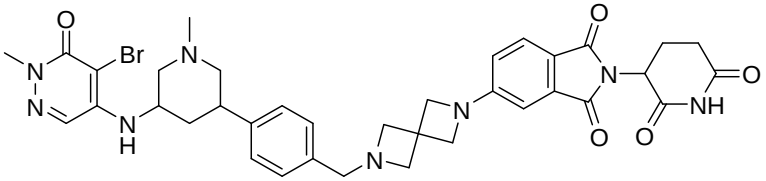
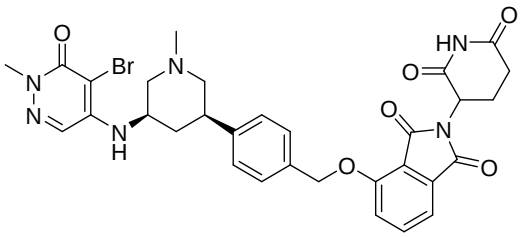
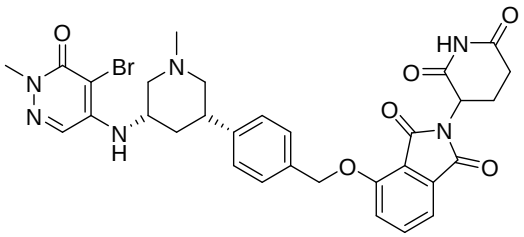
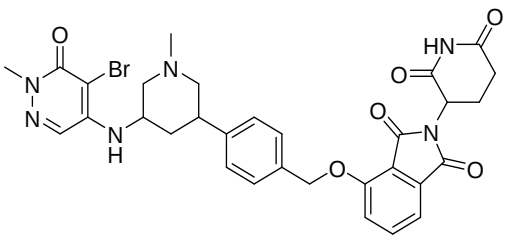
Núm. de compuesto	Estructura
26b	
27	
27a	
27b	
28	
28a	
28b	

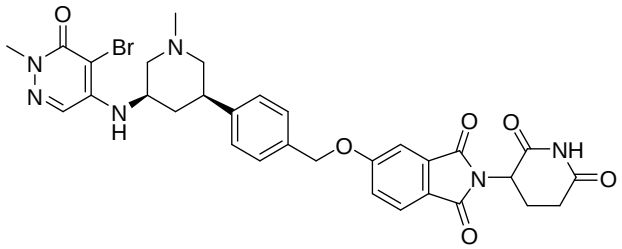
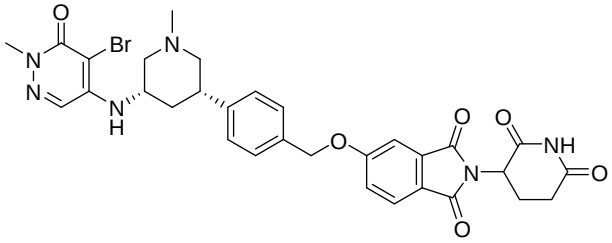
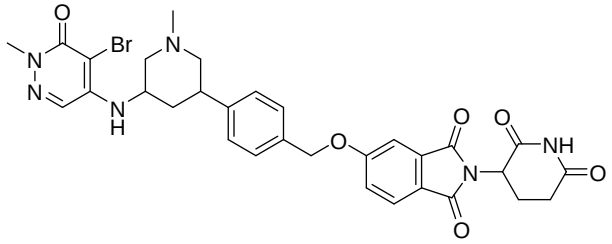
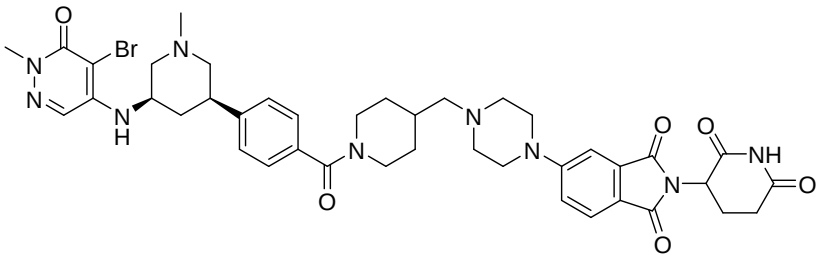
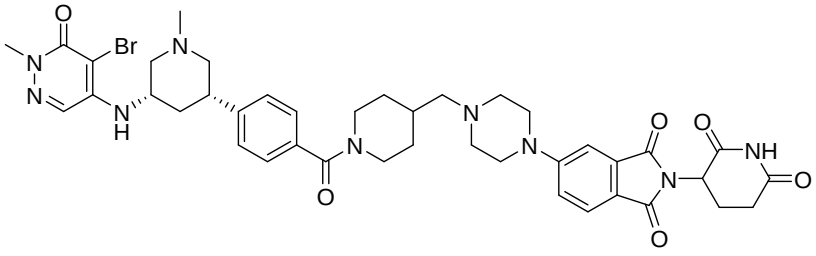
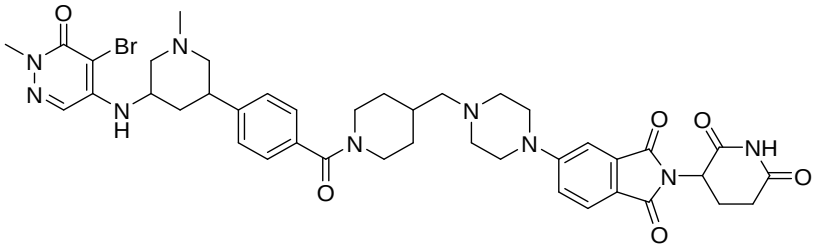
Núm. de compuesto	Estructura
29	
29a	
29b	
30	
30a	
30b	

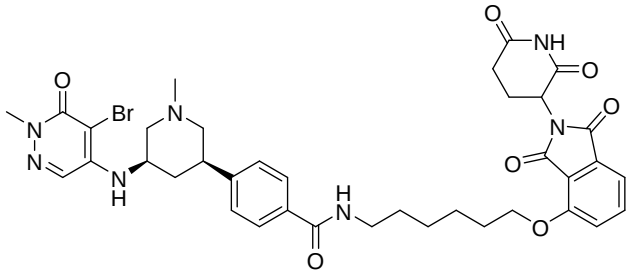
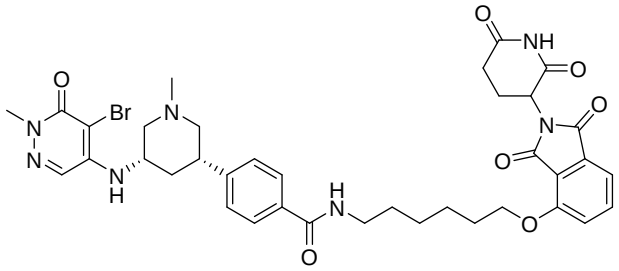
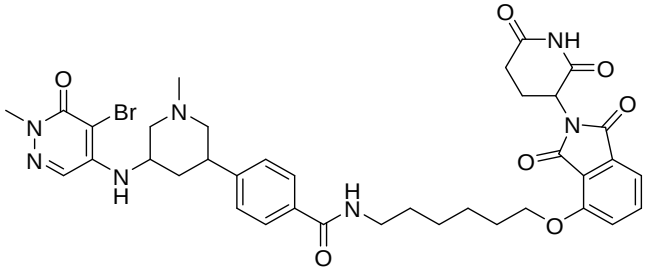
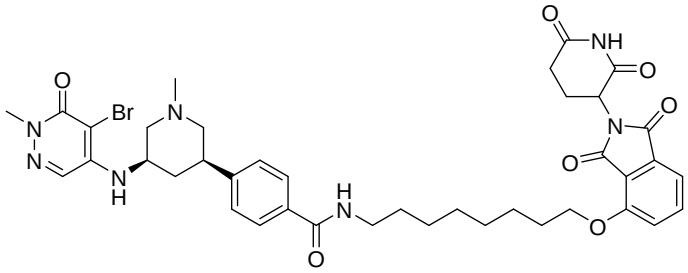
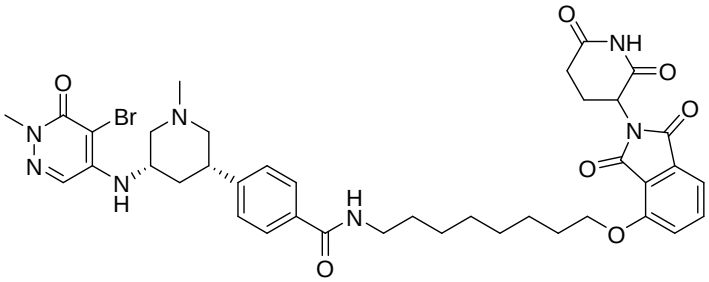
Núm. de compuesto	Estructura
31	
31a	
31b	
32	
32a	

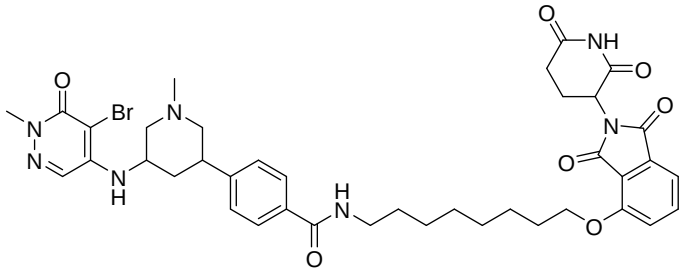
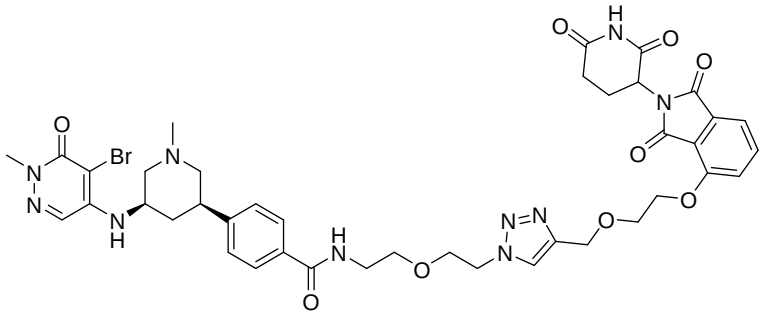
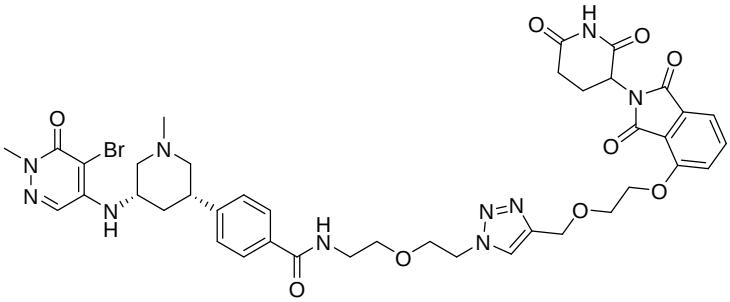
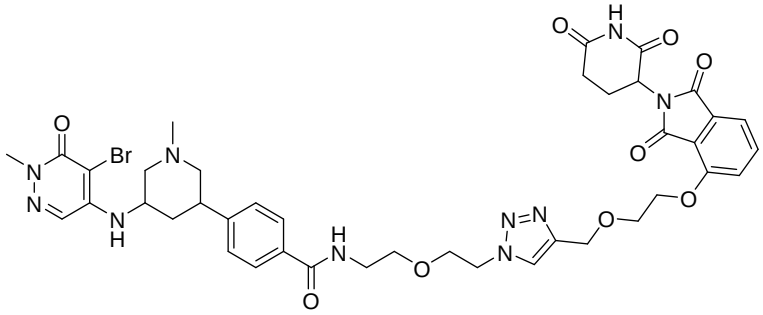
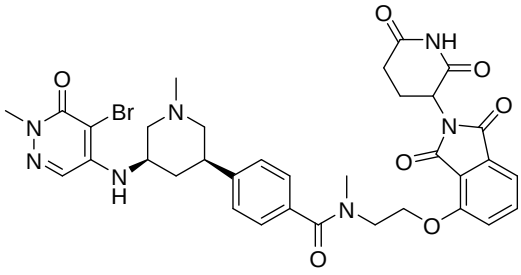
Núm. de compuesto	Estructura
32b	
33	
33a	
33b	
34	
34a	

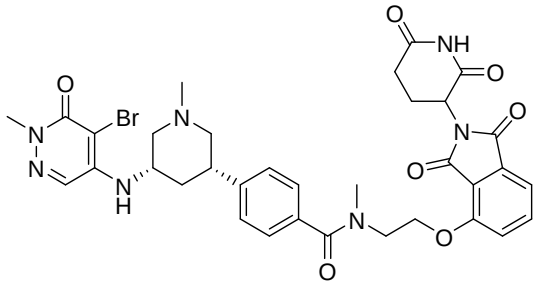
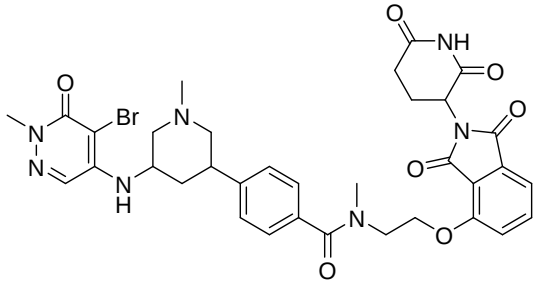
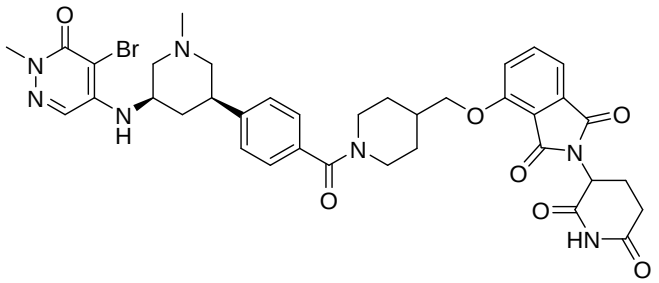
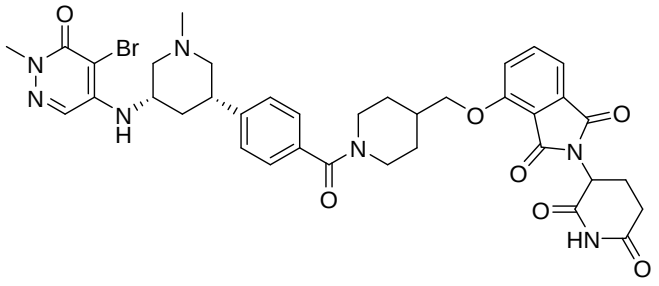
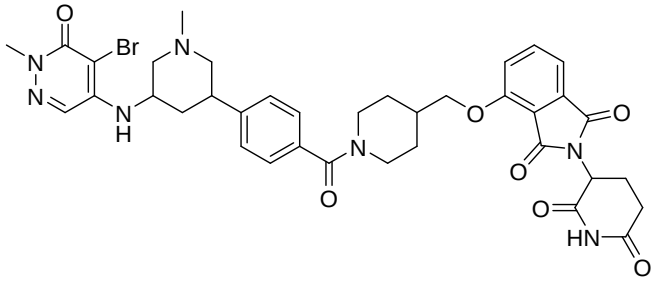
Núm. de compuesto	Estructura
34b	
35	
35a	
35b	
36	
36a	

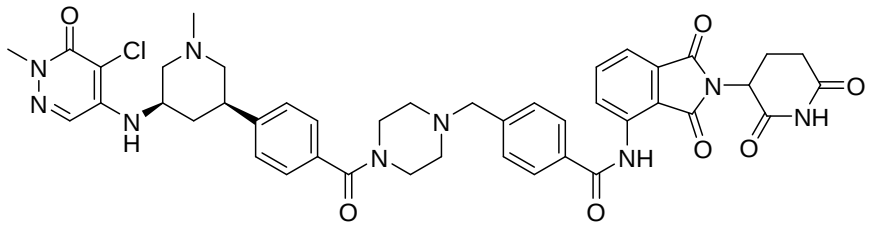
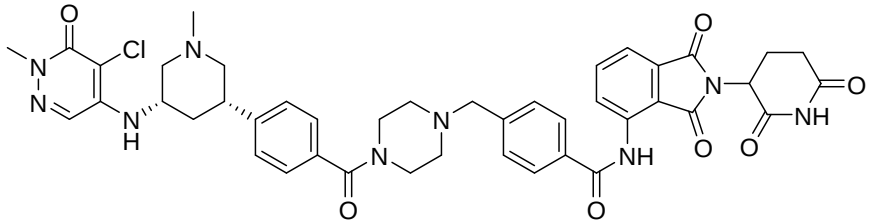
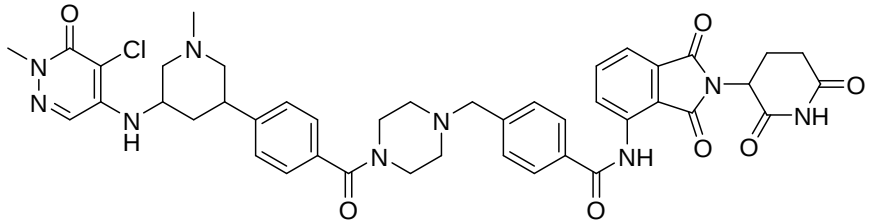
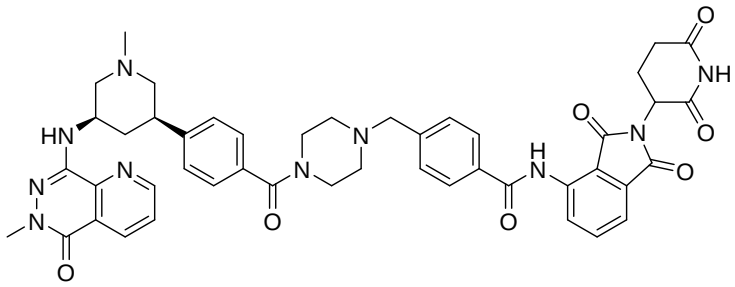
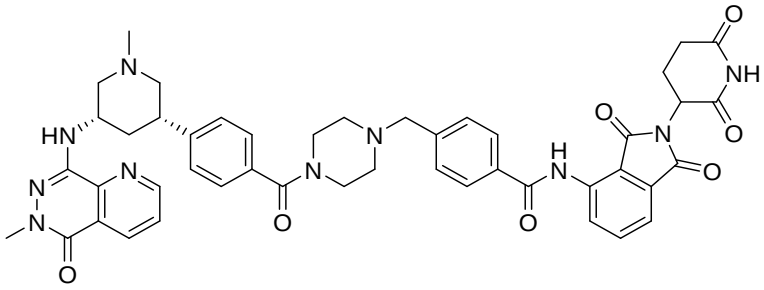
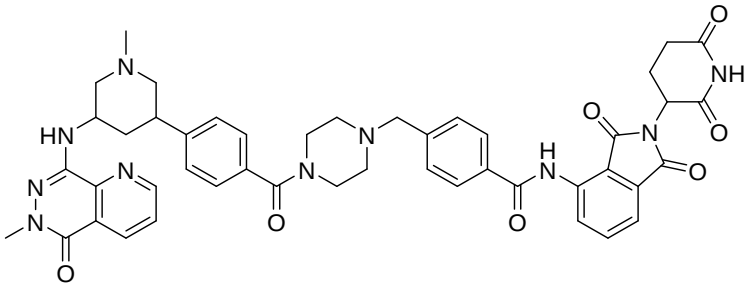
Núm. de compuesto	Estructura
36b	
37	
37a	
37b	
38	
38a	
38b	

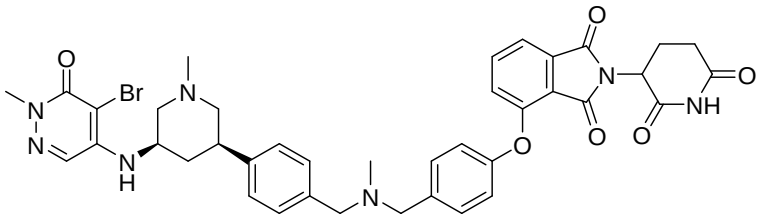
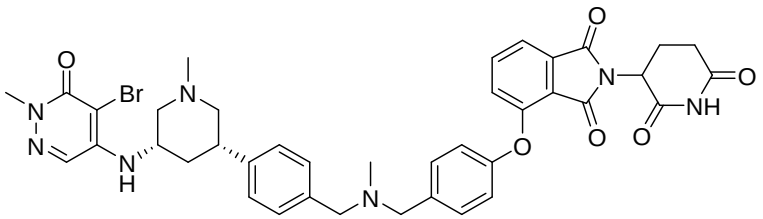
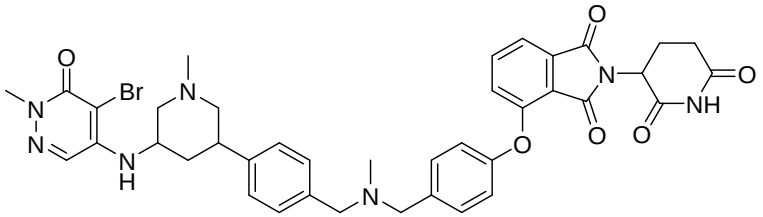
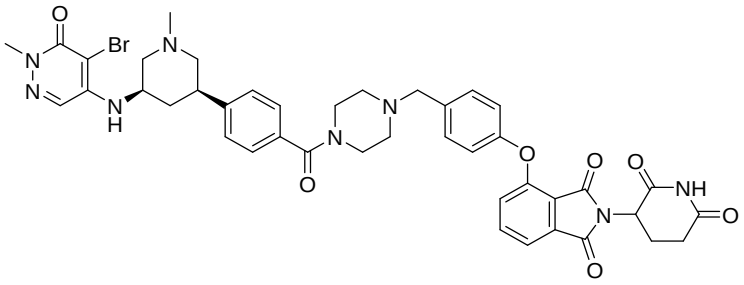
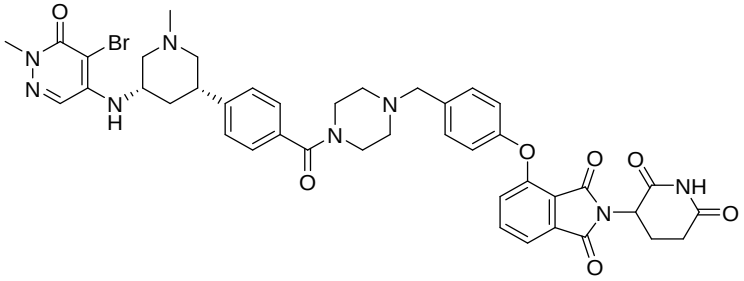
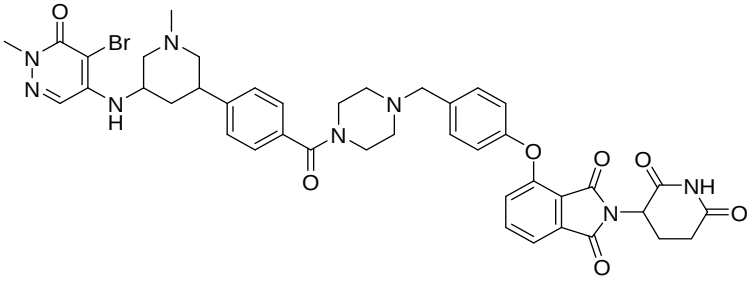
Núm. de compuesto	Estructura
39	
39a	
39b	
40	
40a	
40b	

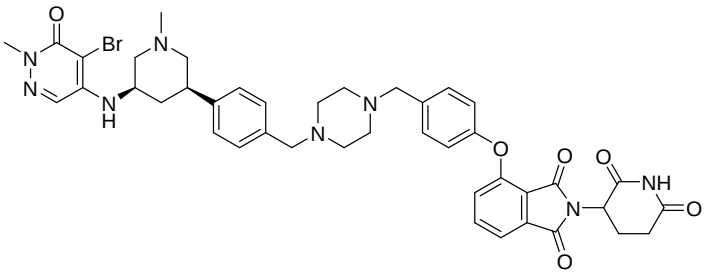
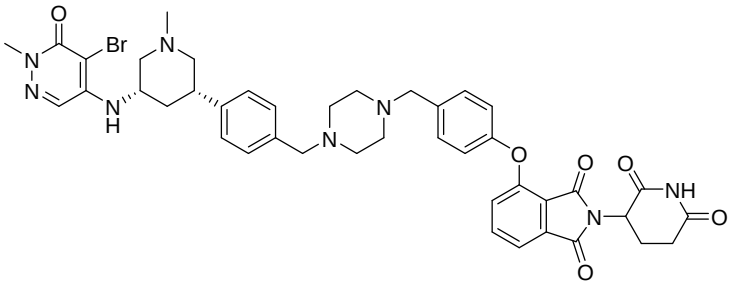
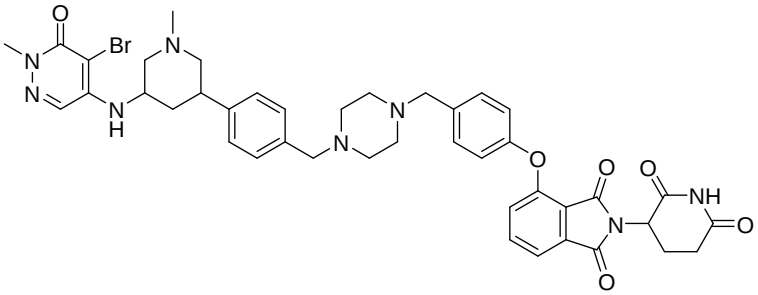
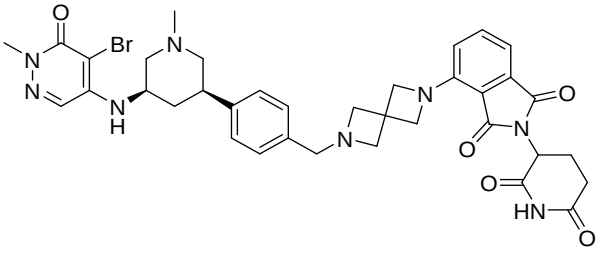
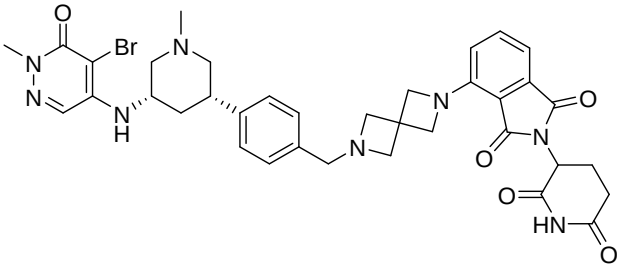
Núm. de compuesto	Estructura
41	
41a	
41b	
42	
42a	

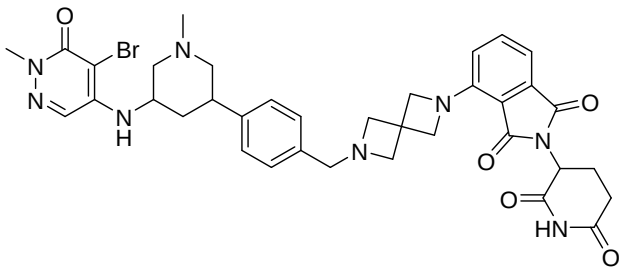
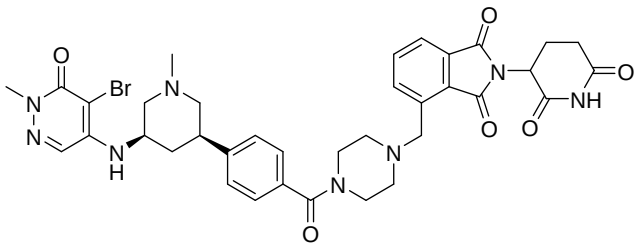
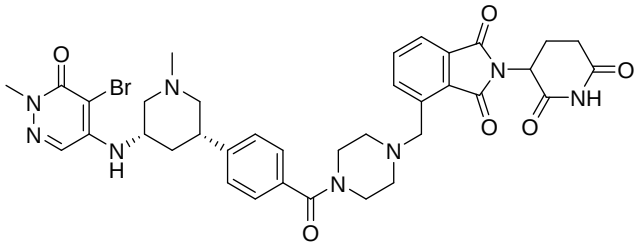
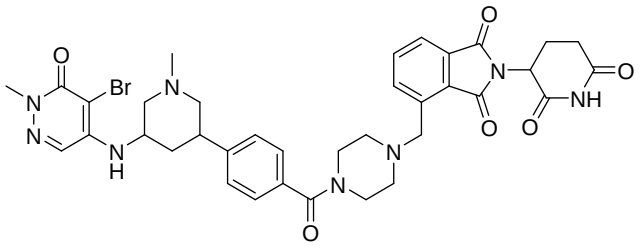
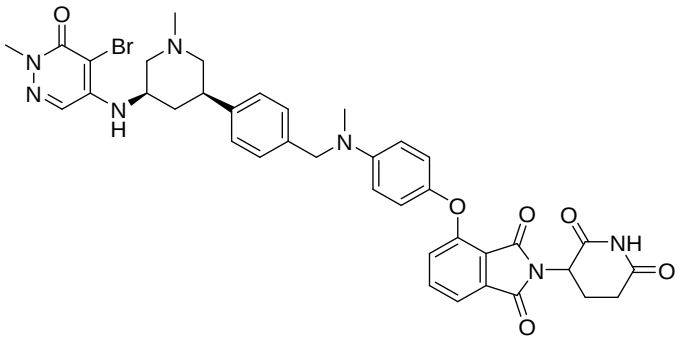
Núm. de compuesto	Estructura
42b	
43	
43a	
43b	
44	

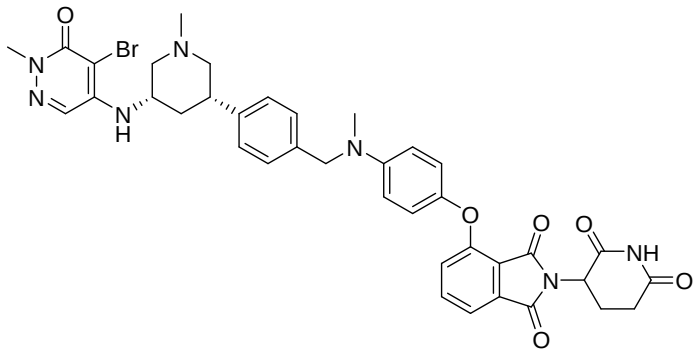
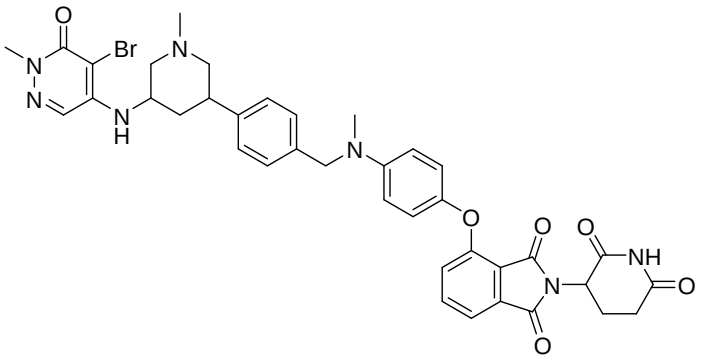
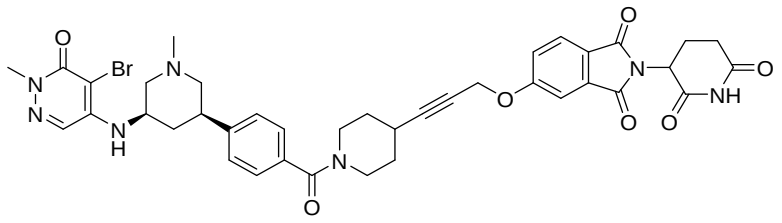
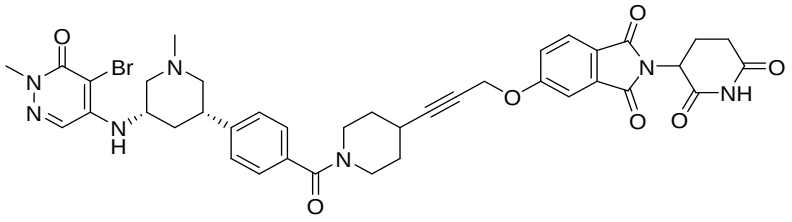
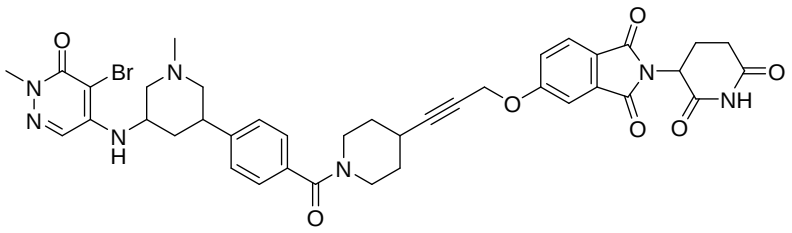
Núm. de compuesto	Estructura
44a	
44b	
45	
45a	
45b	

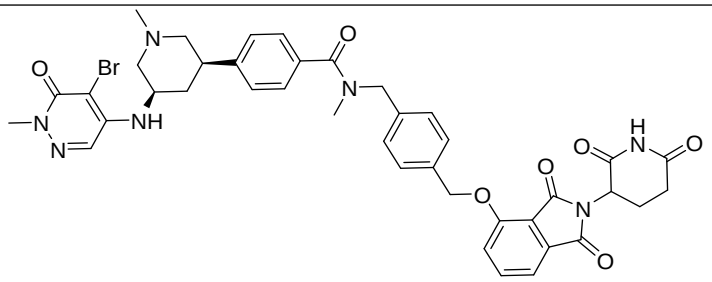
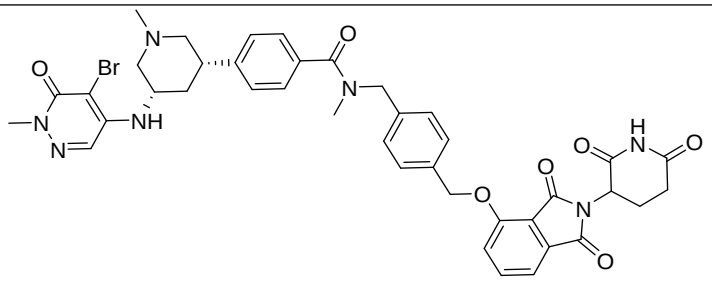
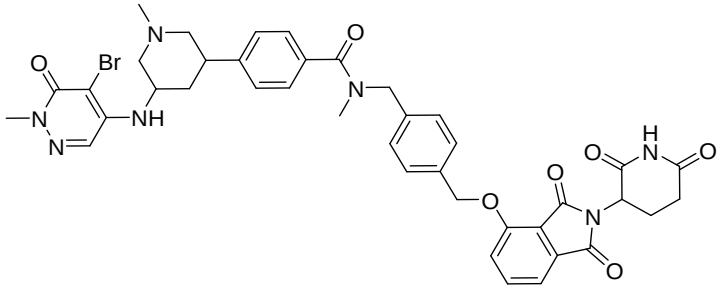
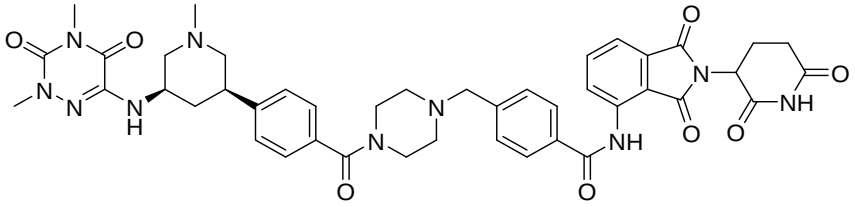
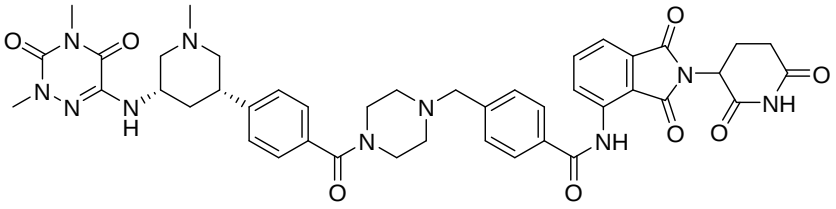
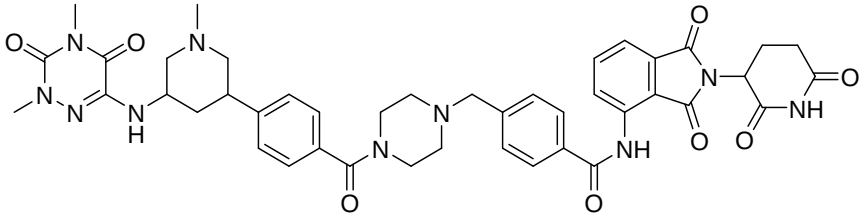
Núm. de compuesto	Estructura
46	
46a	
46b	
47	
47a	
47b	

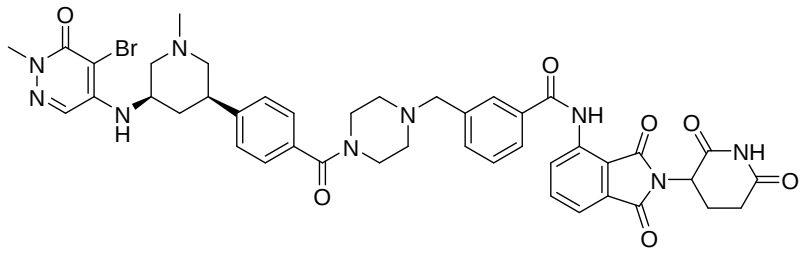
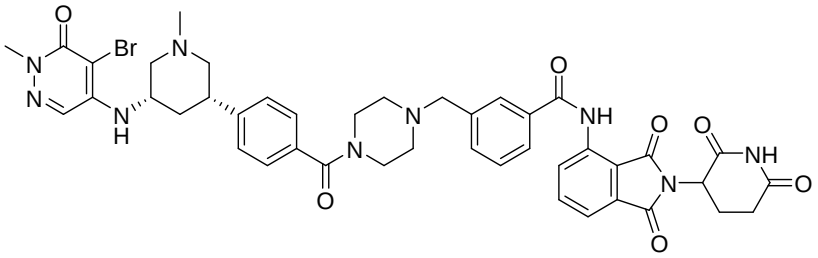
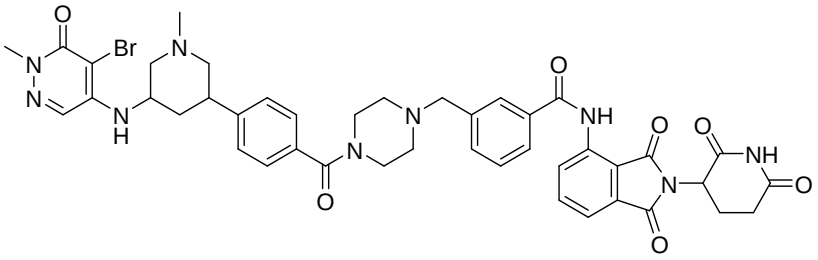
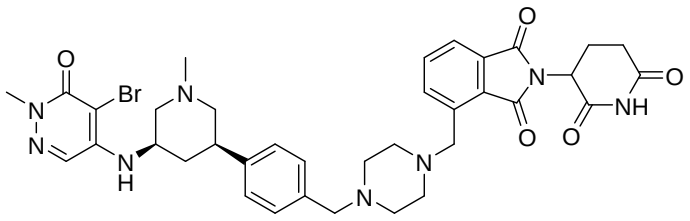
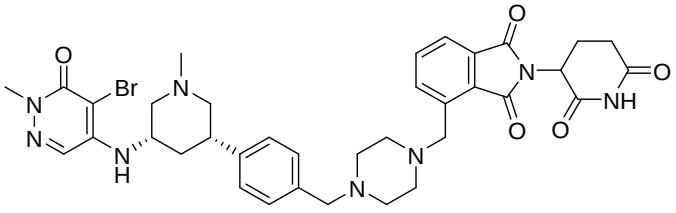
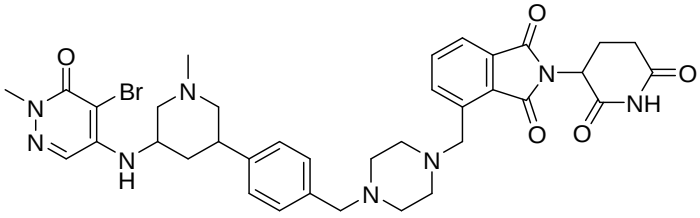
Núm. de compuesto	Estructura
48	
48a	
48b	
49	
49a	
49b	

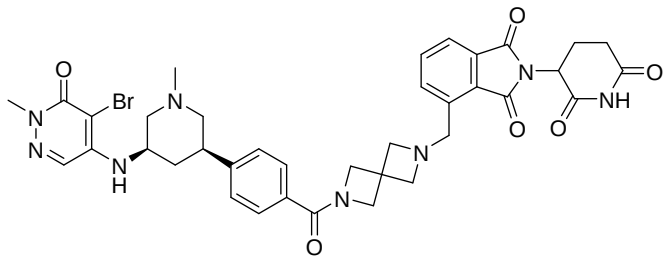
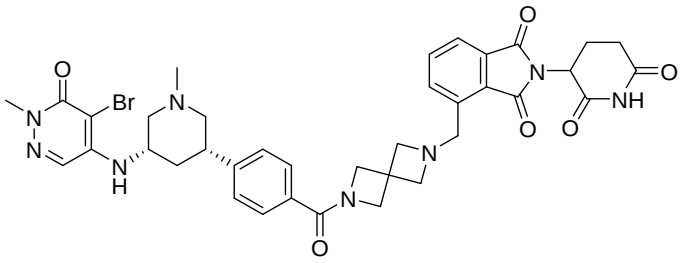
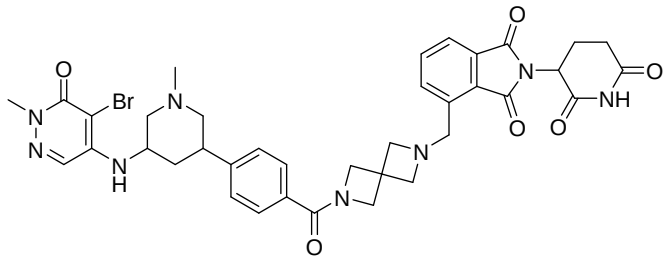
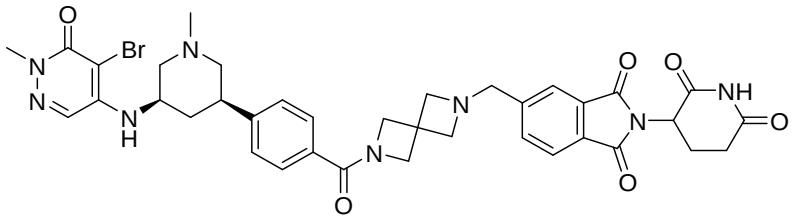
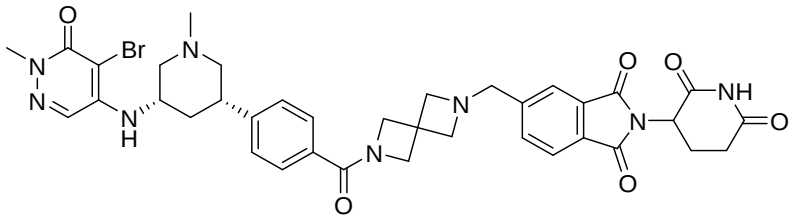
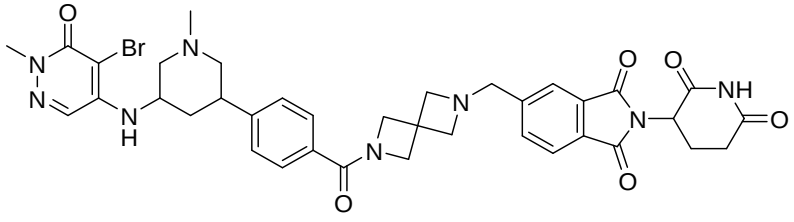
Núm. de compuesto	Estructura
50	
50a	
50b	
51	
51a	

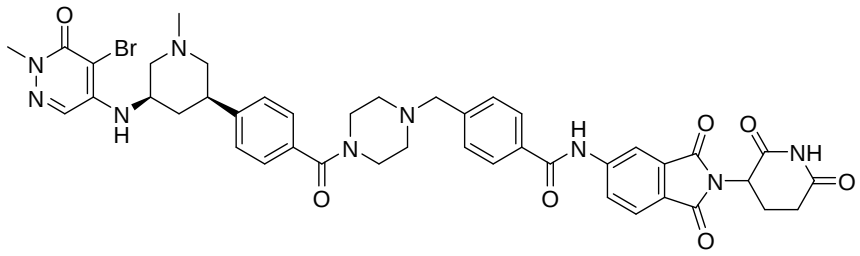
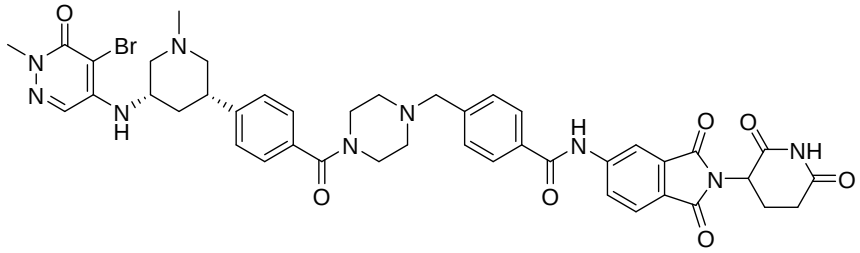
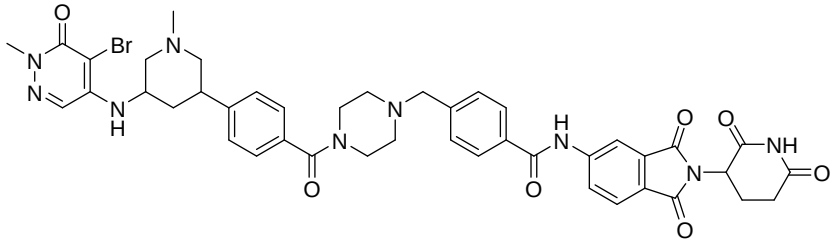
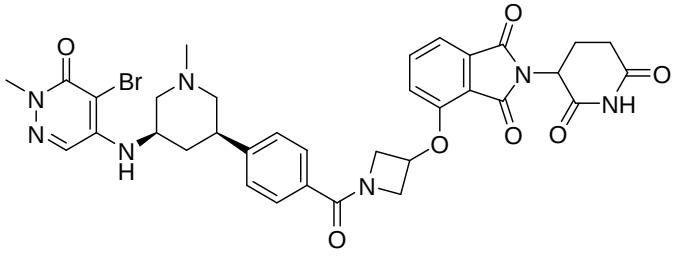
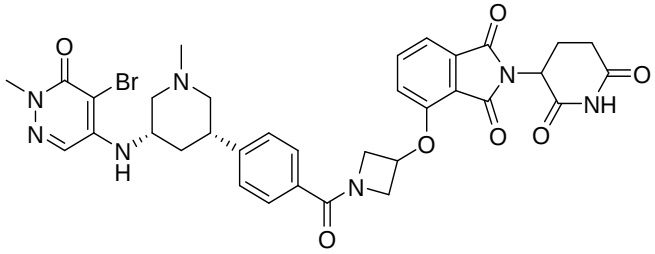
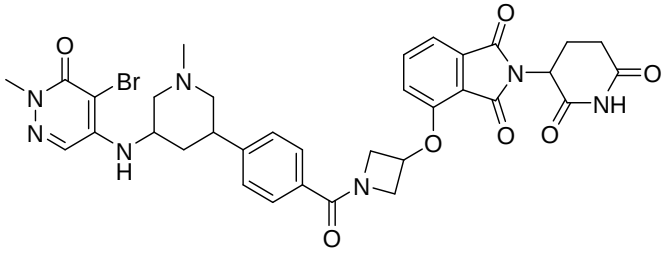
Núm. de compuesto	Estructura
51b	
52	
52a	
52b	
53	

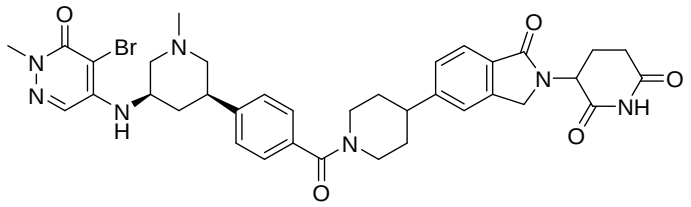
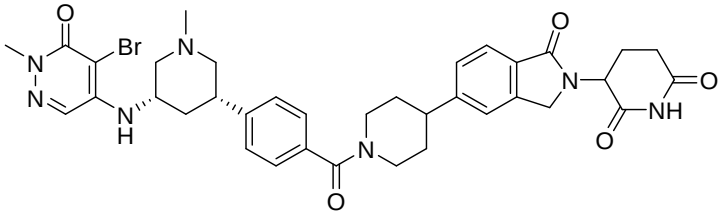
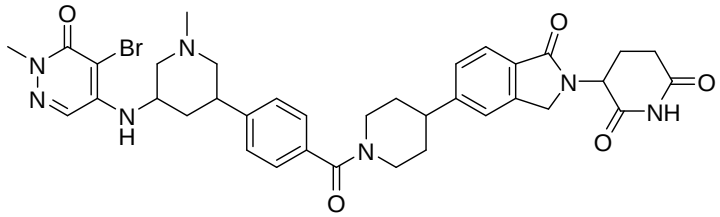
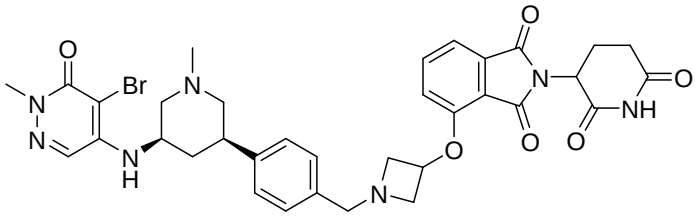
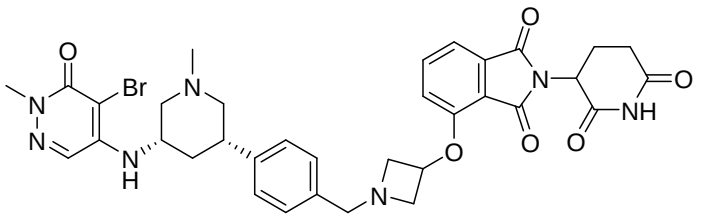
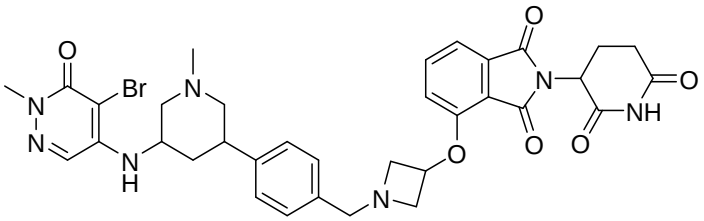
Núm. de compuesto	Estructura
53a	
53b	
54	
54a	
54b	

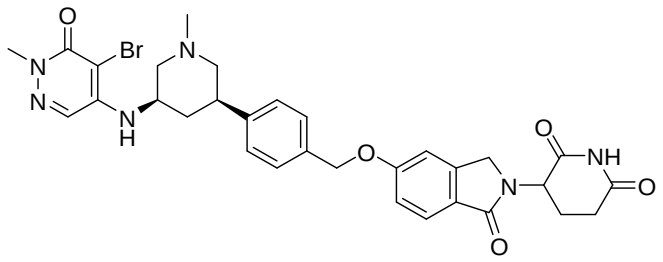
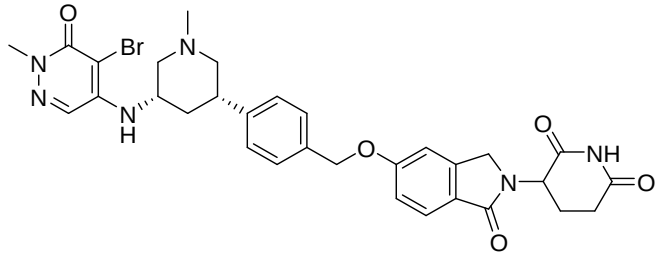
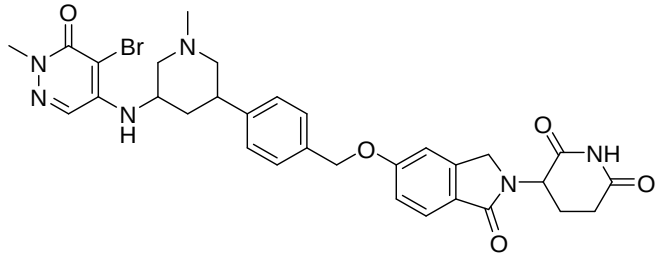
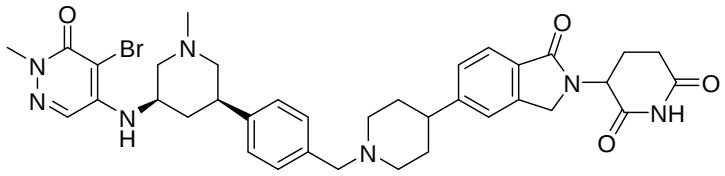
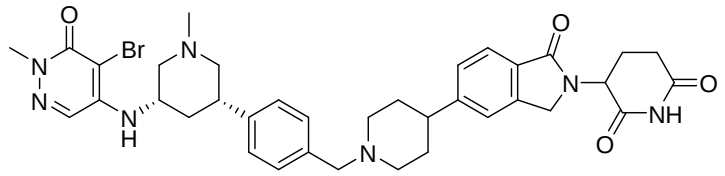
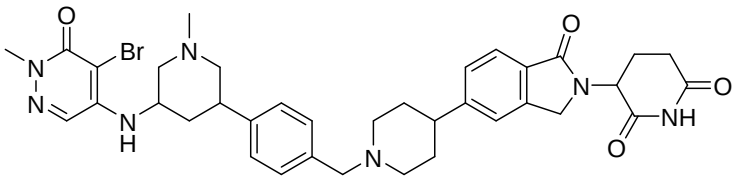
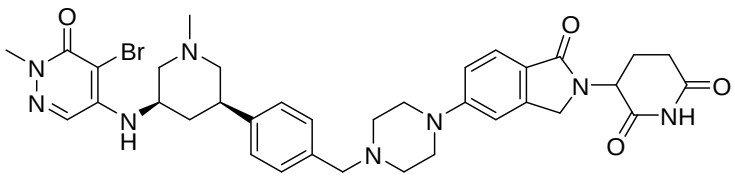
Núm. de compuesto	Estructura
55	
55a	
55b	
56	
56a	
56b	

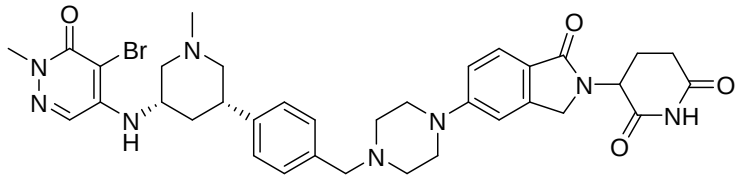
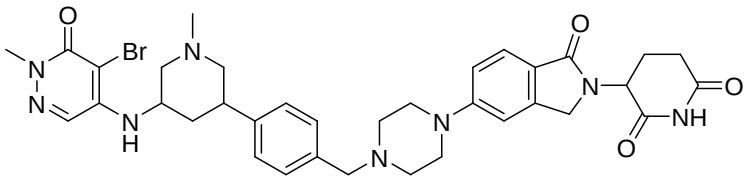
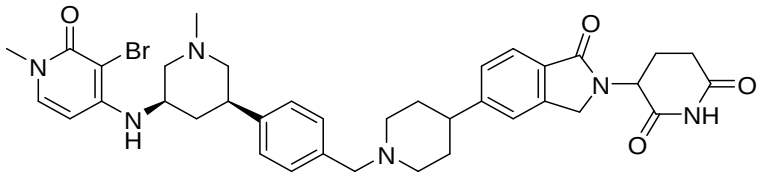
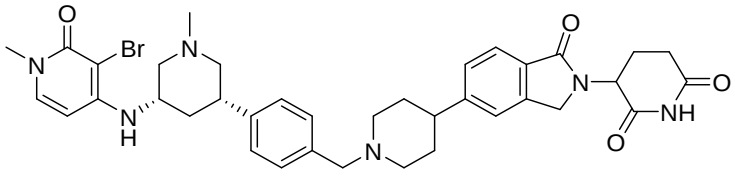
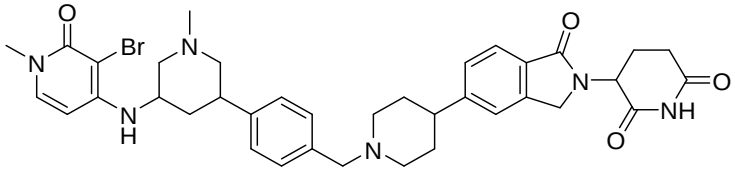
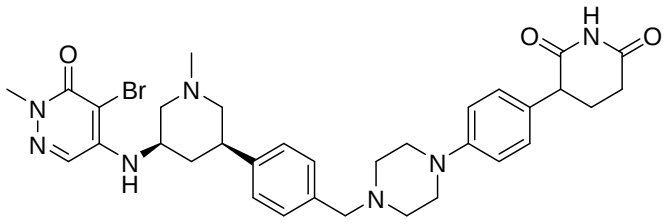
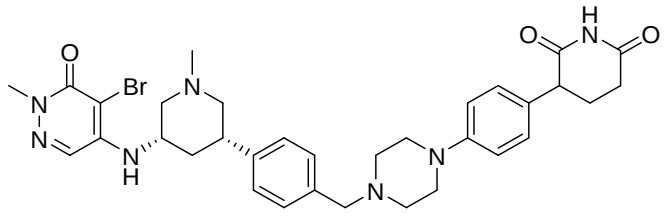
Núm. de compuesto	Estructura
57	
57a	
57b	
58	
58a	
58b	

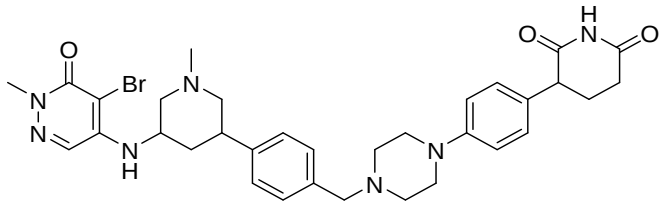
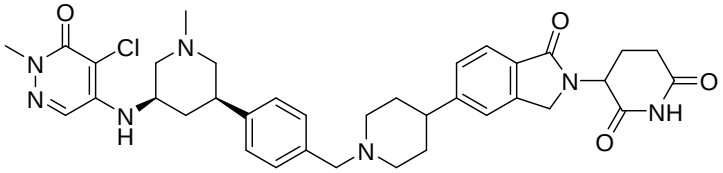
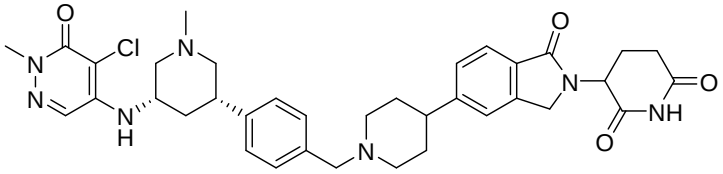
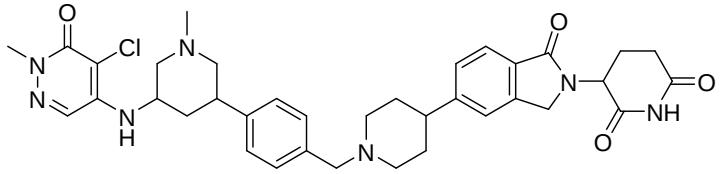
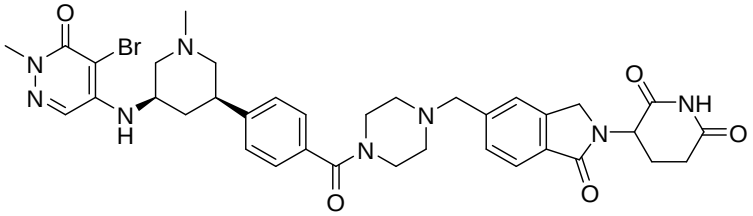
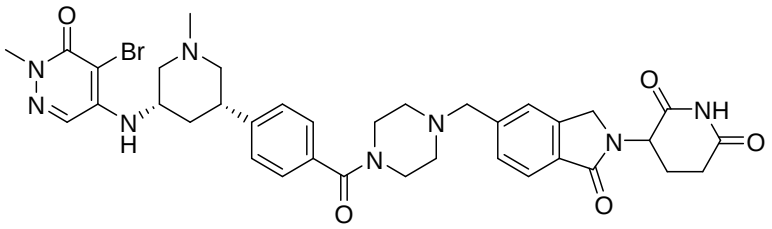
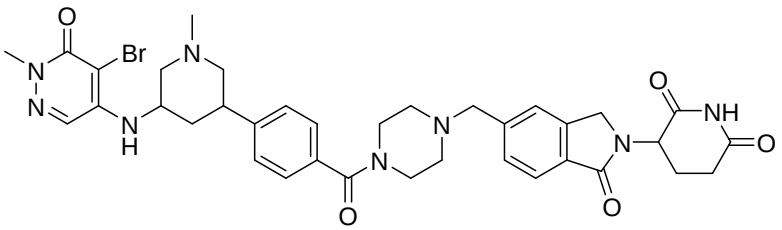
Núm. de compuesto	Estructura
59	
59a	
59b	
60	
60a	
60b	

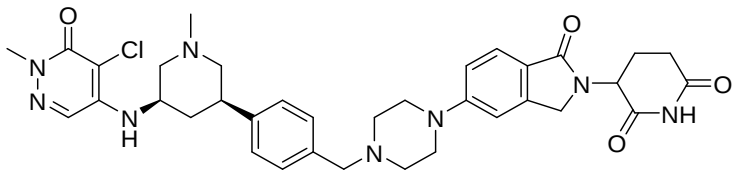
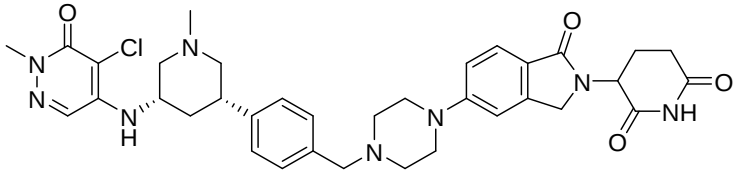
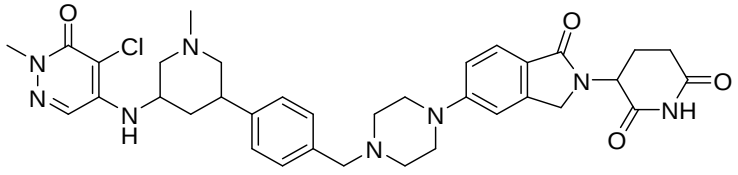
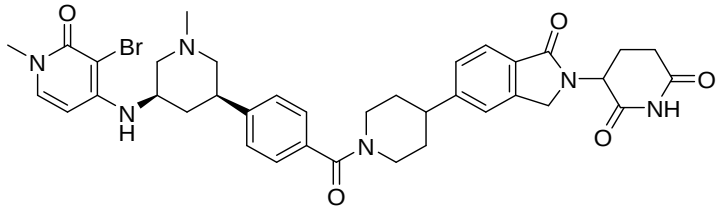
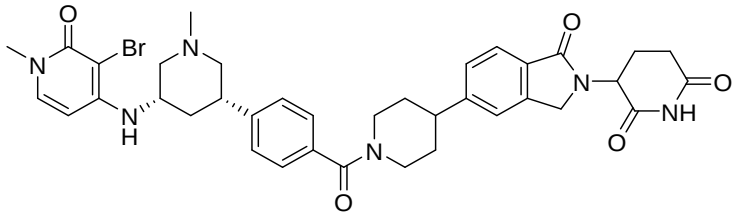
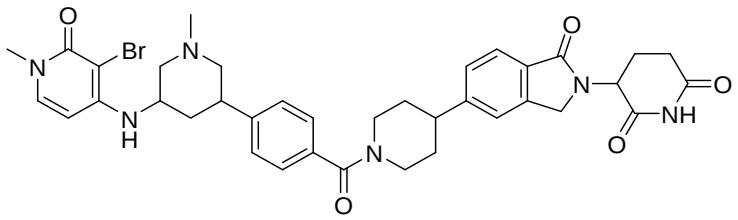
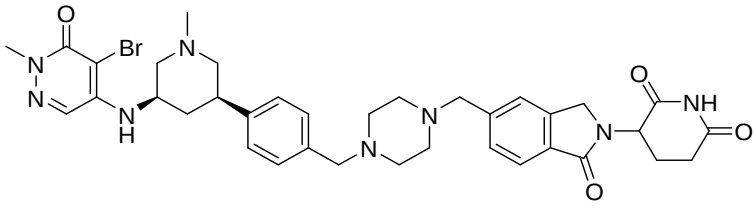
Núm. de compuesto	Estructura
61	
61a	
61b	
62	
62a	
62b	

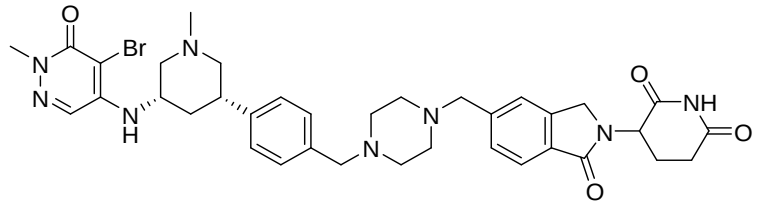
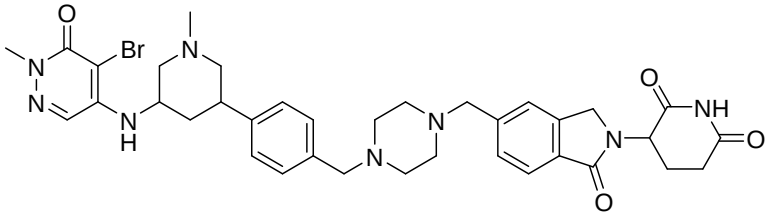
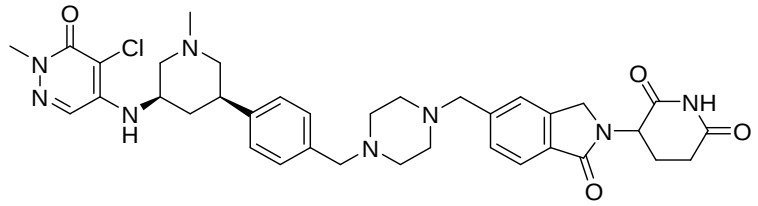
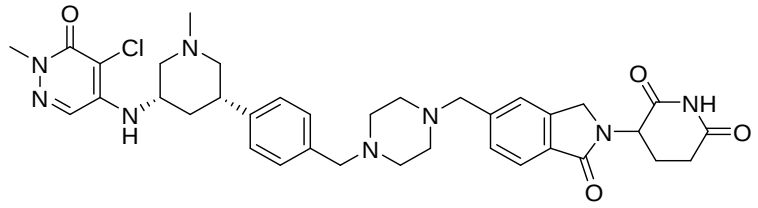
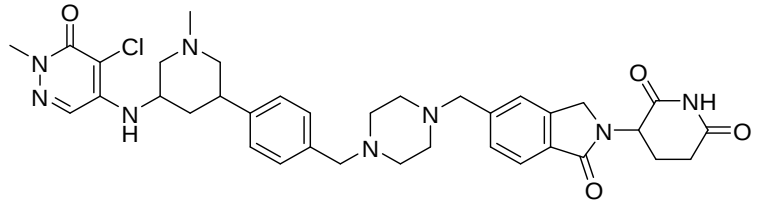
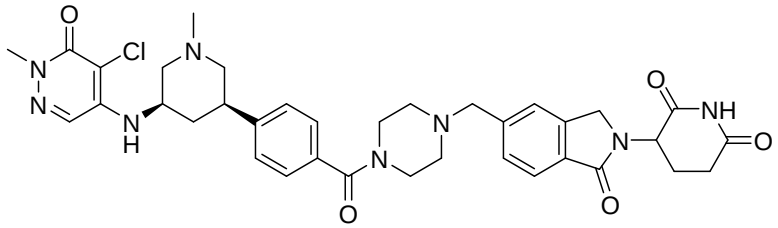
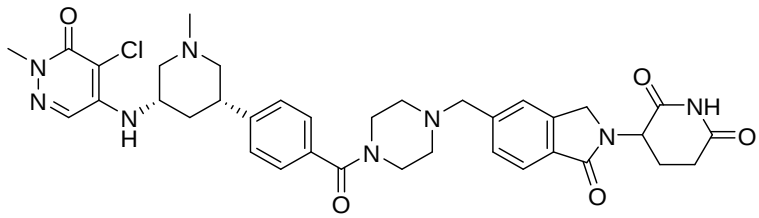
Núm. de compuesto	Estructura
63	
63a	
63b	
64	
64a	
64b	

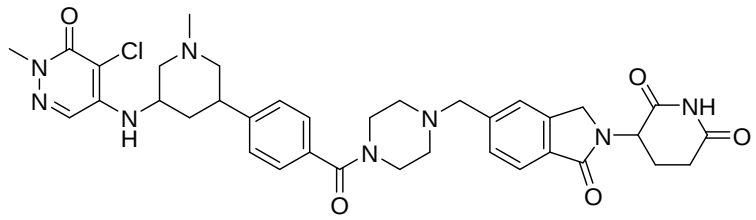
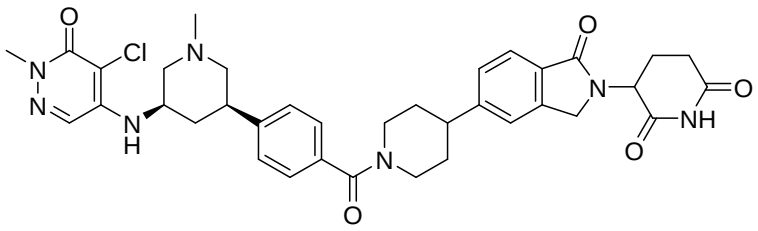
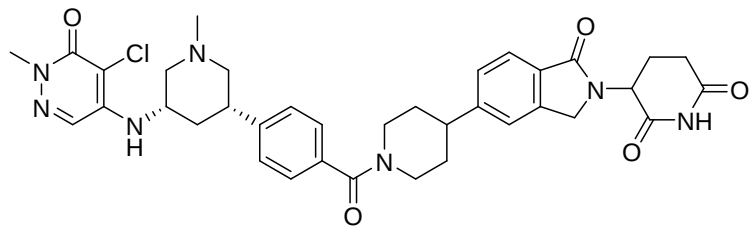
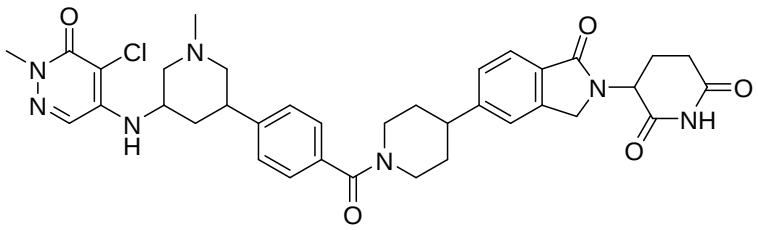
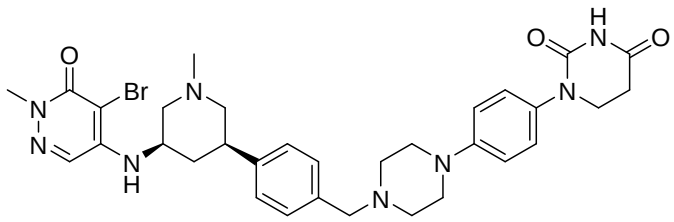
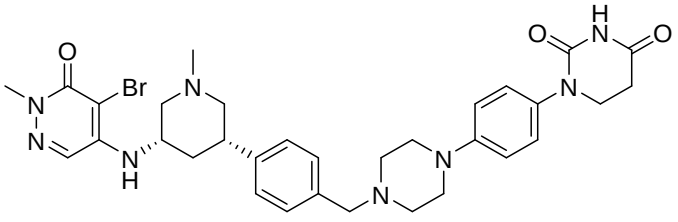
Núm. de compuesto	Estructura
65	
65a	
65b	
66	
66a	
66b	
67	

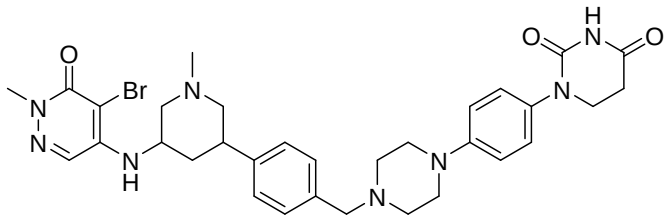
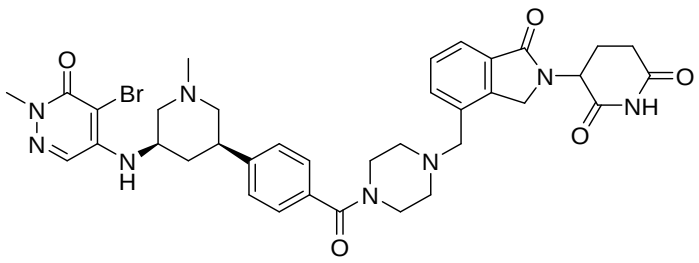
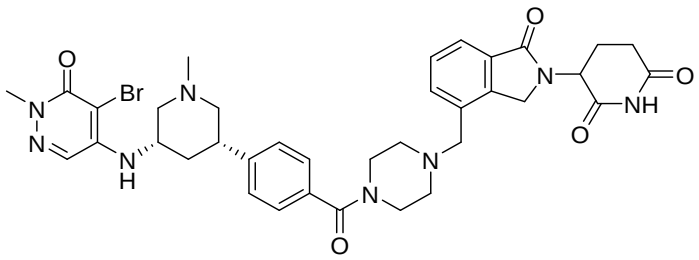
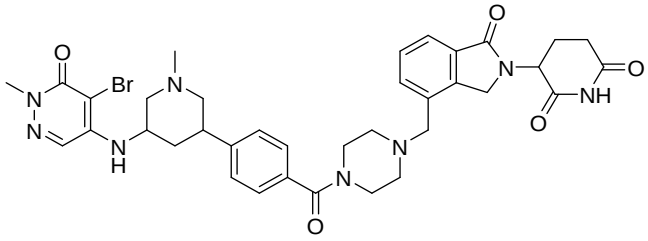
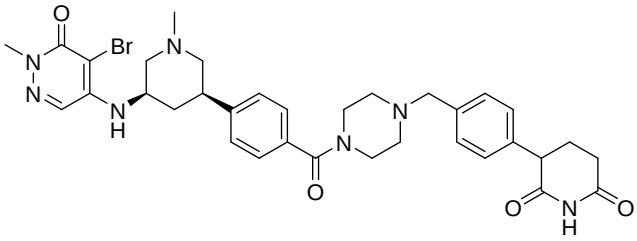
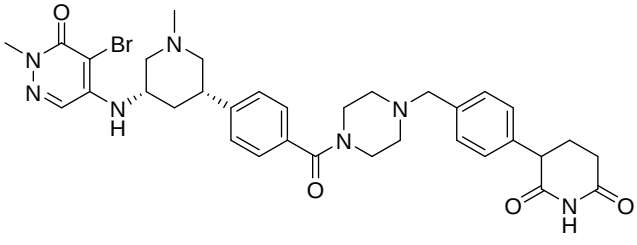
Núm. de compuesto	Estructura
67a	
67b	
68	
68a	
68b	
69	
69a	

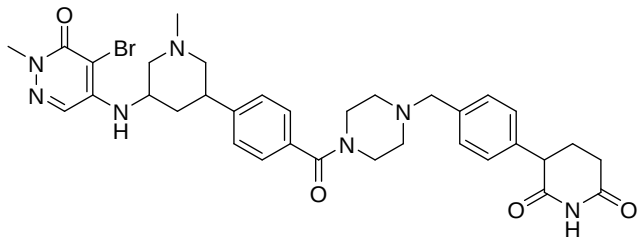
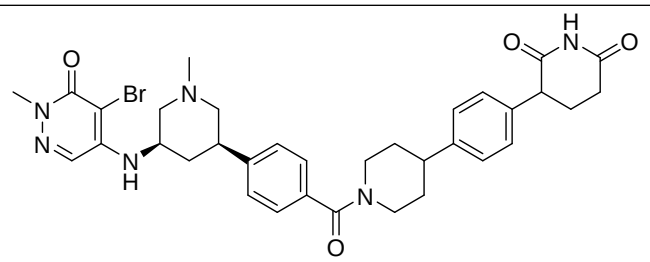
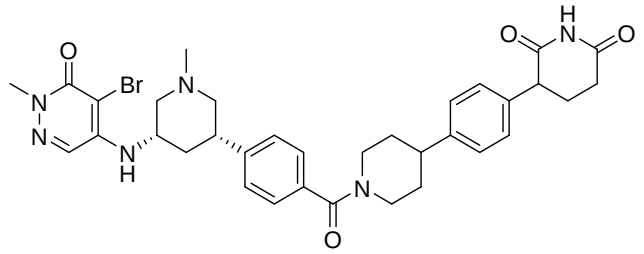
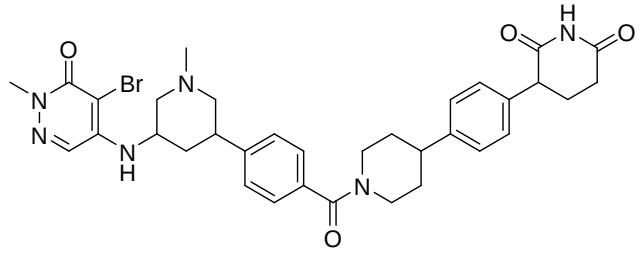
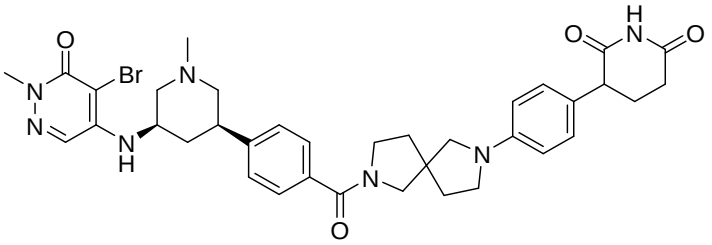
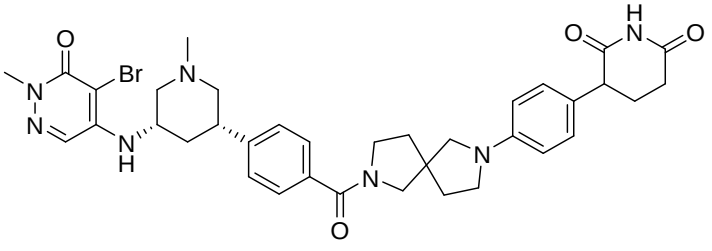
Núm. de compuesto	Estructura
69b	
70	
70a	
70b	
71	
71a	
71b	

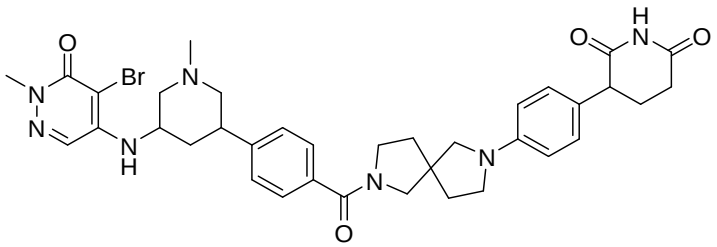
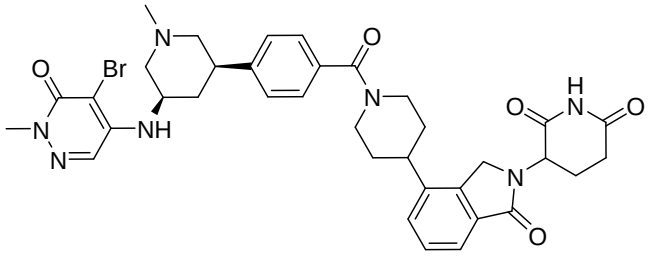
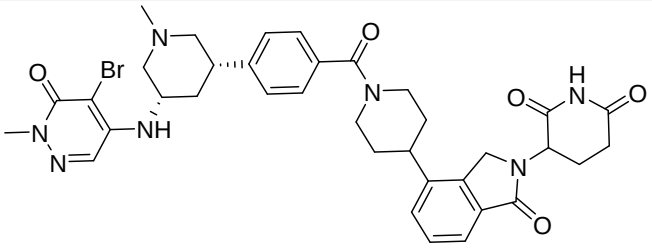
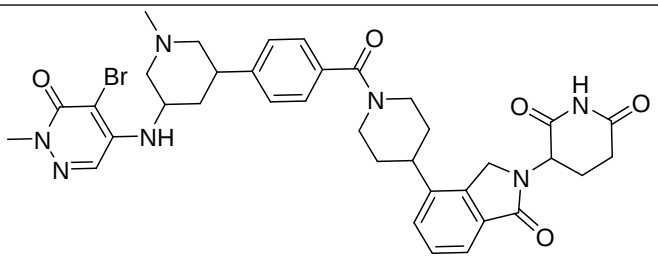
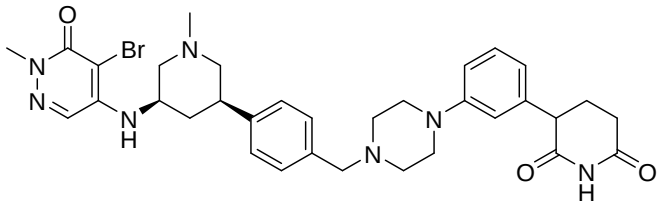
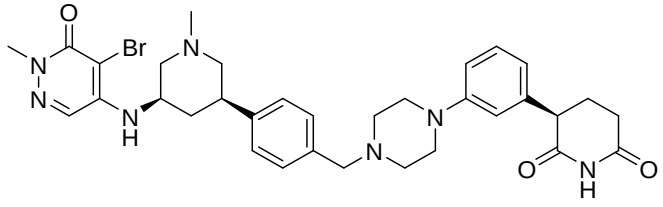
Núm. de compuesto	Estructura
72	
72a	
72b	
73	
73a	
73b	
74	

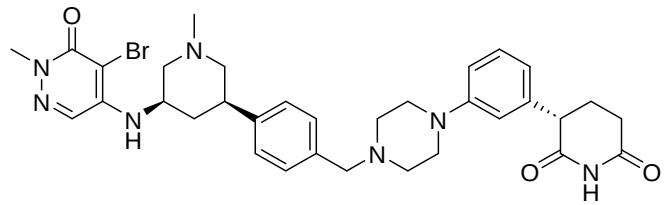
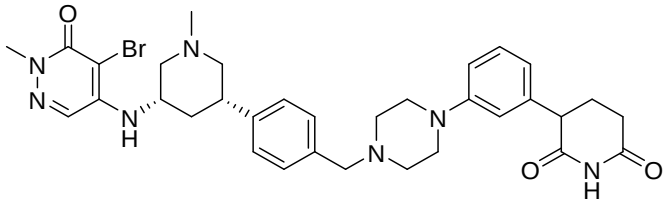
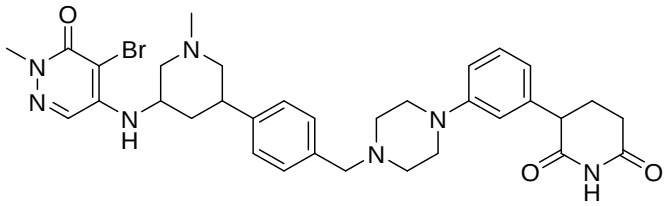
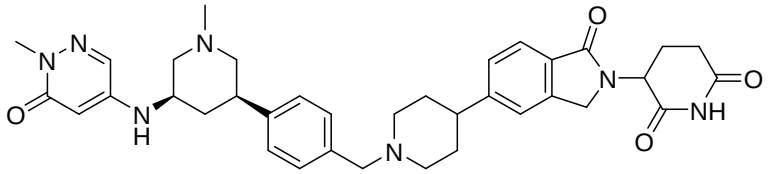
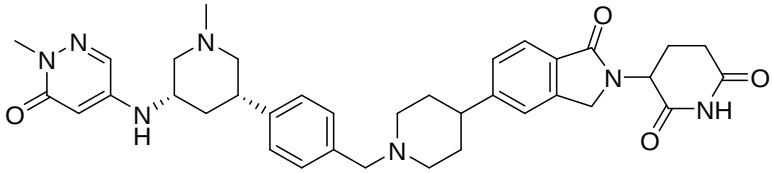
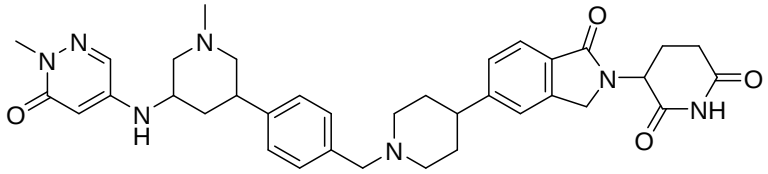
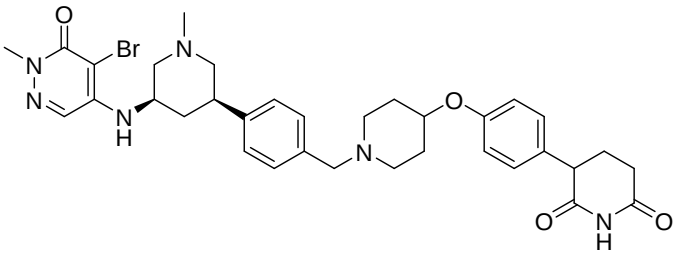
Núm. de compuesto	Estructura
74a	
74b	
75	
75a	
75b	
76	
76a	

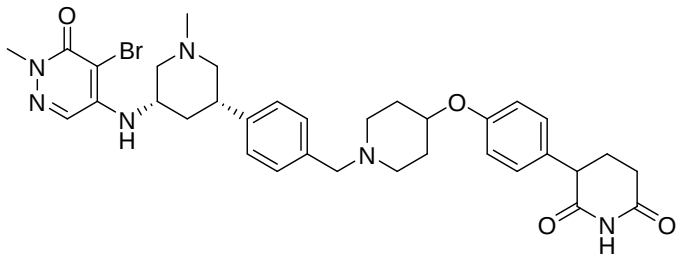
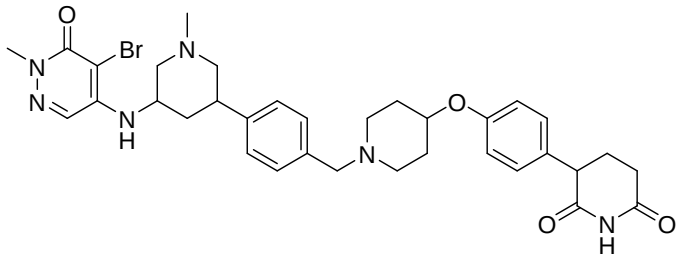
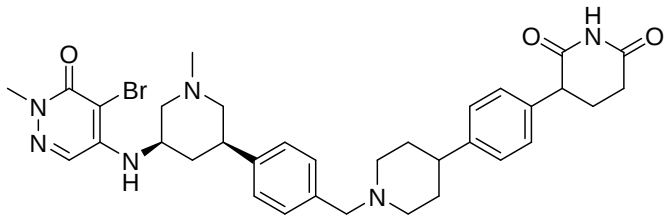
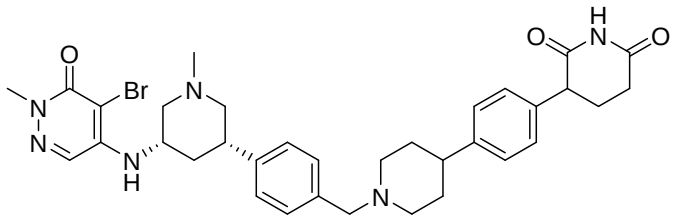
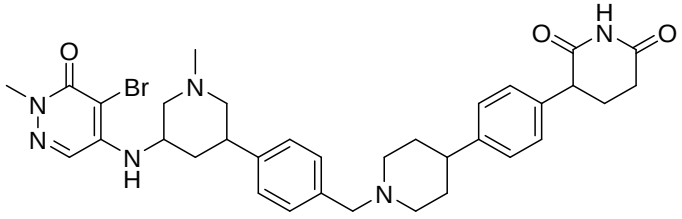
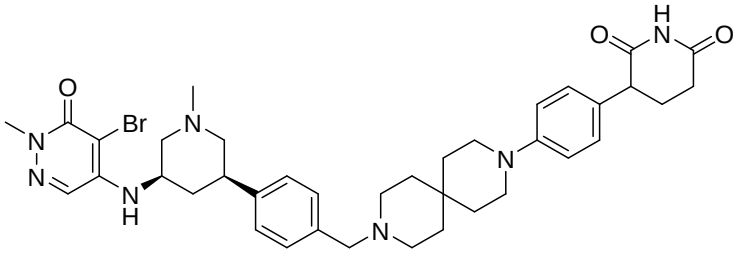
Núm. de compuesto	Estructura
76b	
77	
77a	
77b	
78	
78a	

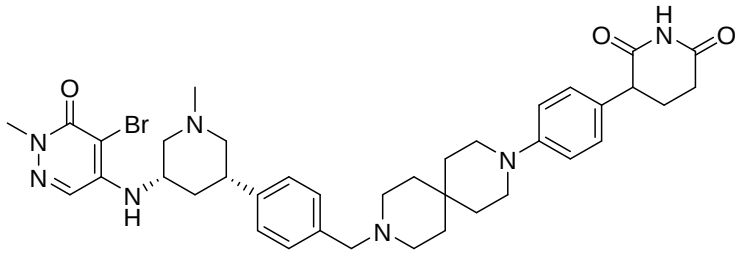
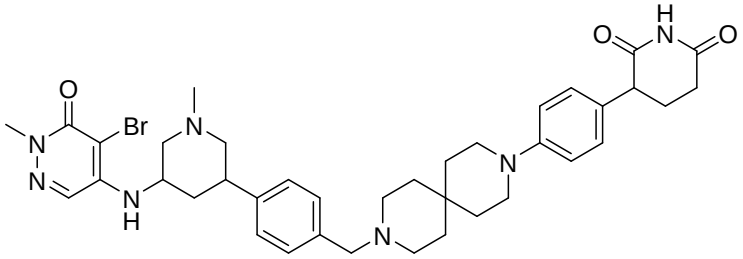
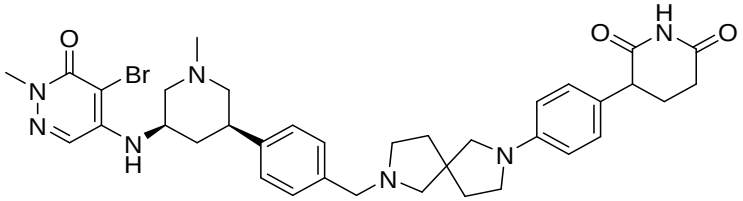
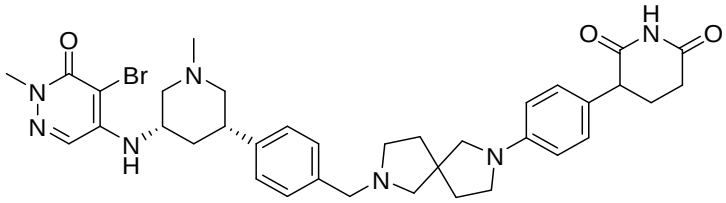
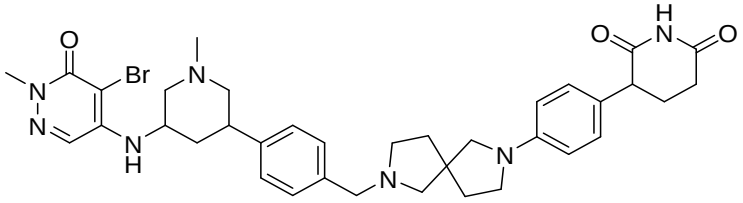
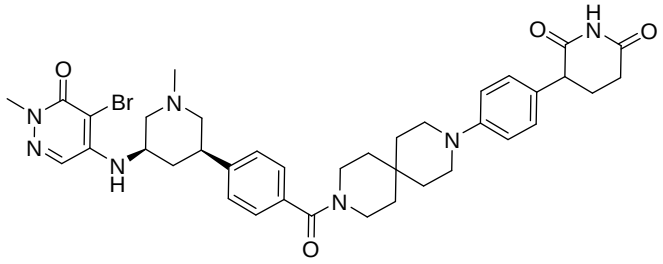
Núm. de compuesto	Estructura
78b	
79	
79a	
79b	
80	
80a	

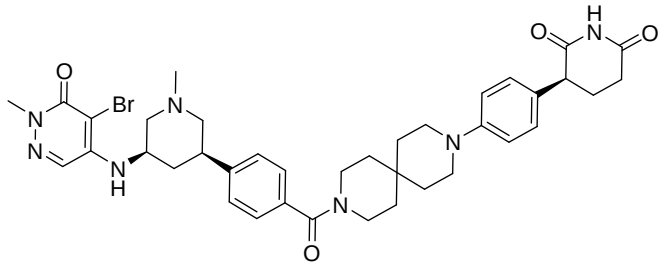
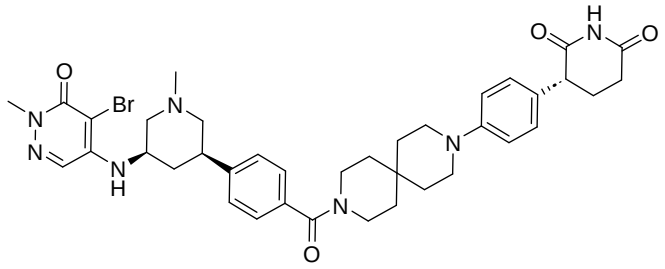
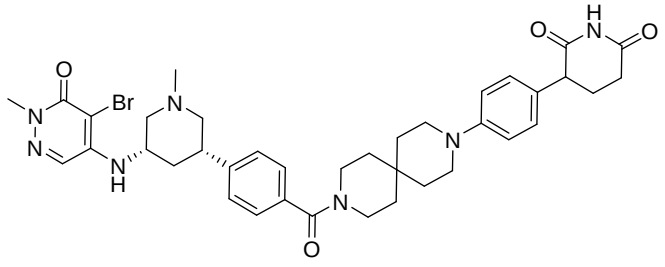
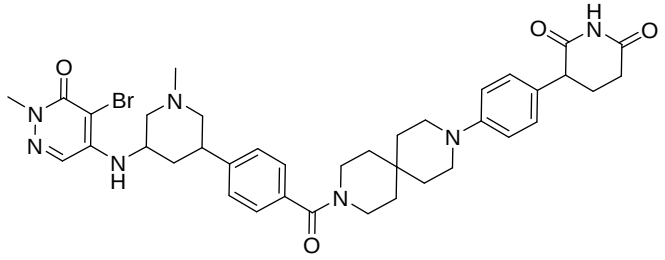
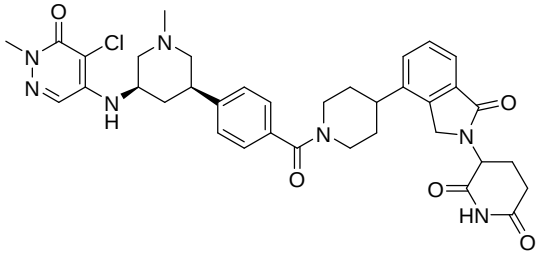
Núm. de compuesto	Estructura
80b	
81	
81a	
81b	
82	
82a	

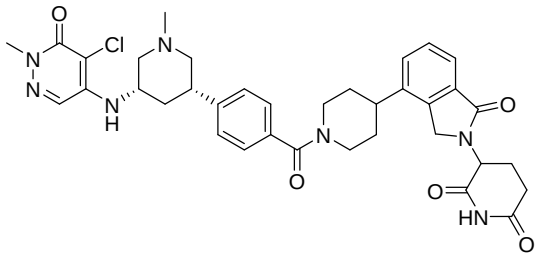
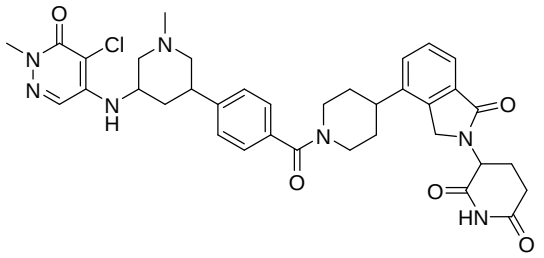
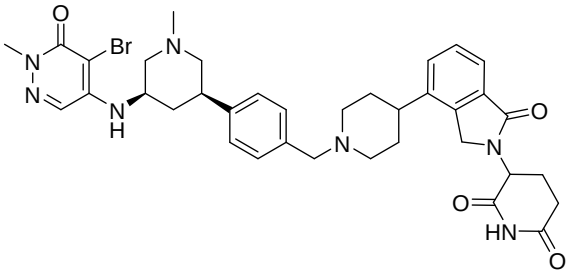
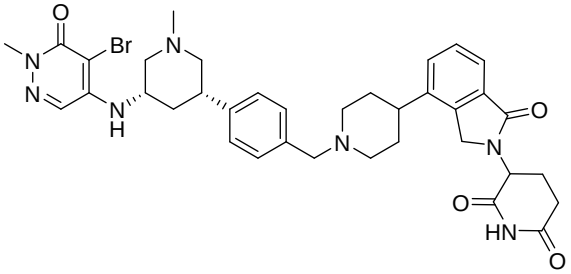
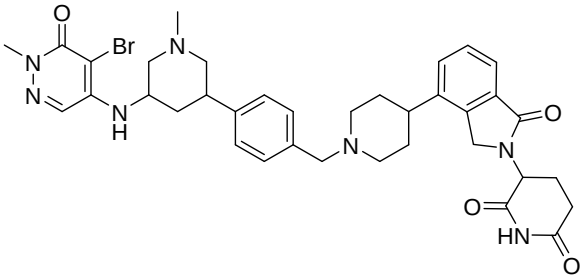
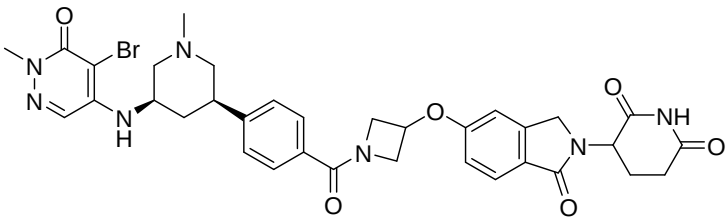
Núm. de compuesto	Estructura
82b	
83	
83a	
83b	
84	
84-1	

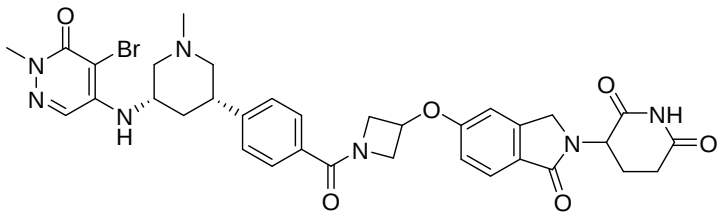
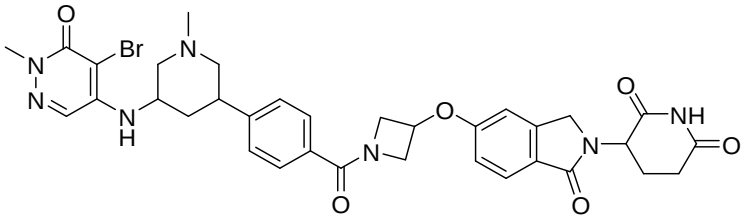
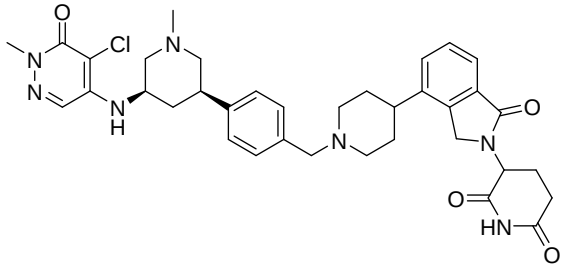
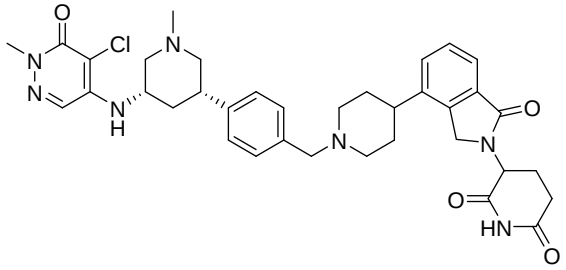
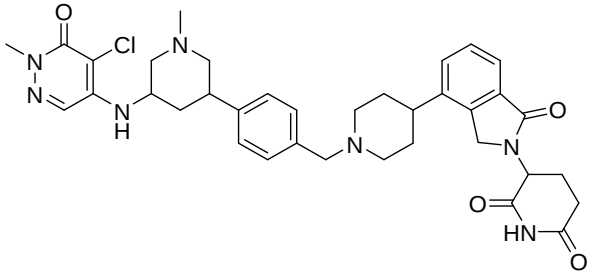
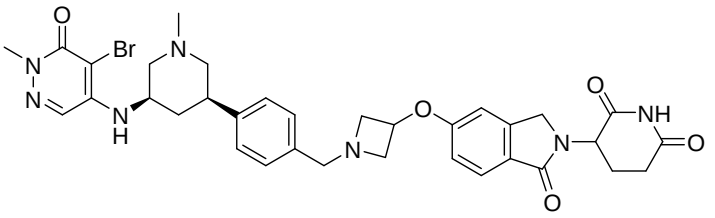
Núm. de compuesto	Estructura
84-2	
84a	
84b	
85	
85a	
85b	
86	

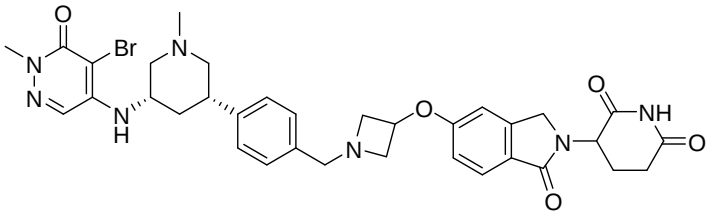
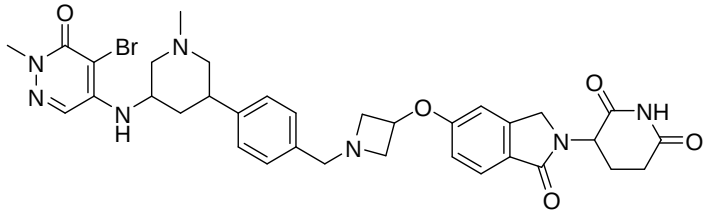
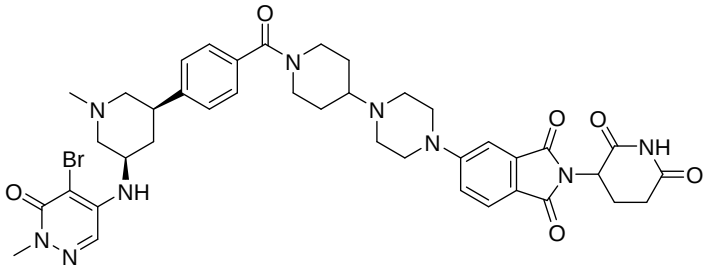
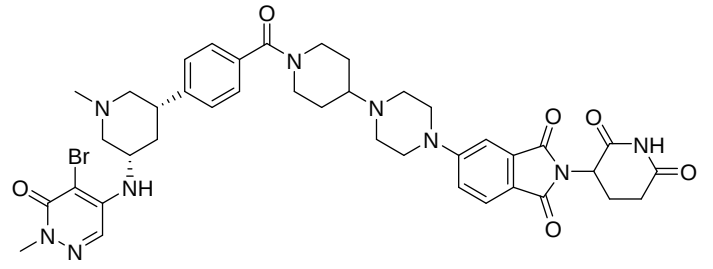
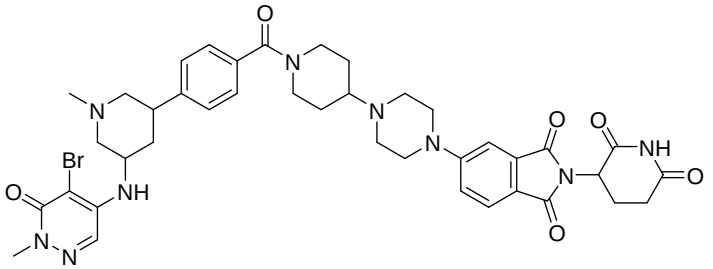
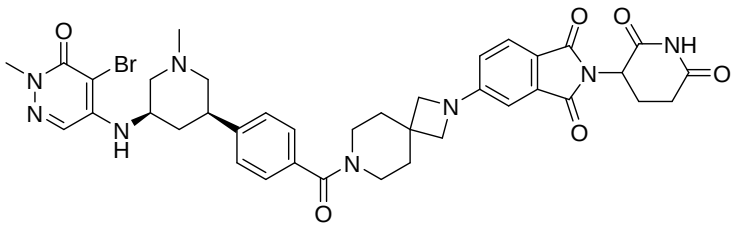
Núm. de compuesto	Estructura
86a	
86b	
87	
87a	
87b	
88	

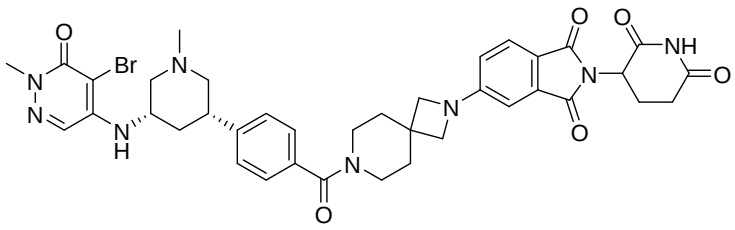
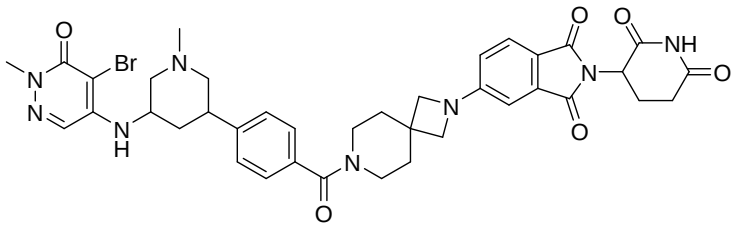
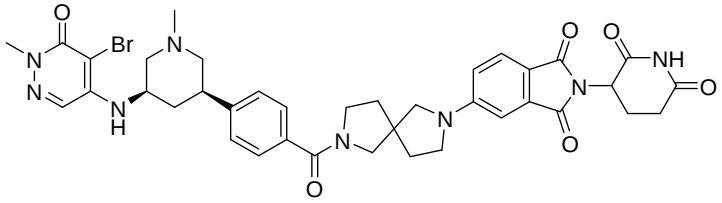
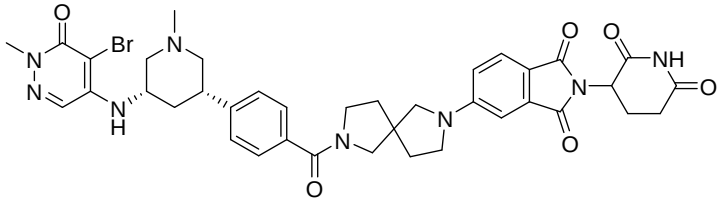
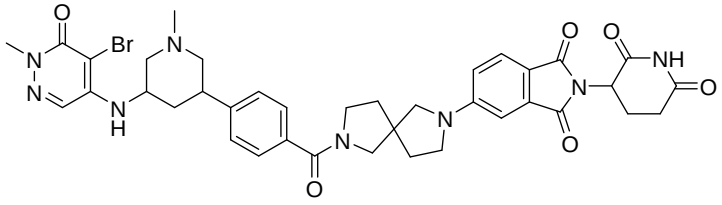
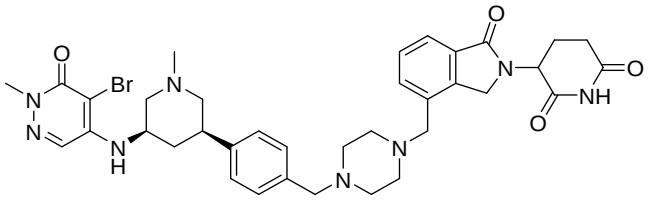
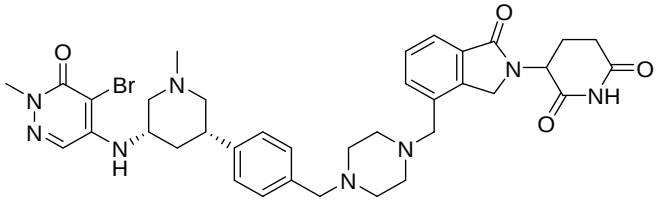
Núm. de compuesto	Estructura
88a	
88b	
89	
89a	
89b	
90	

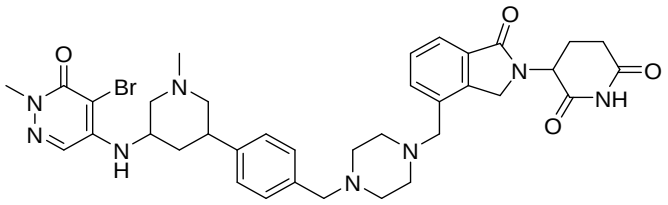
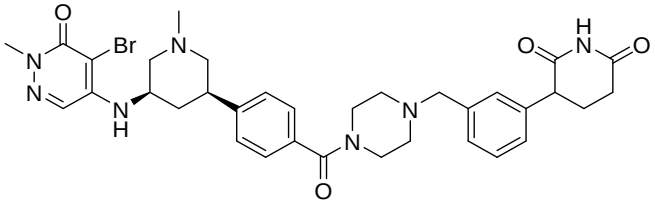
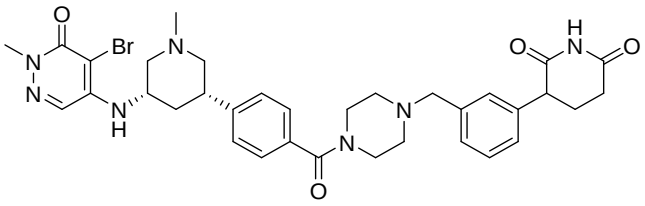
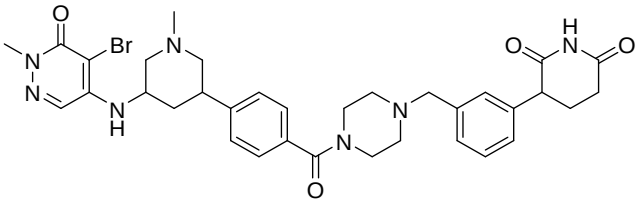
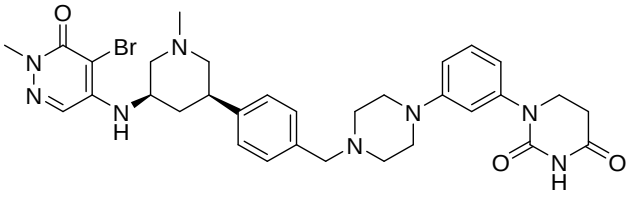
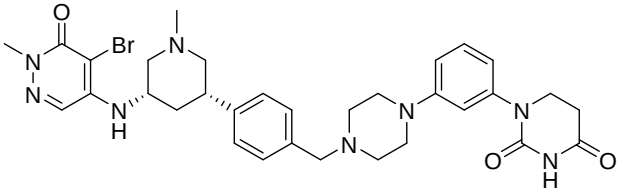
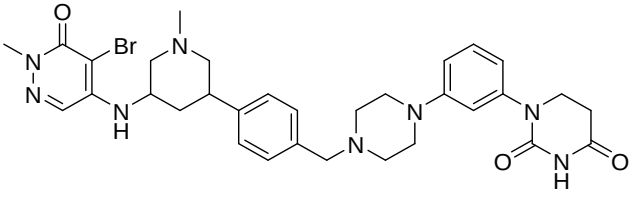
Núm. de compuesto	Estructura
90-1	
90-2	
90a	
90b	
91	

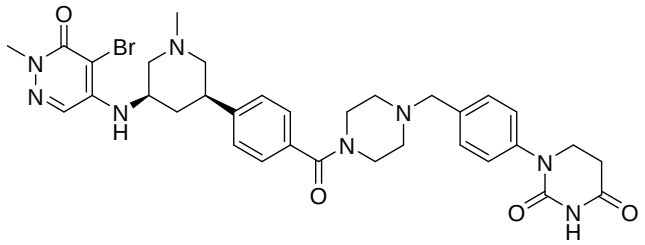
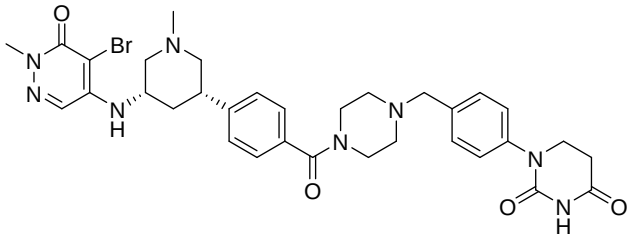
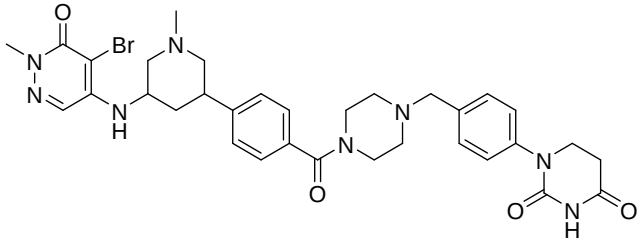
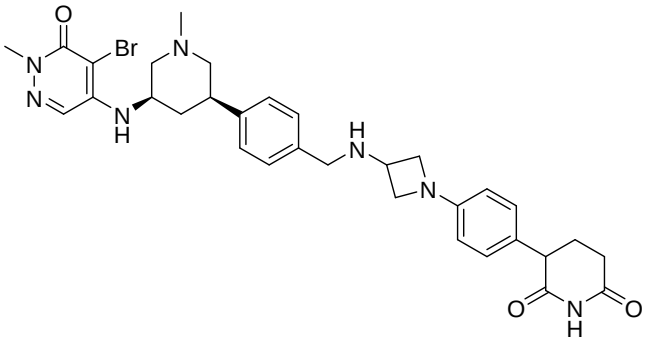
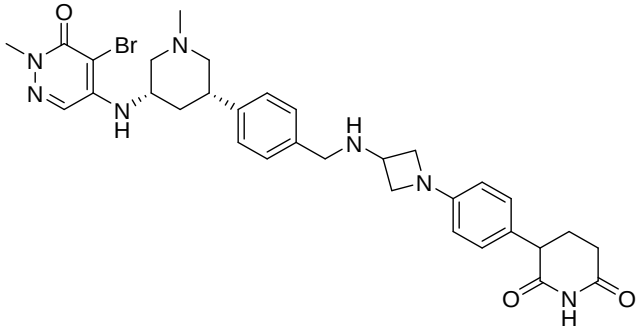
Núm. de compuesto	Estructura
91a	
91b	
92	
92a	
92b	
93	

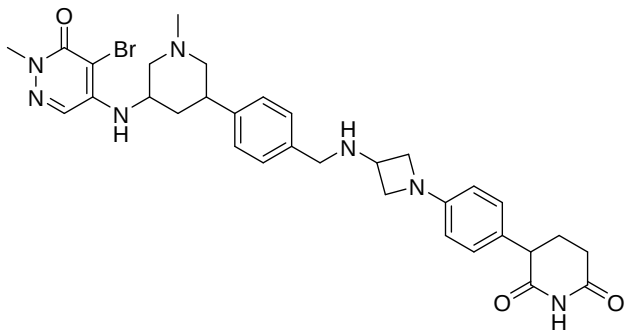
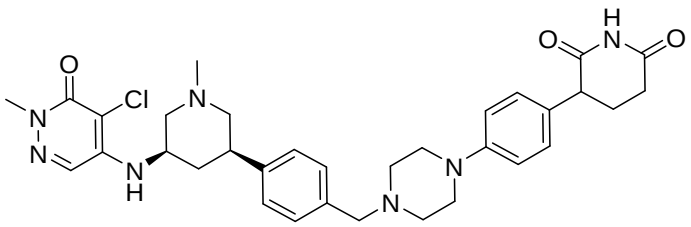
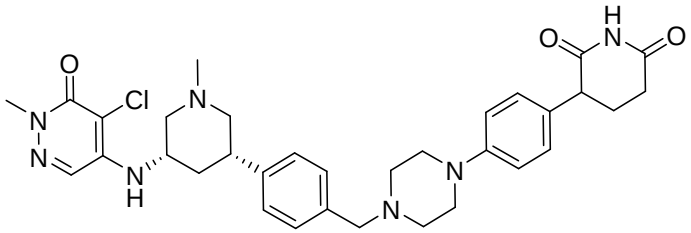
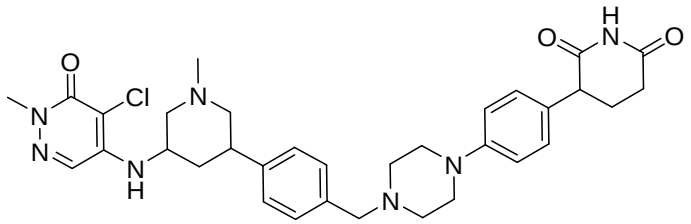
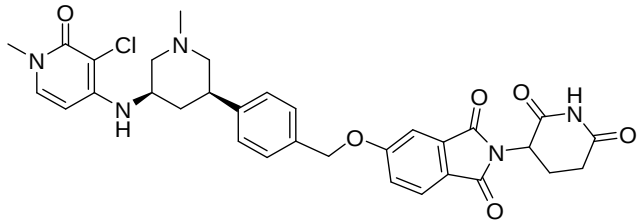
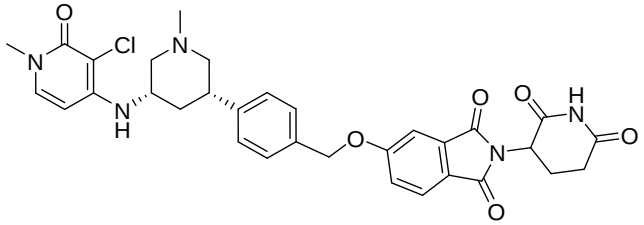
Núm. de compuesto	Estructura
93a	
93b	
94	
94a	
94b	
95	

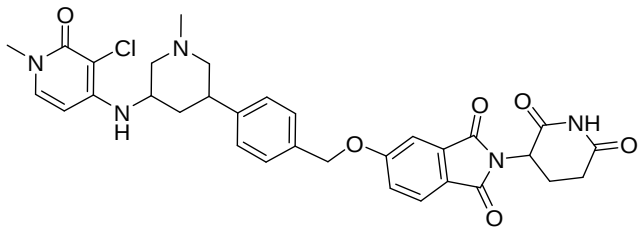
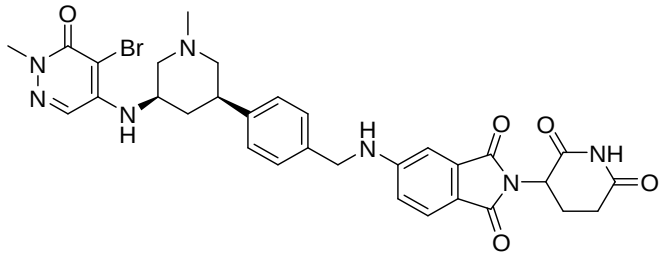
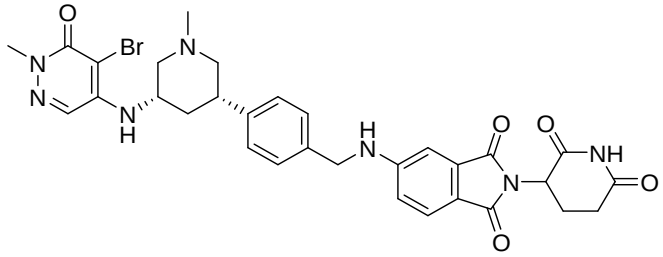
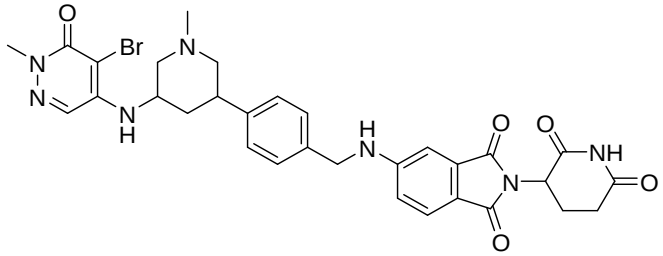
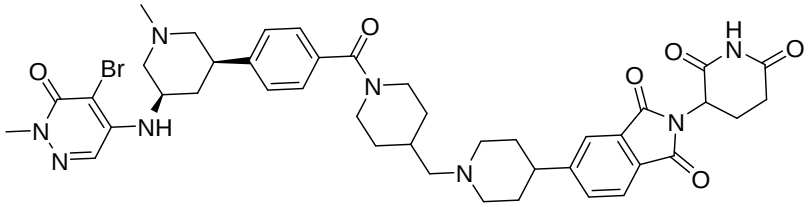
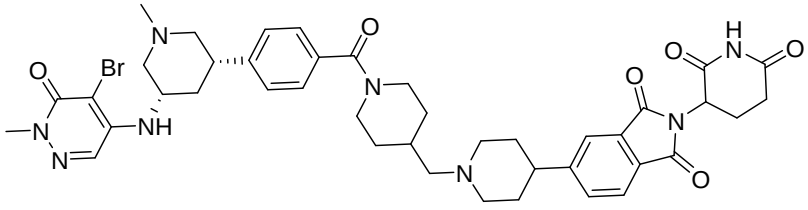
Núm. de compuesto	Estructura
95a	
95b	
96	
96a	
96b	
97	

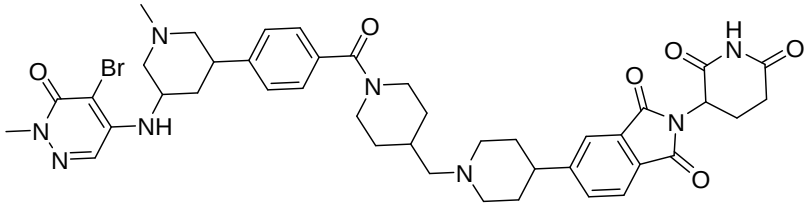
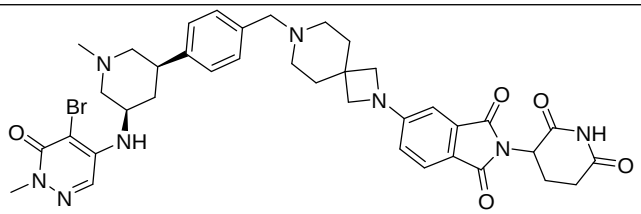
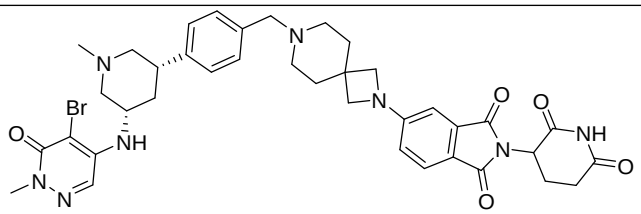
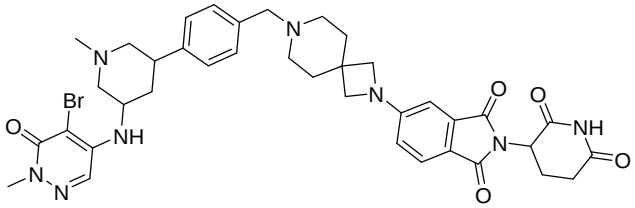
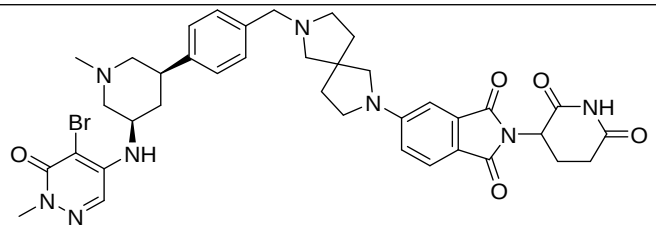
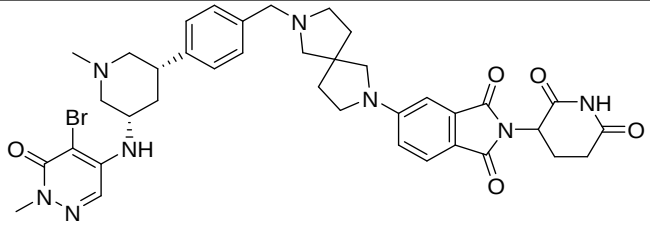
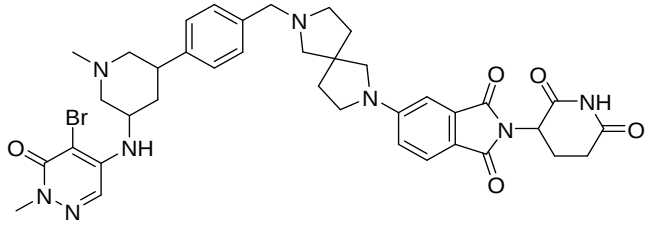
Núm. de compuesto	Estructura
97a	
97b	
98	
98a	
98b	
99	
99a	

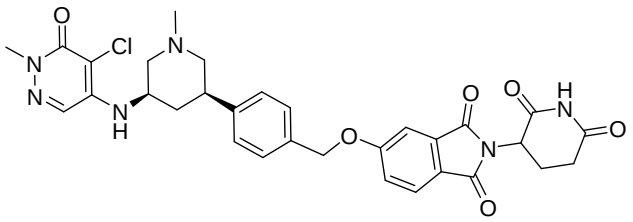
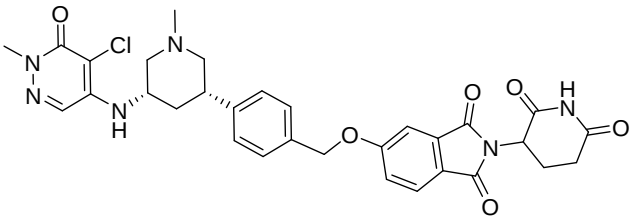
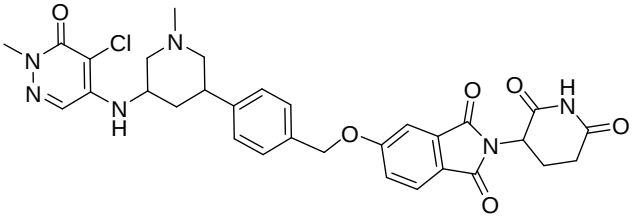
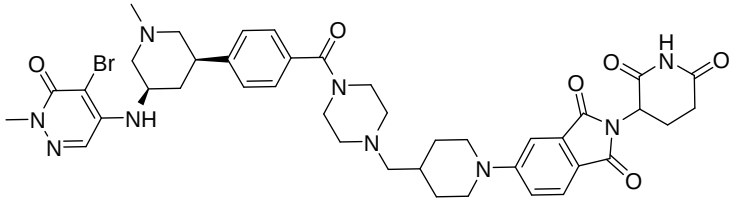
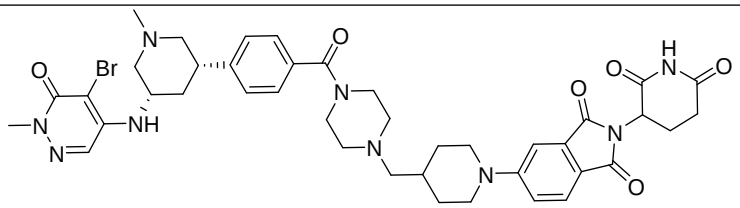
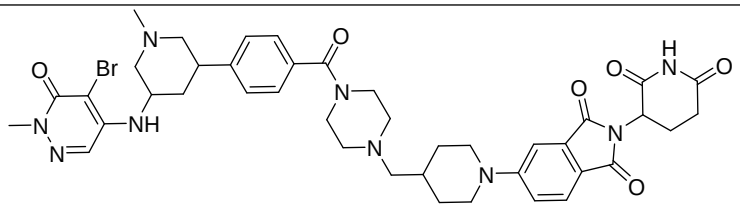
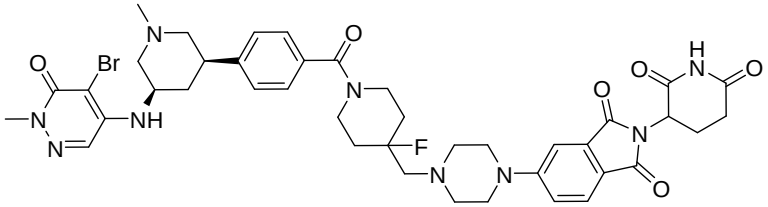
Núm. de compuesto	Estructura
99b	
100	
100a	
100b	
101	
101a	
101b	

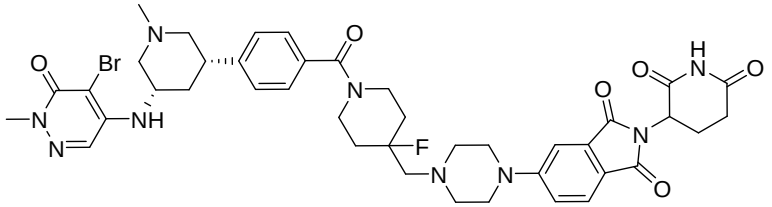
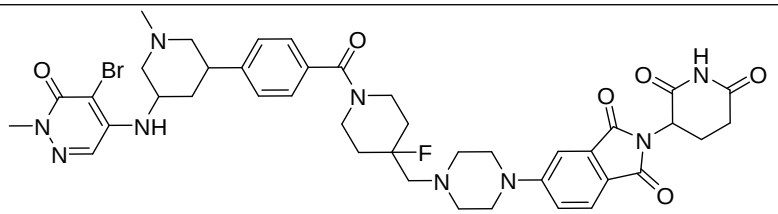
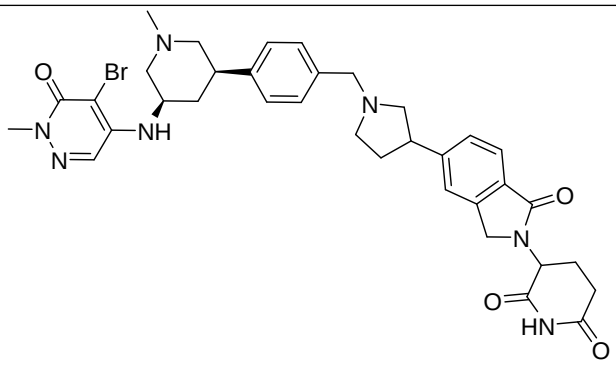
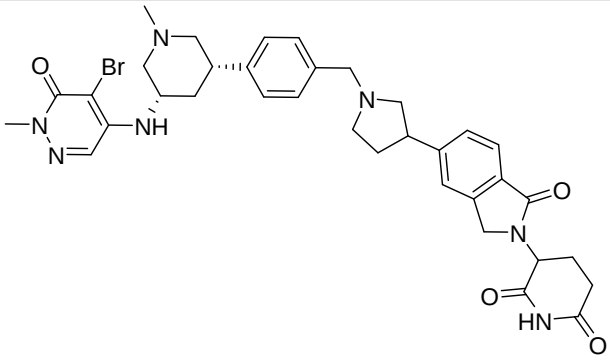
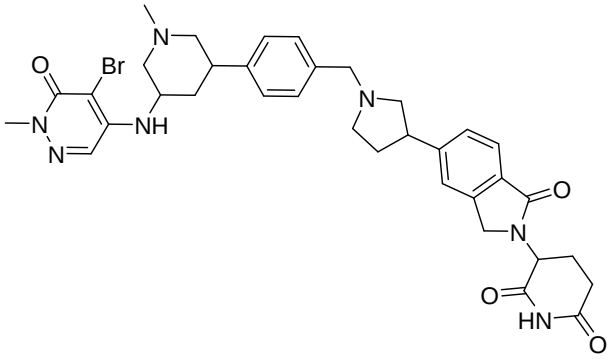
Núm. de compuesto	Estructura
102	
102a	
102b	
103	
103a	

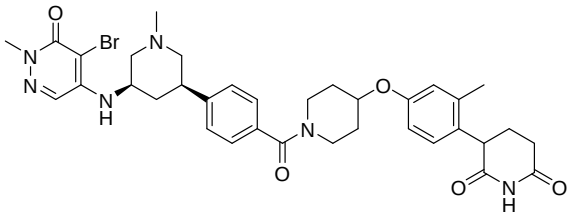
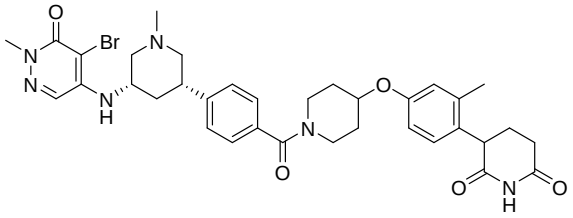
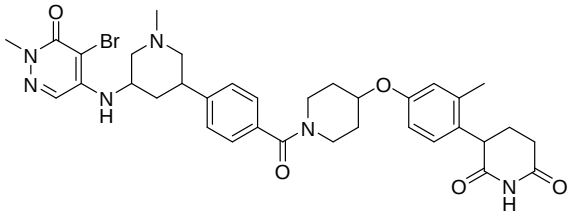
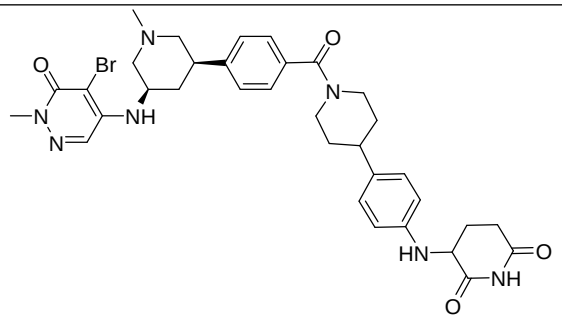
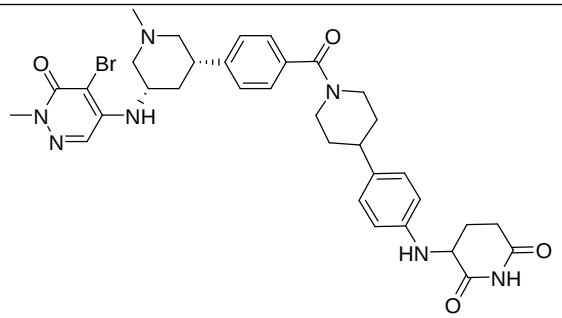
Núm. de compuesto	Estructura
103b	
104	
104a	
104b	
105	
105a	

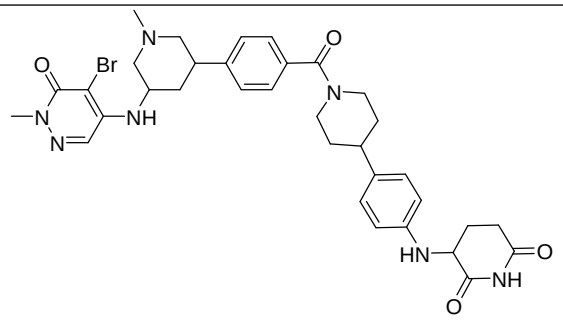
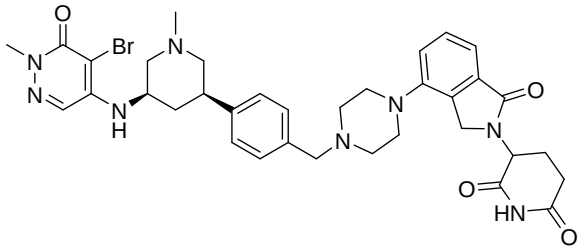
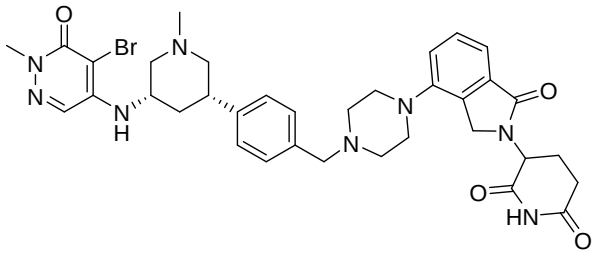
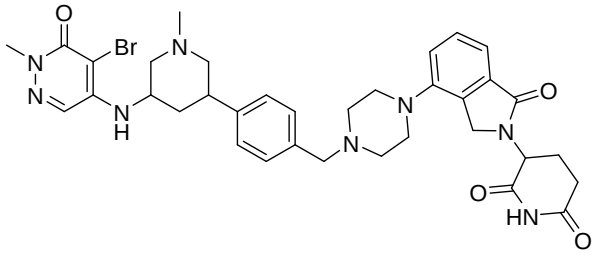
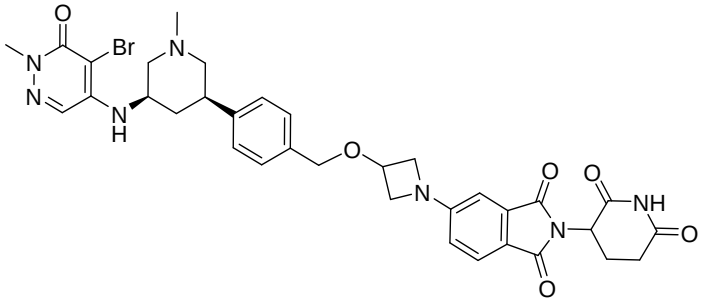
Núm. de compuesto	Estructura
105b	
106	
106a	
106b	
107	
107a	

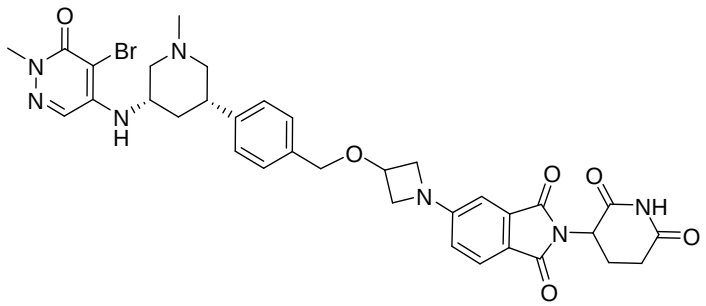
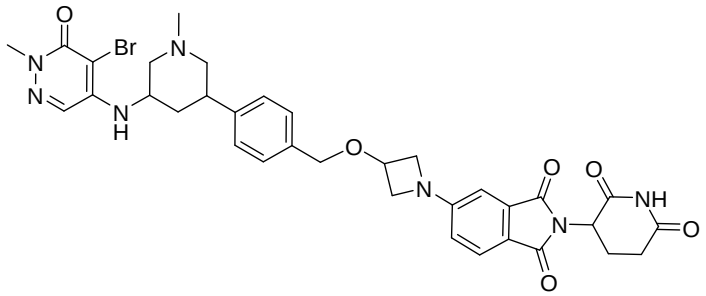
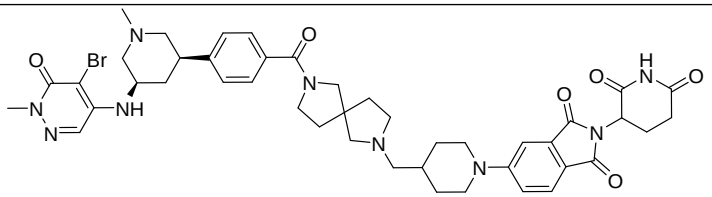
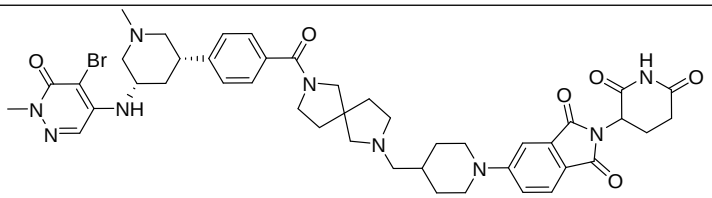
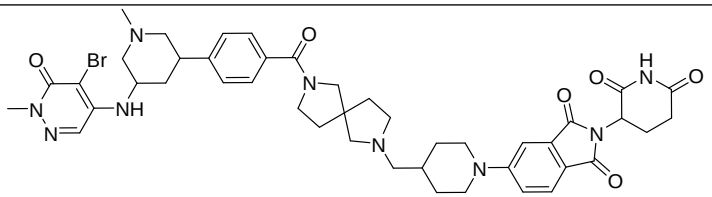
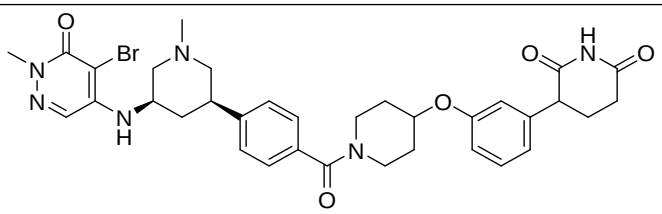
Núm. de compuesto	Estructura
107b	
108	
108a	
108b	
109	
109a	
109b	

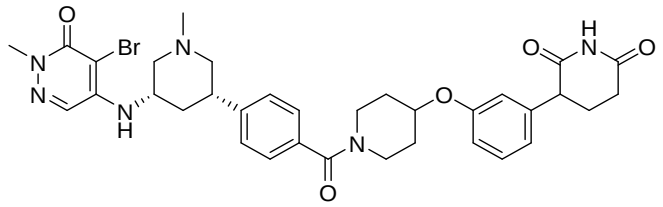
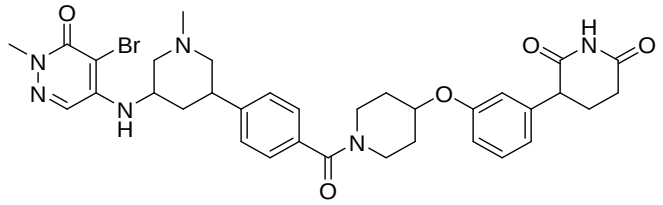
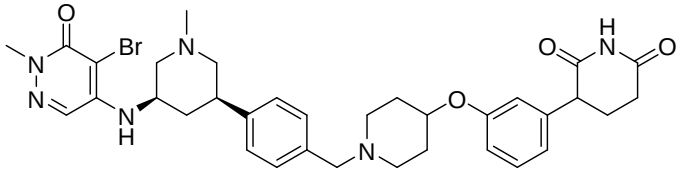
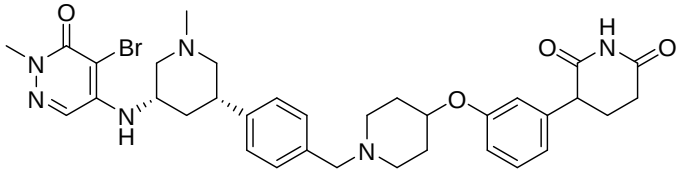
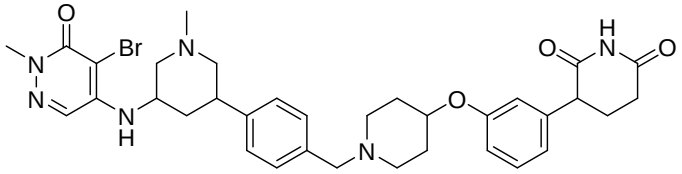
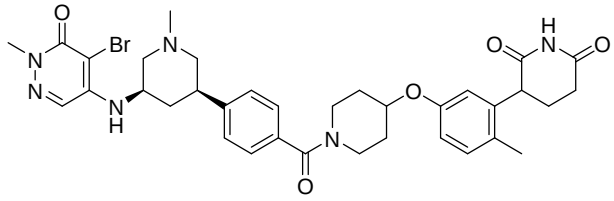
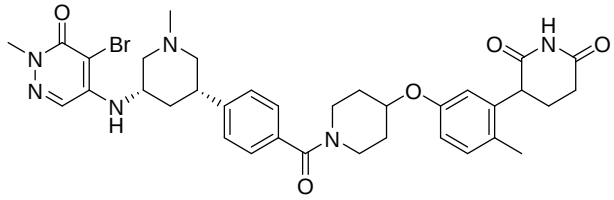
Núm. de compuesto	Estructura
110	
110a	
110b	
111	
111a	
111b	
112	

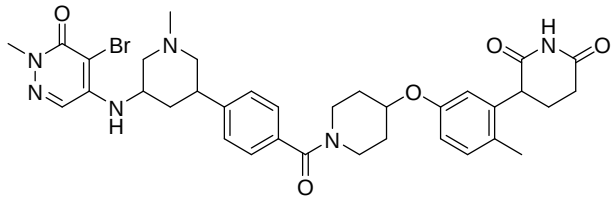
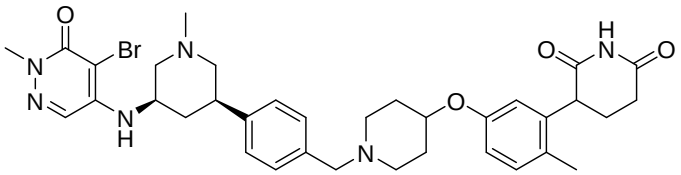
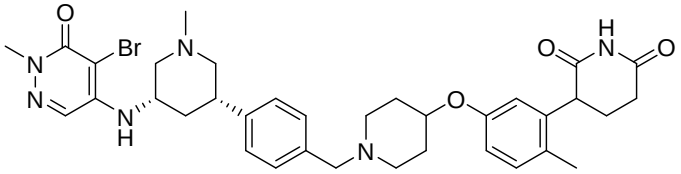
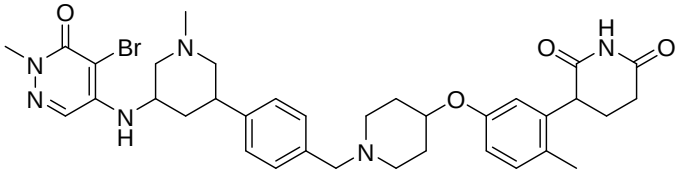
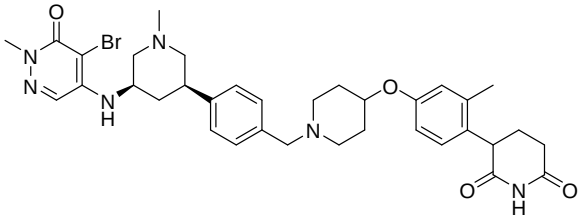
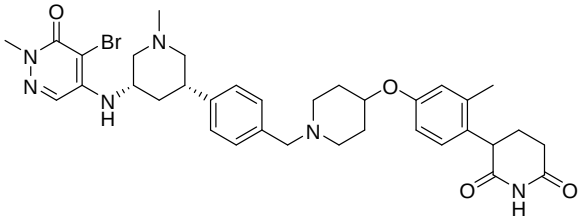
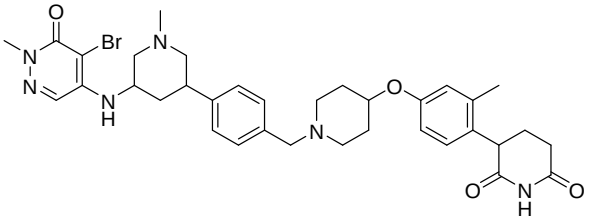
Núm. de compuesto	Estructura
112a	
112b	
113	
113a	
113b	

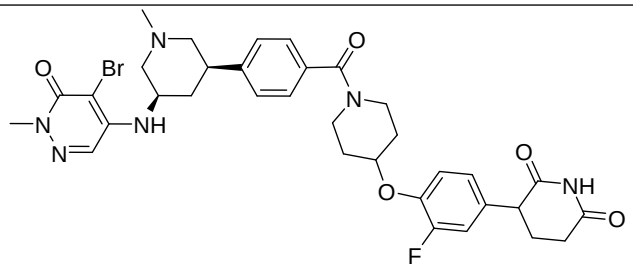
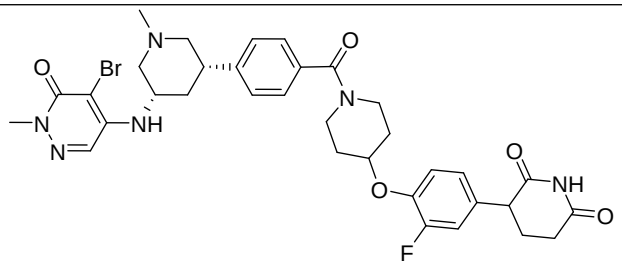
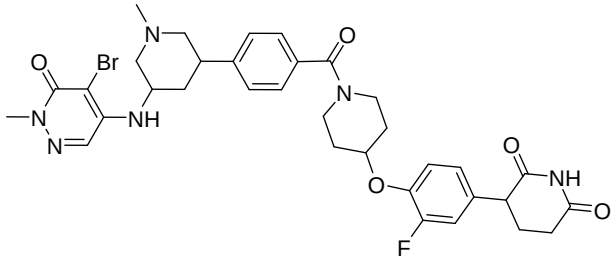
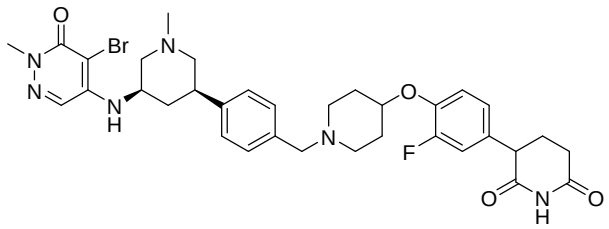
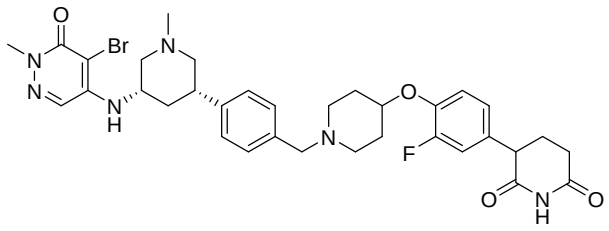
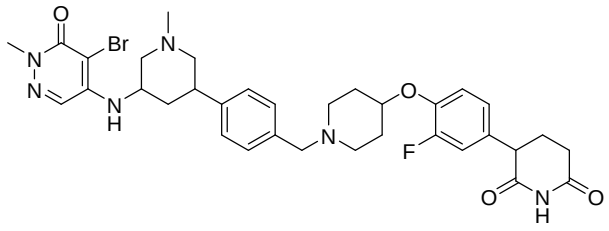
Núm. de compuesto	Estructura
114	
114a	
114b	
115	
115a	

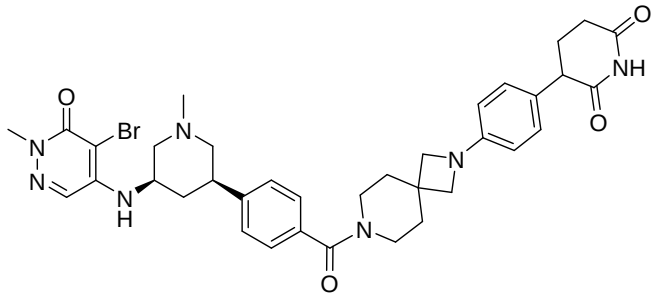
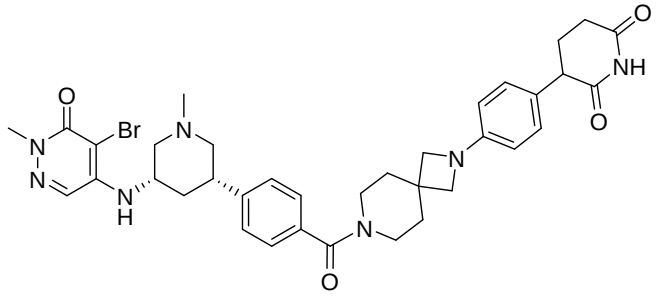
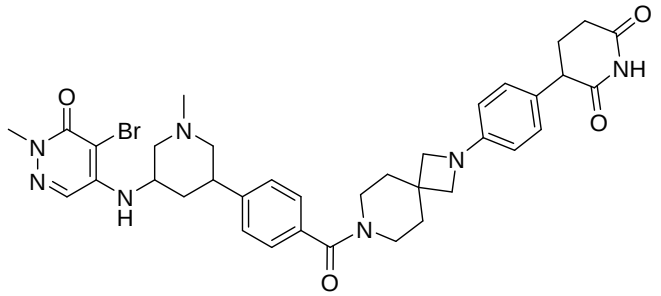
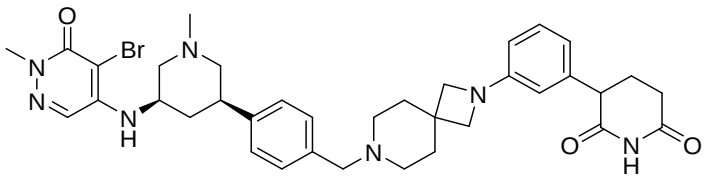
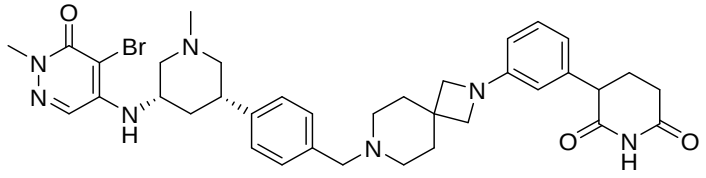
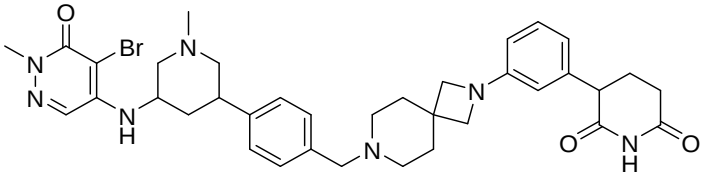
Núm. de compuesto	Estructura
115b	
116	
116a	
116b	
117	

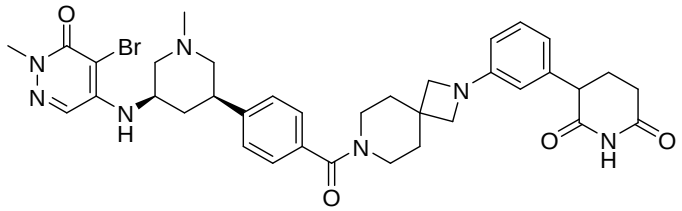
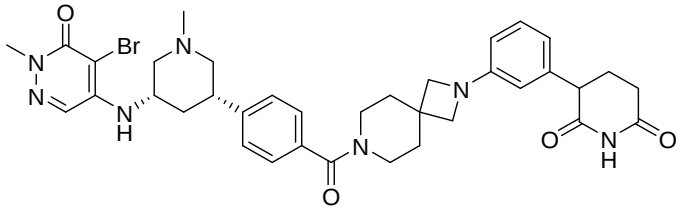
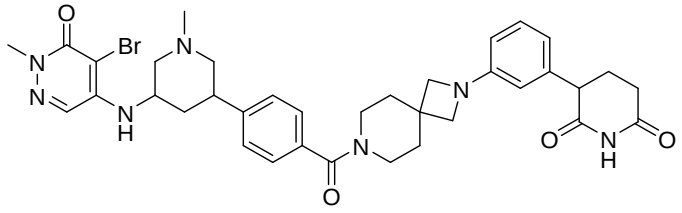
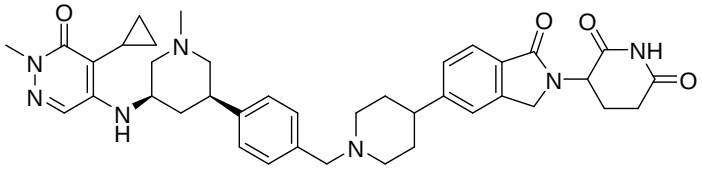
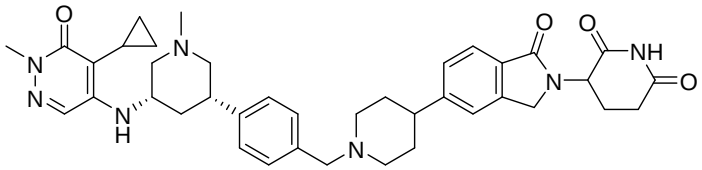
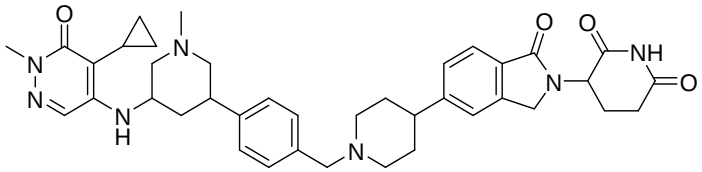
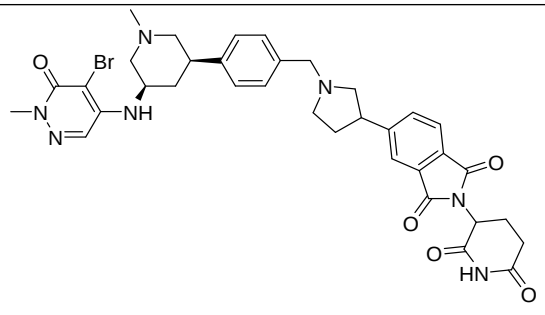
Núm. de compuesto	Estructura
117a	
117b	
118	
118a	
118b	
119	

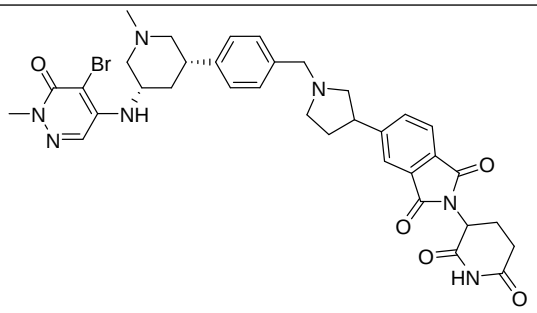
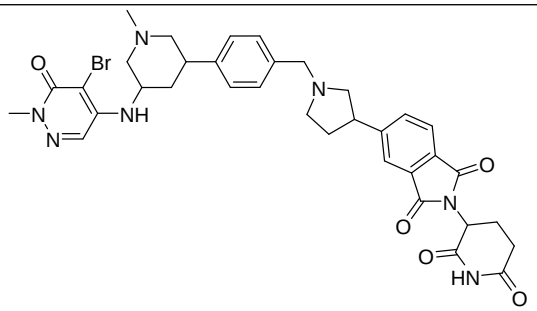
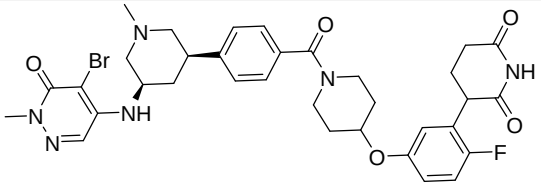
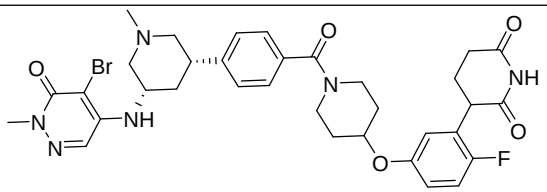
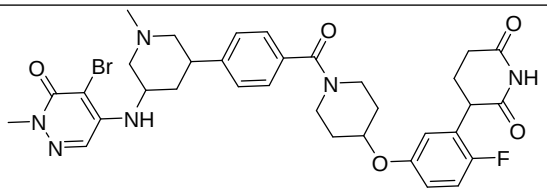
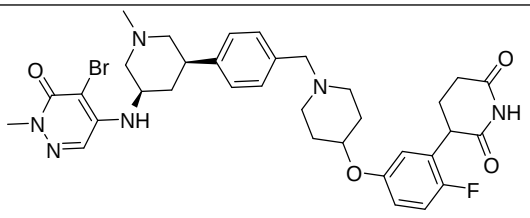
Núm. de compuesto	Estructura
119a	
119b	
120	
120a	
120b	
121	
121a	

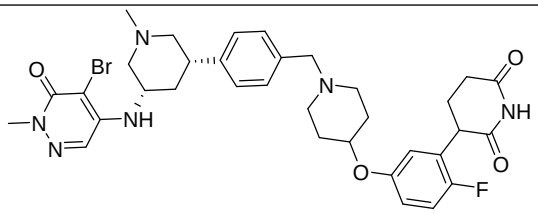
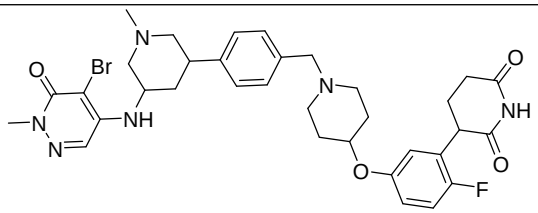
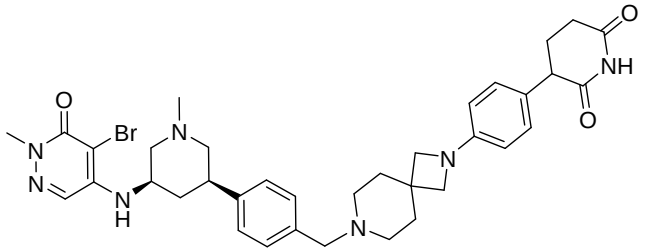
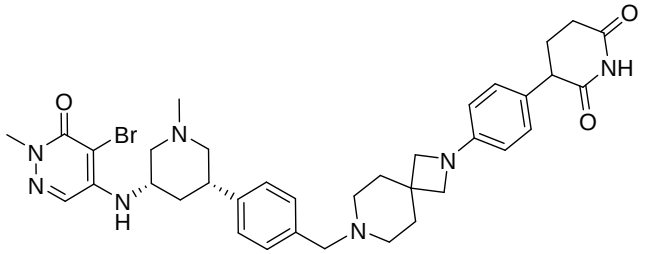
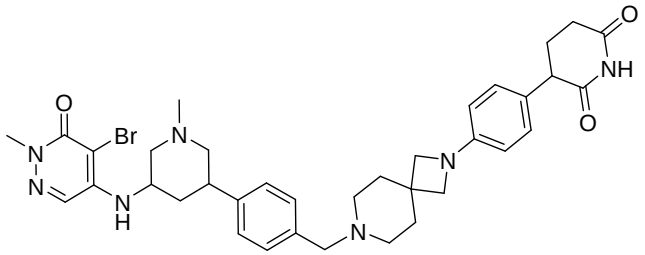
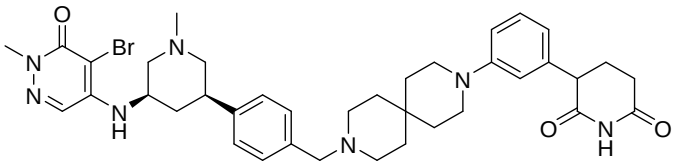
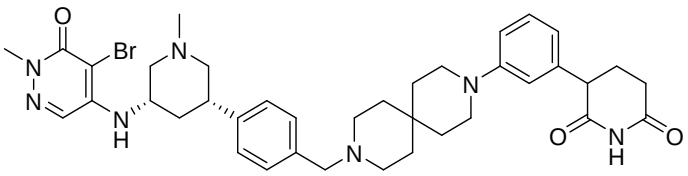
Núm. de compuesto	Estructura
121b	
122	
122a	
122b	
123	
123a	
123b	

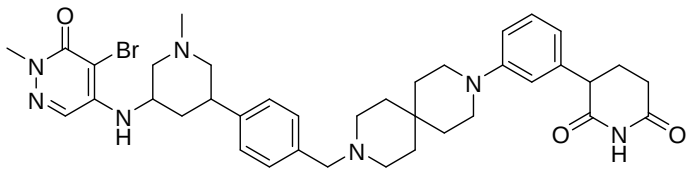
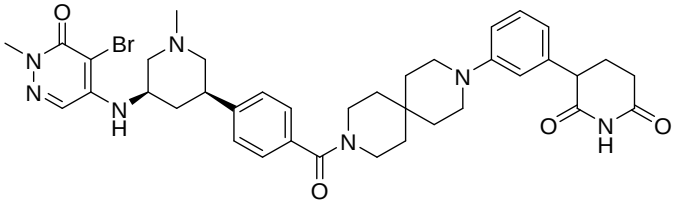
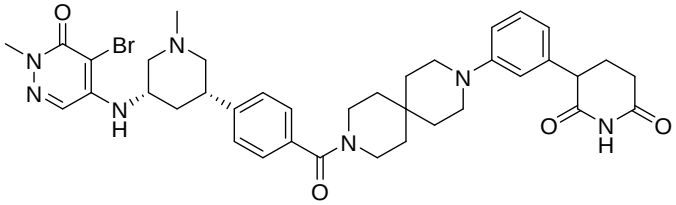
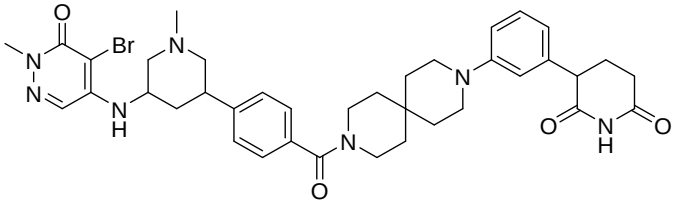
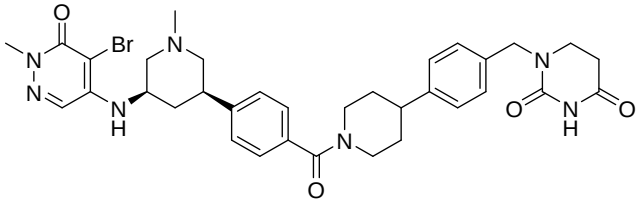
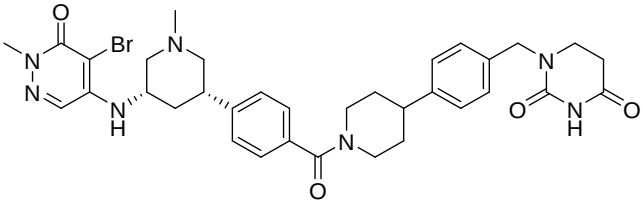
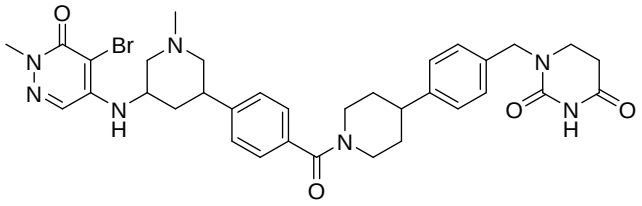
Núm. de compuesto	Estructura
124	
124a	
124b	
125	
125a	
125b	

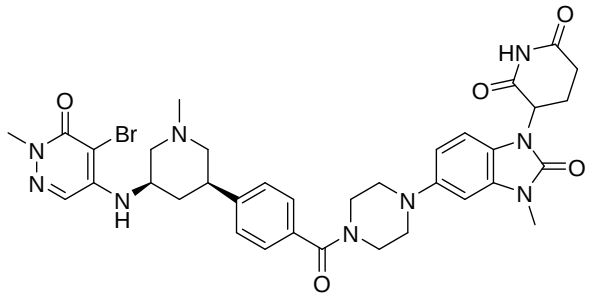
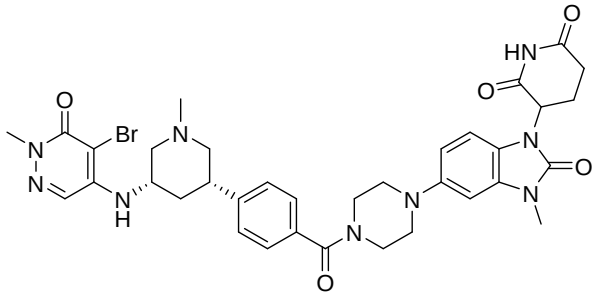
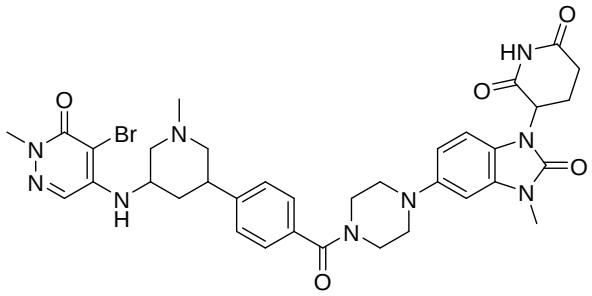
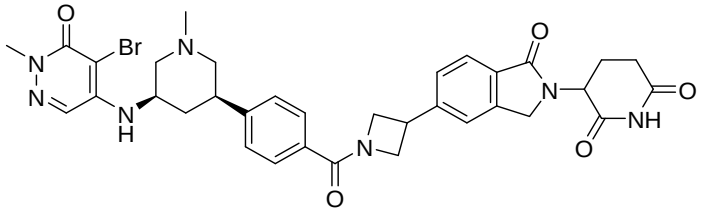
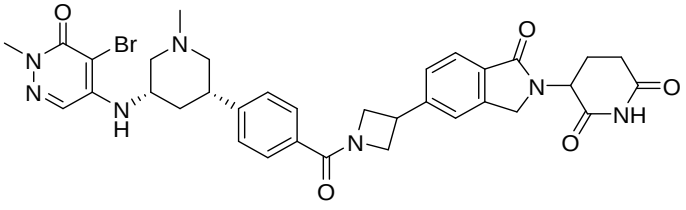
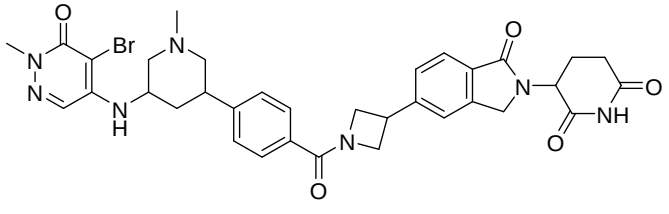
Núm. de compuesto	Estructura
126	
126a	
126b	
127	
127a	
127b	

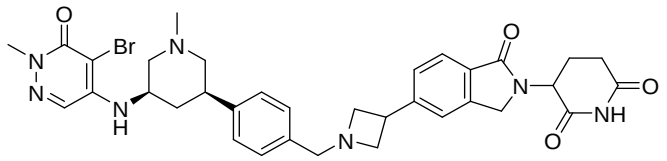
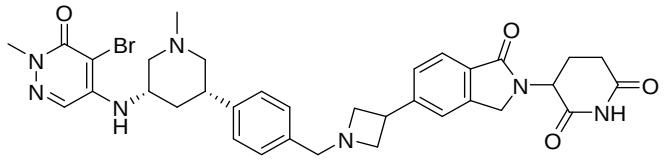
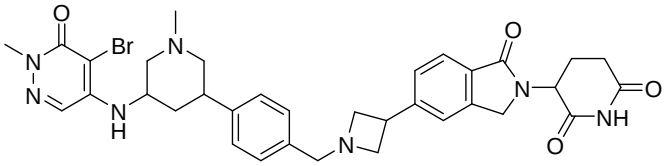
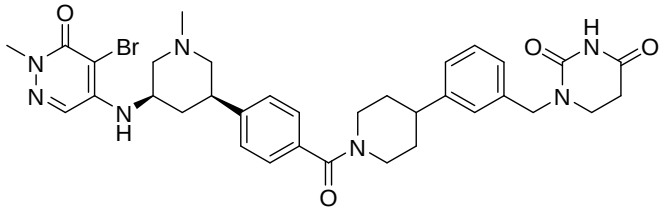
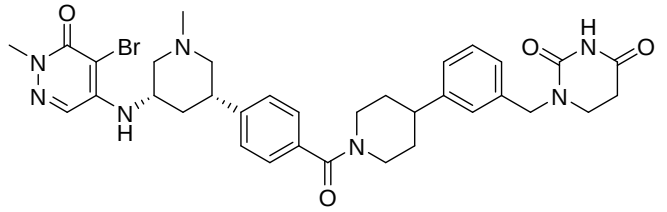
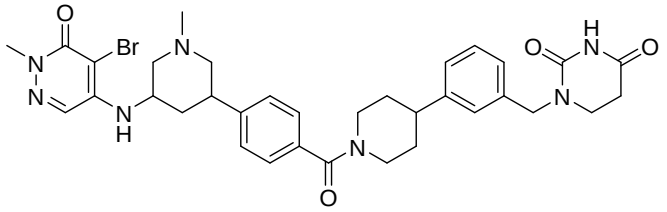
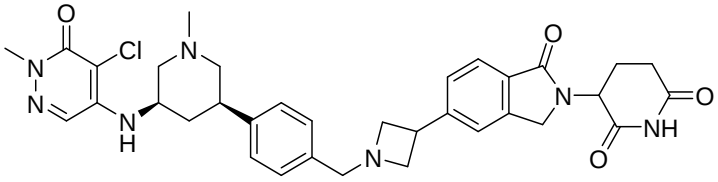
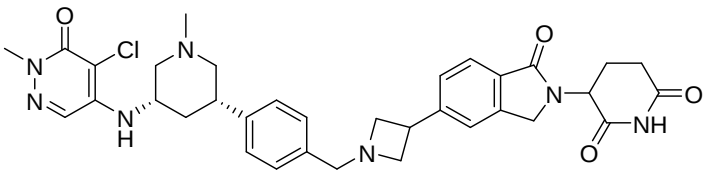
Núm. de compuesto	Estructura
128	
128a	
128b	
129	
129a	
129b	
130	

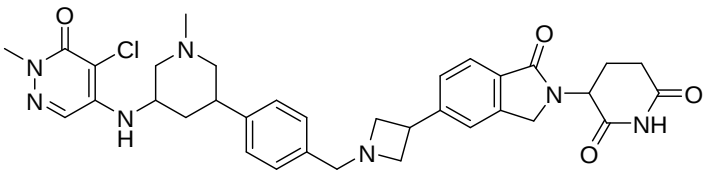
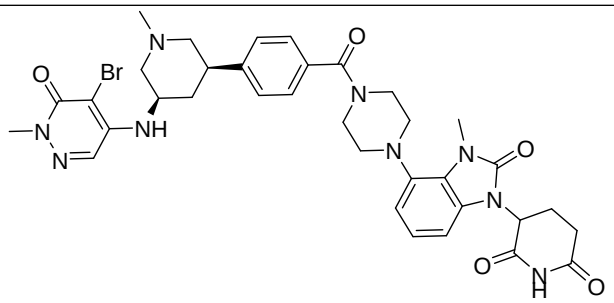
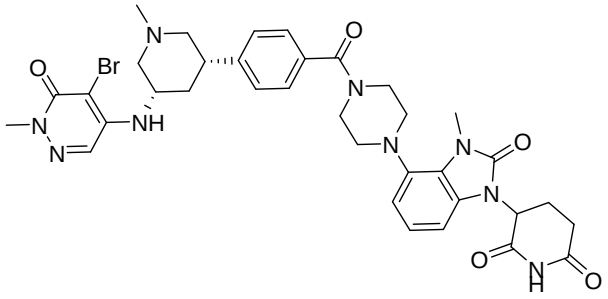
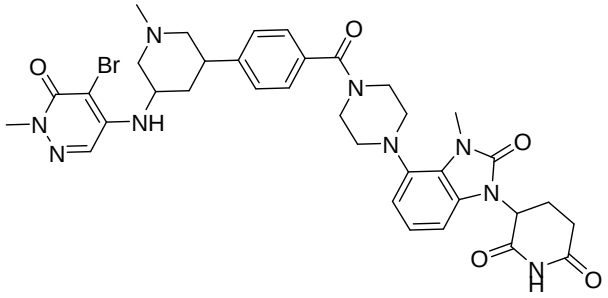
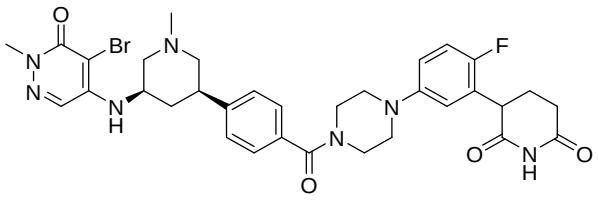
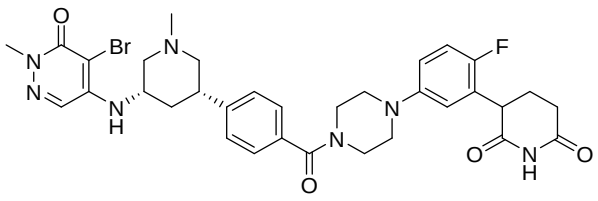
Núm. de compuesto	Estructura
130a	
130b	
131	
131a	
131b	
132	

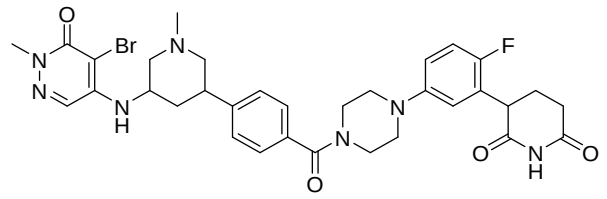
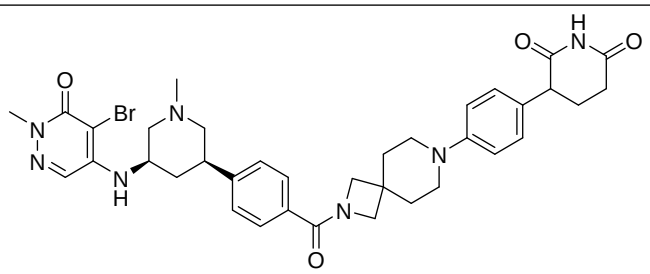
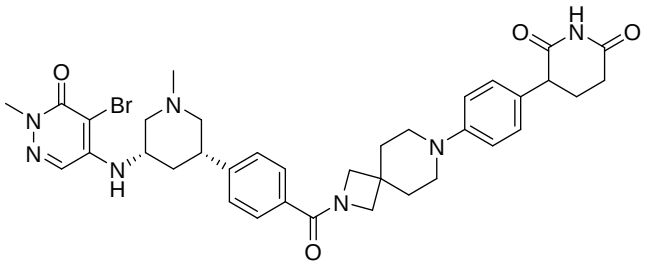
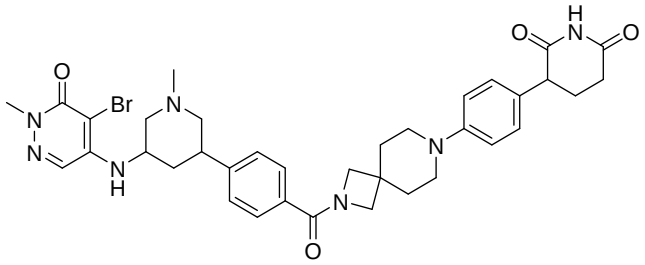
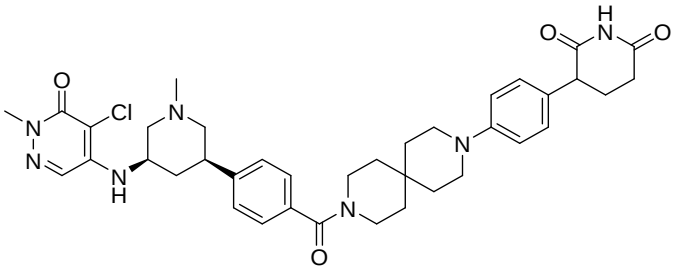
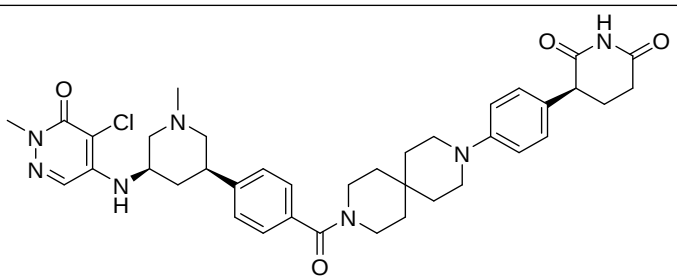
Núm. de compuesto	Estructura
132a	
132b	
133	
133a	
133b	
134	
134a	

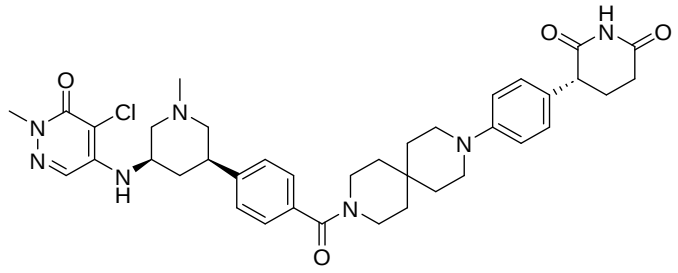
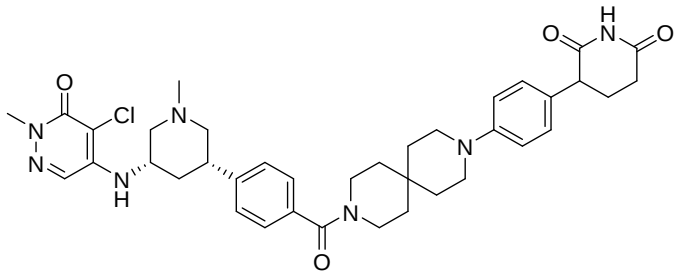
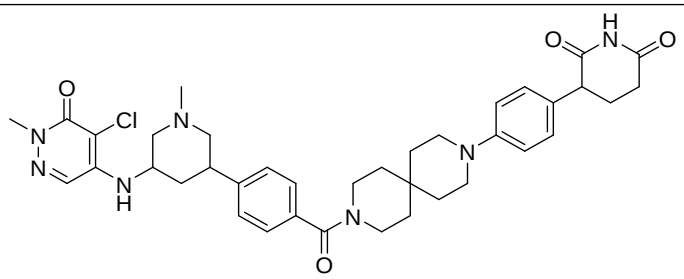
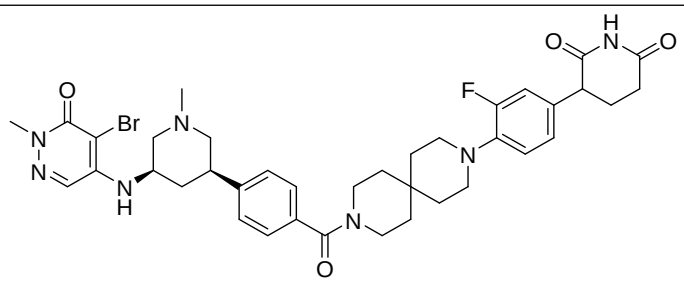
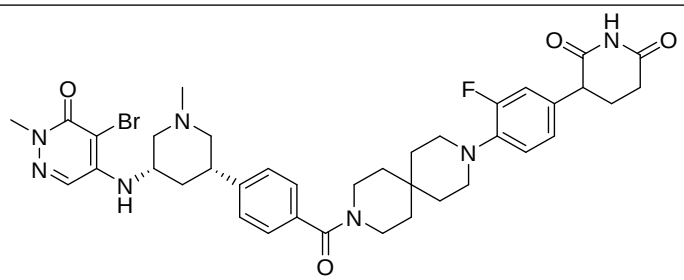
Núm. de compuesto	Estructura
134b	
135	
135a	
135b	
136	
136a	
136b	

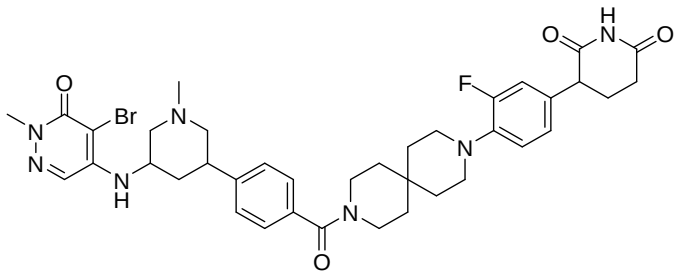
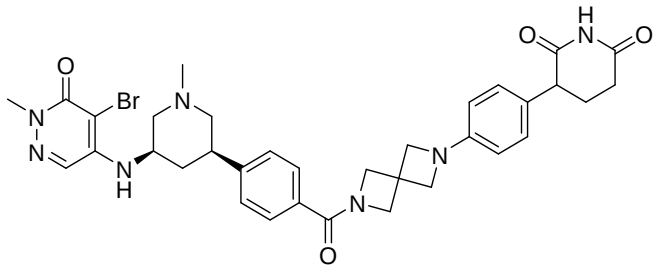
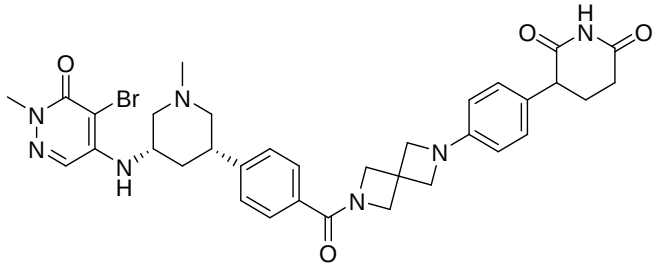
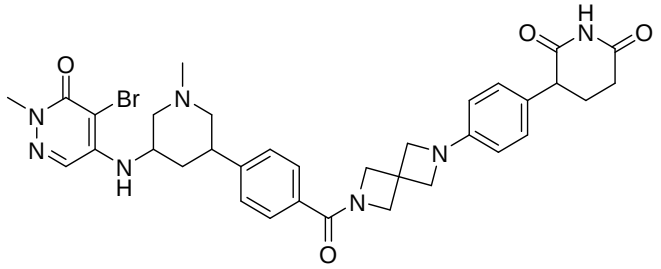
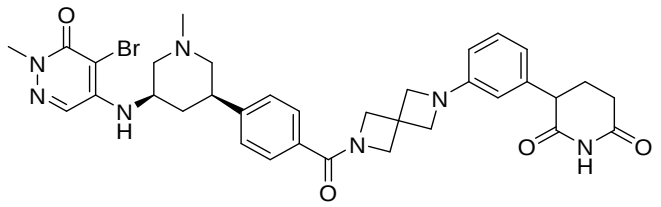
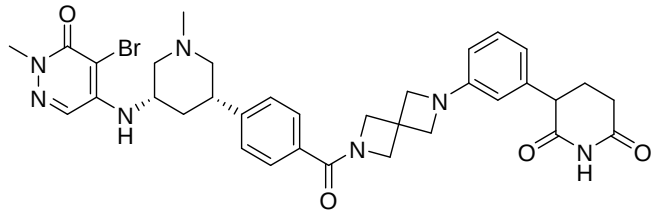
Núm. de compuesto	Estructura
137	
137a	
137b	
138	
138a	
138b	

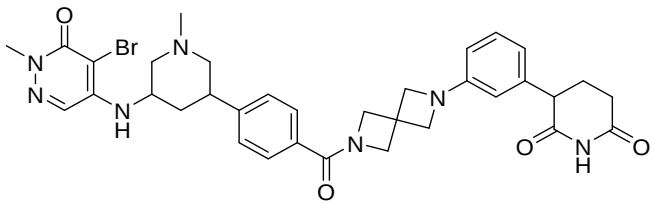
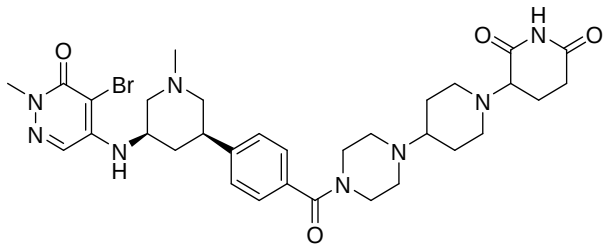
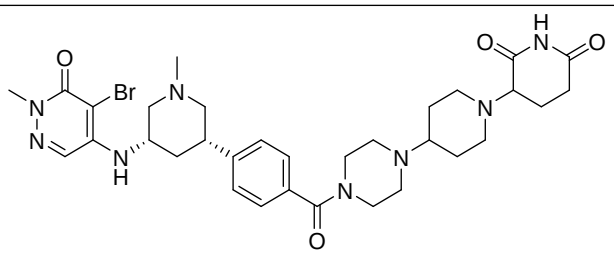
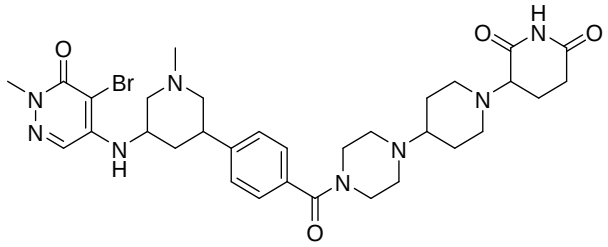
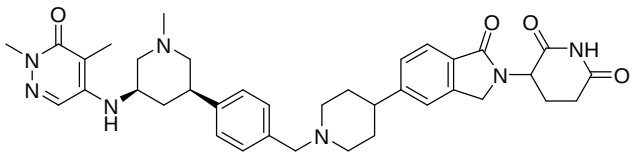
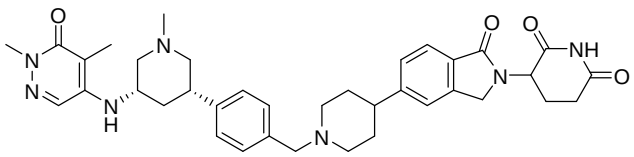
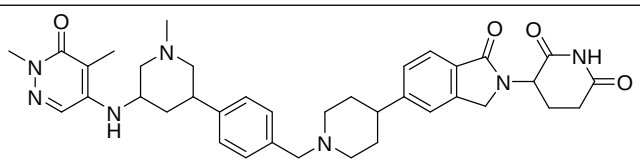
Núm. de compuesto	Estructura
139	
139a	
139b	
140	
140a	
140b	
141	
141a	

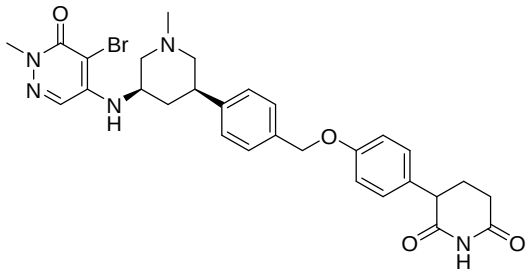
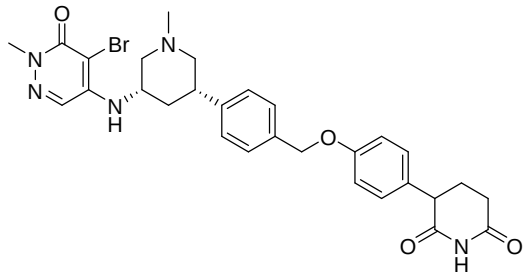
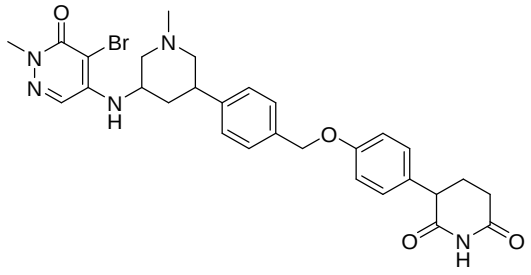
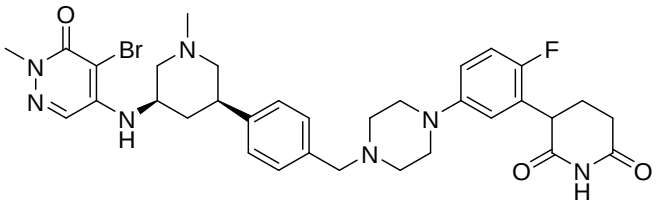
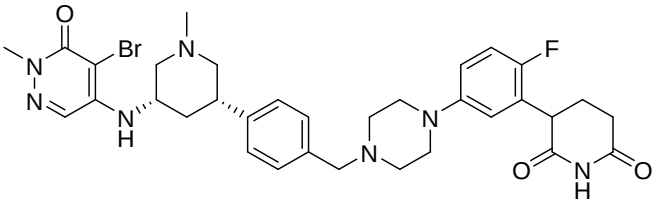
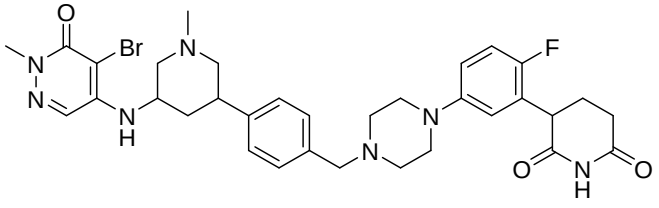
Núm. de compuesto	Estructura
141b	
142	
142a	
142b	
143	
143a	

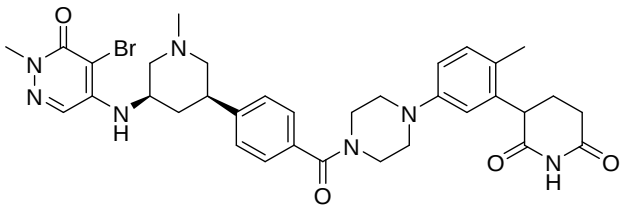
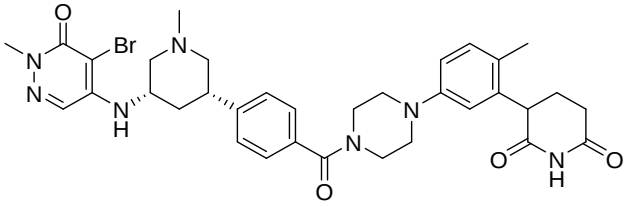
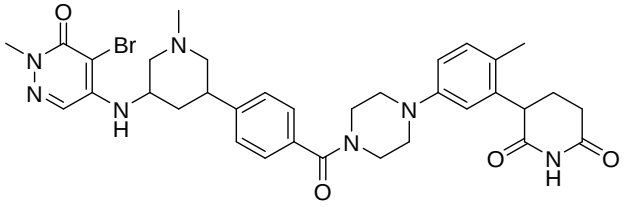
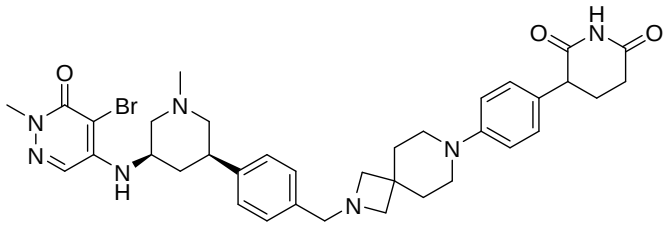
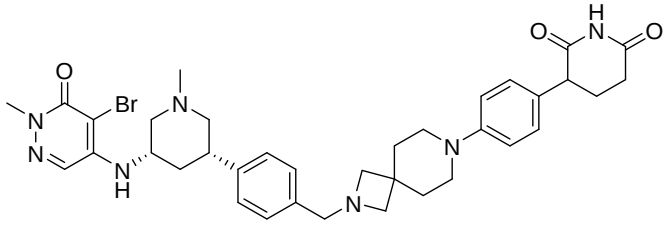
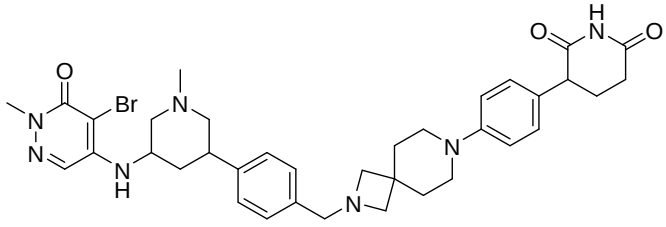
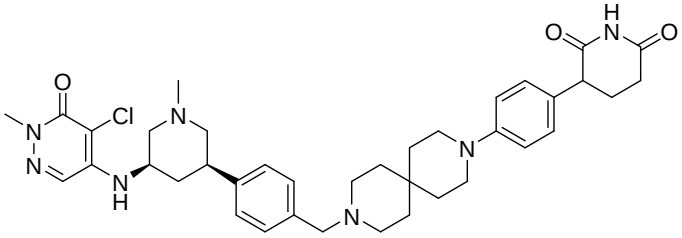
Núm. de compuesto	Estructura
143b	
144	
144a	
144b	
145	
145-1	

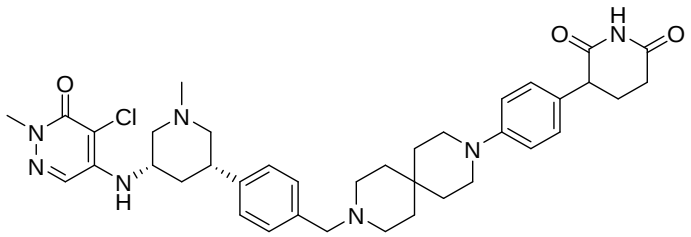
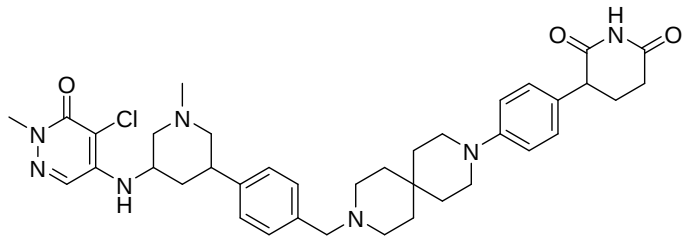
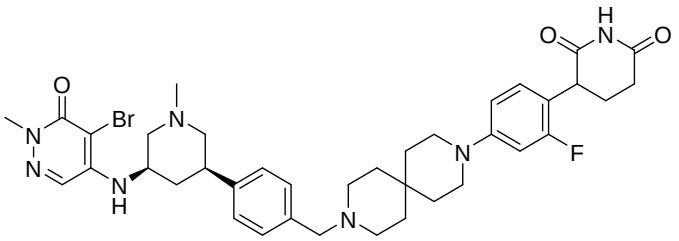
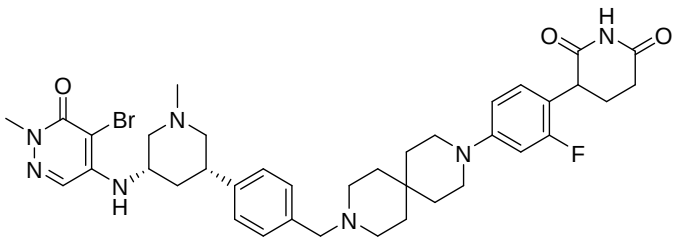
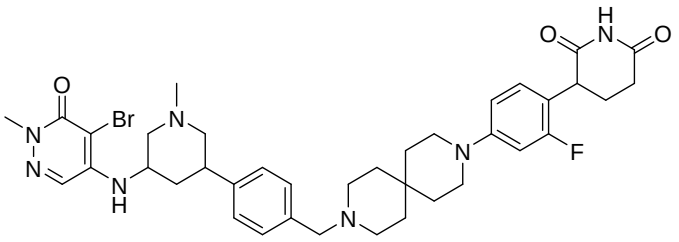
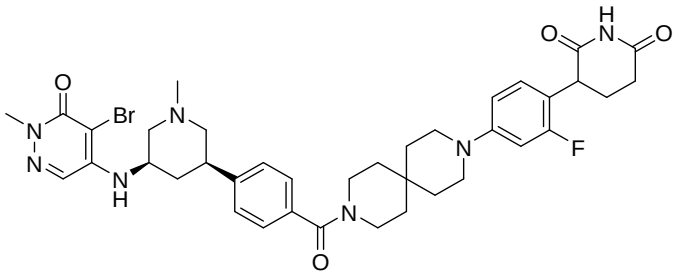
Núm. de compuesto	Estructura
145-2	
145a	
145b	
146	
146a	

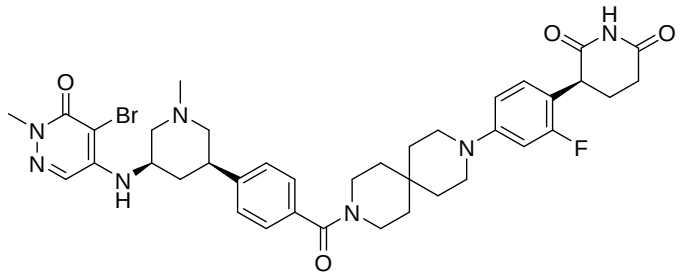
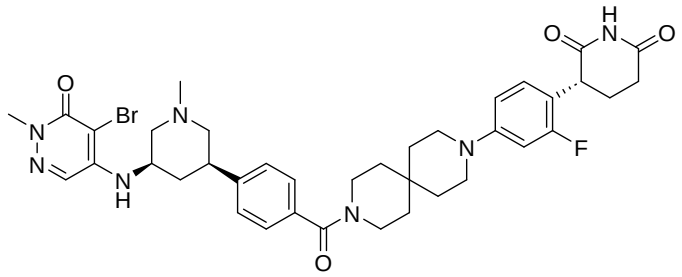
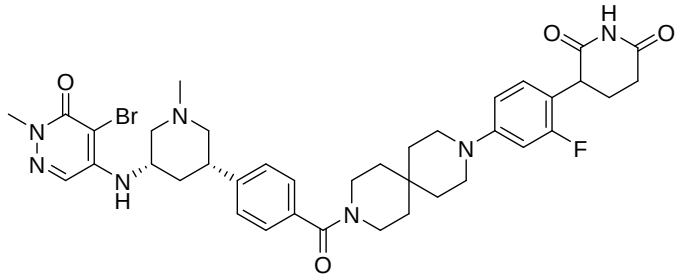
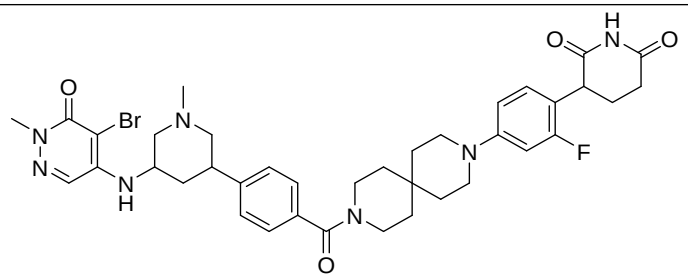
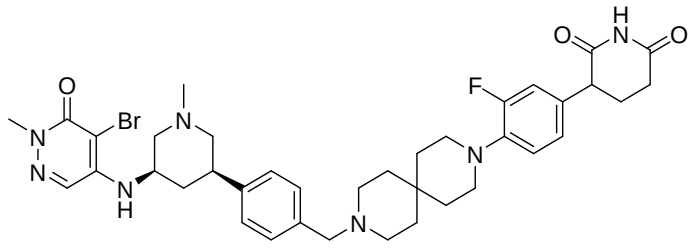
Núm. de compuesto	Estructura
146b	
147	
147a	
147b	
148	
148a	

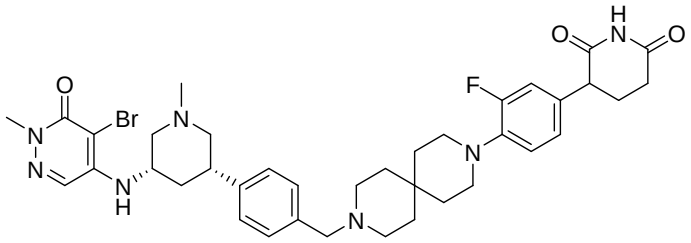
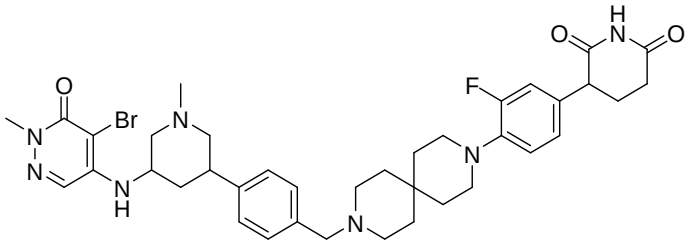
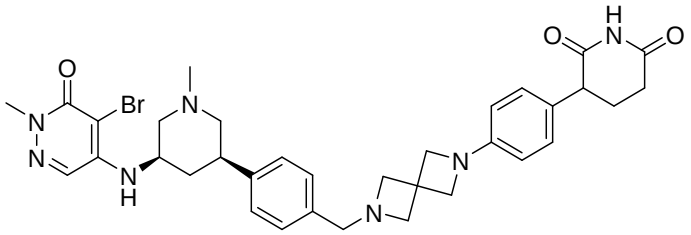
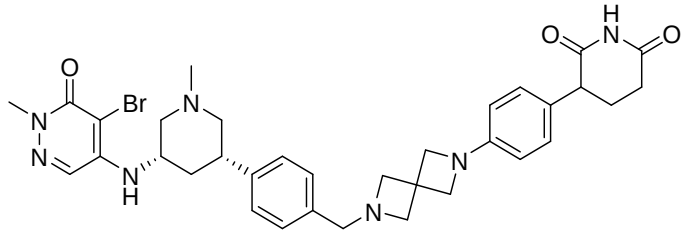
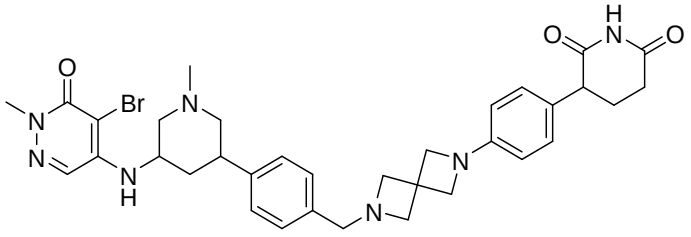
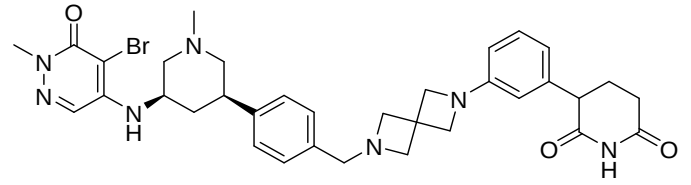
Núm. de compuesto	Estructura
148b	
149	
149a	
149b	
150	
150a	
150b	

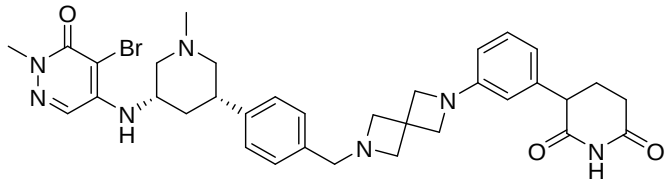
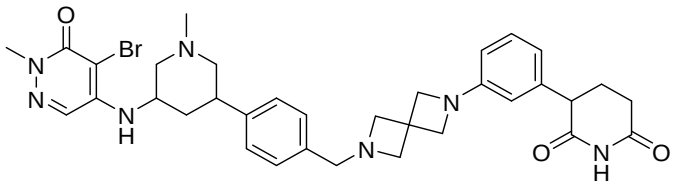
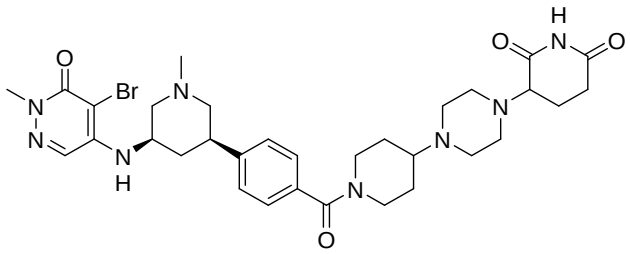
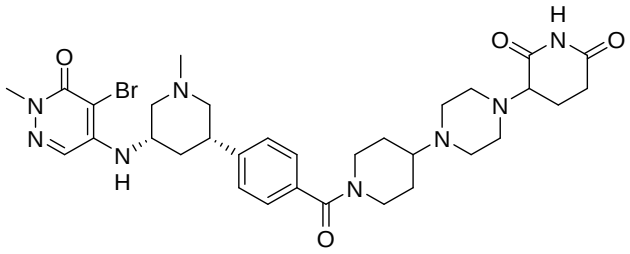
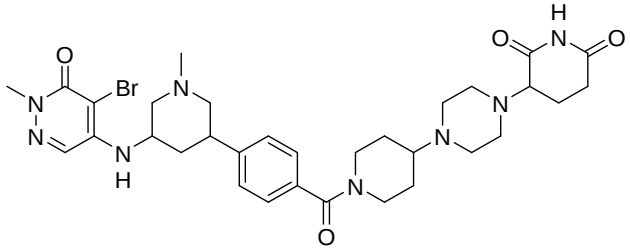
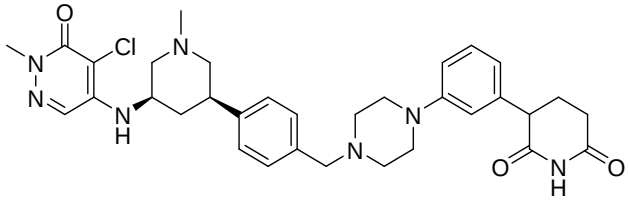
Núm. de compuesto	Estructura
151	
151a	
151b	
152	
152a	
152b	

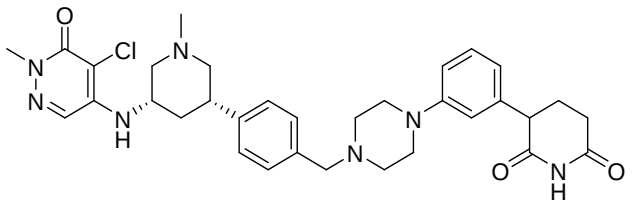
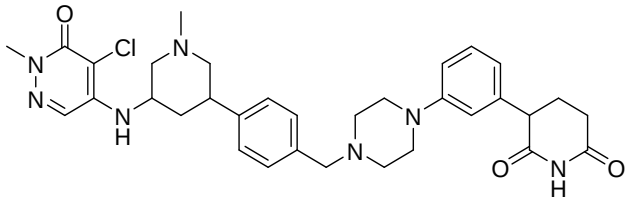
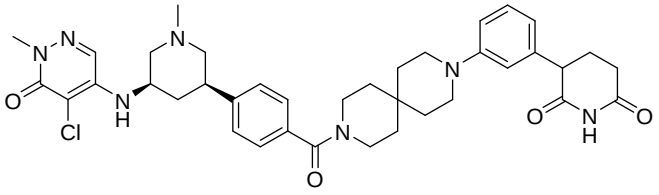
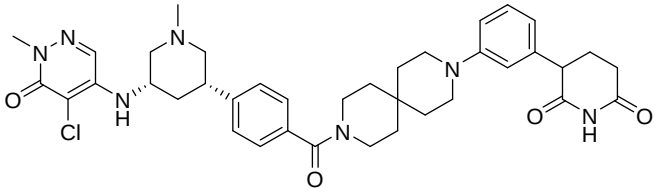
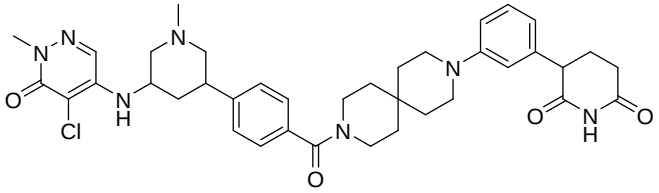
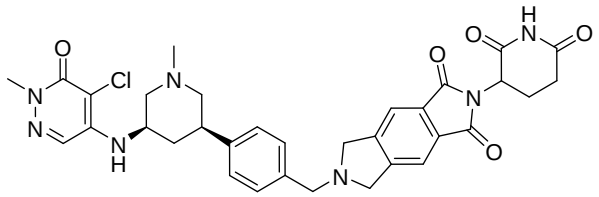
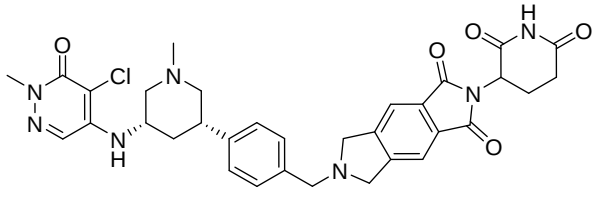
Núm. de compuesto	Estructura
153	
153a	
153b	
154	
154a	
154b	
155	

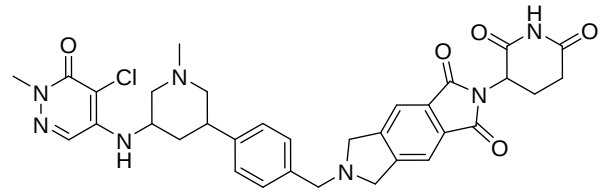
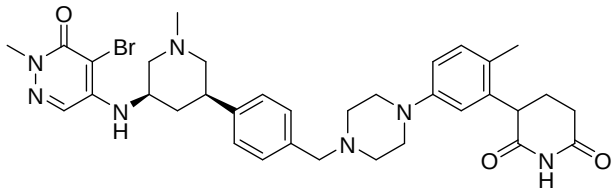
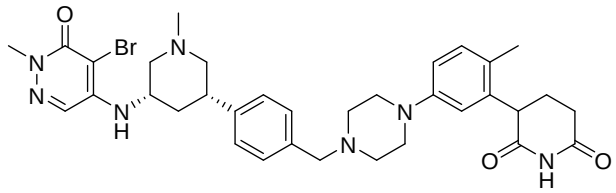
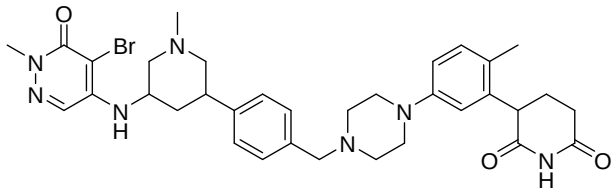
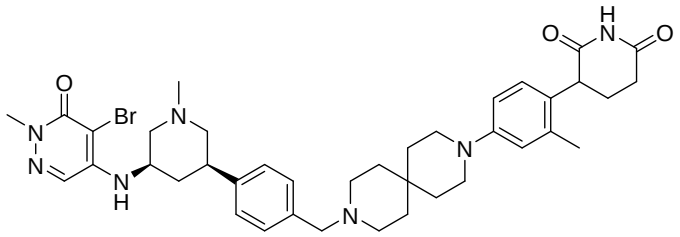
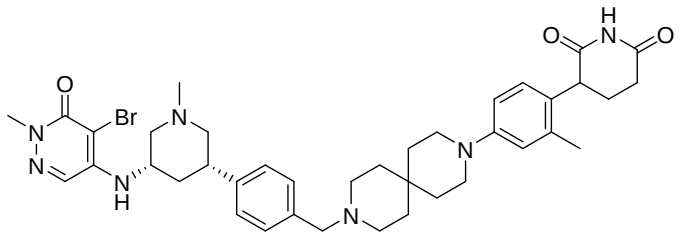
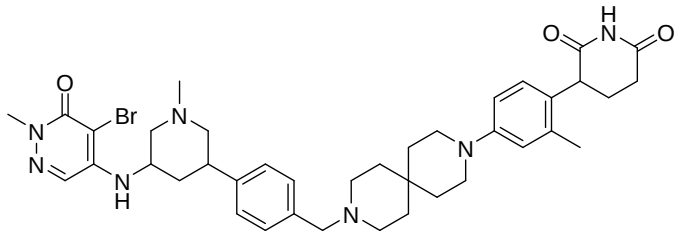
Núm. de compuesto	Estructura
155a	
155b	
156	
156a	
156b	
157	

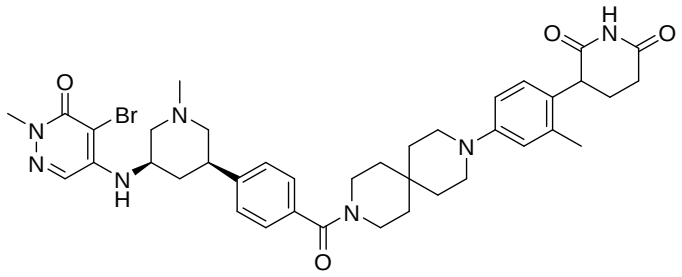
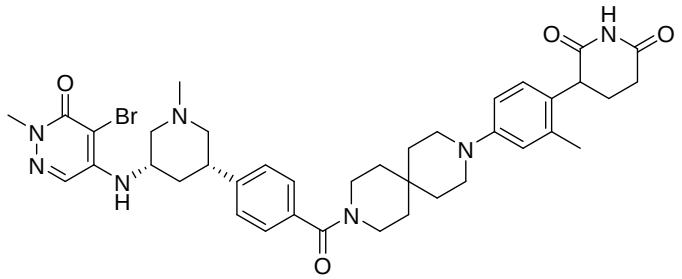
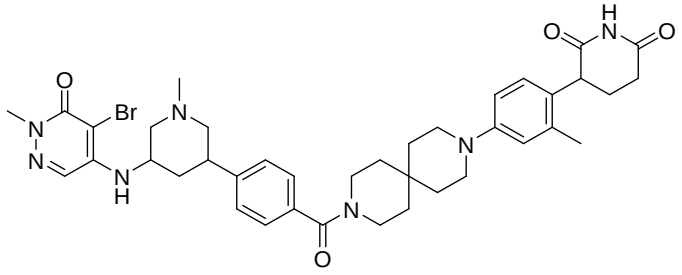
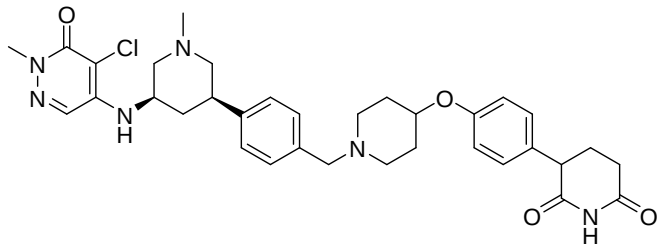
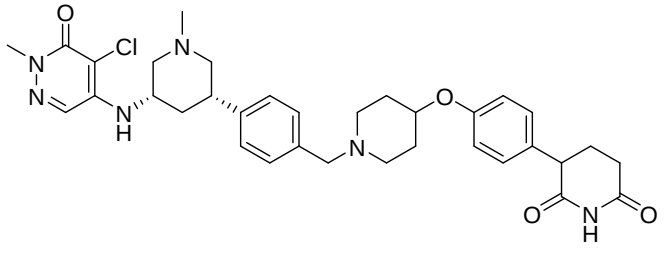
Núm. de compuesto	Estructura
157-1	
157-2	
157a	
157b	
158	

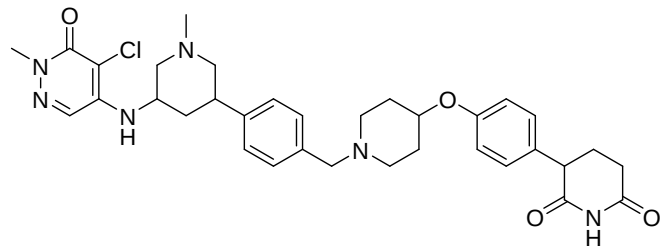
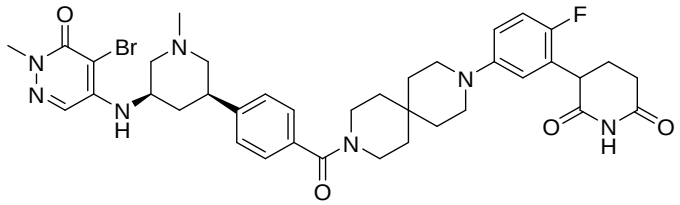
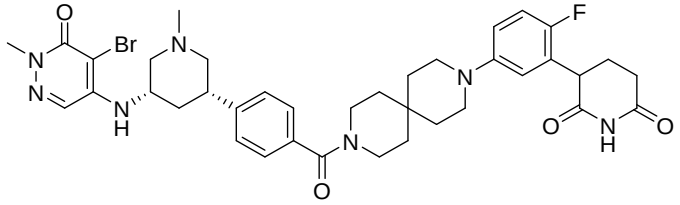
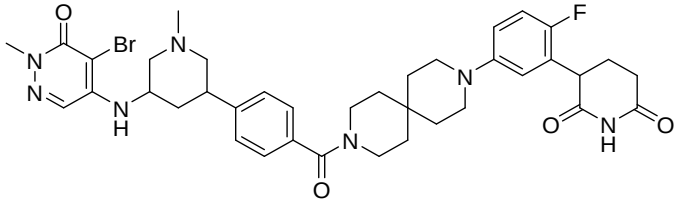
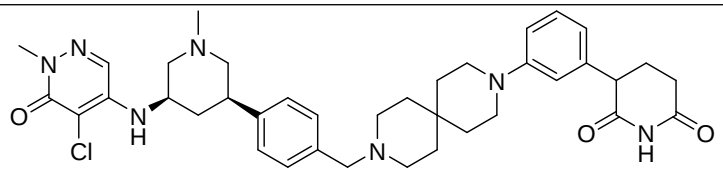
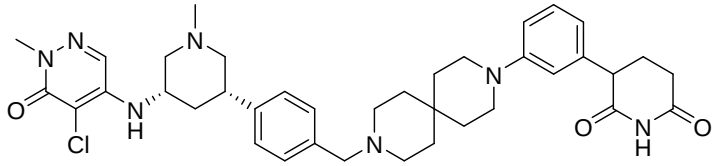
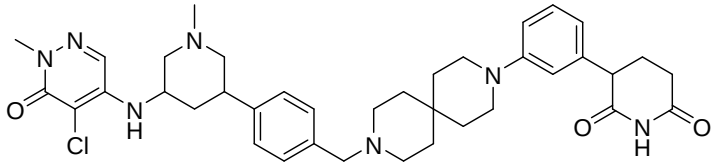
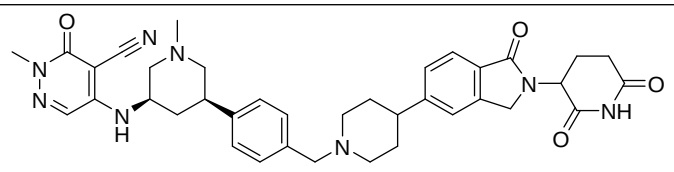
Núm. de compuesto	Estructura
158a	
158b	
159	
159a	
159b	
160	

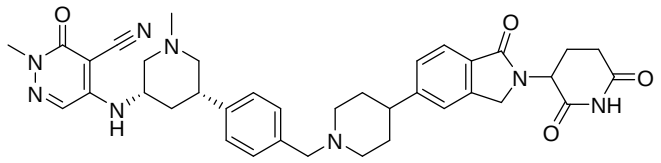
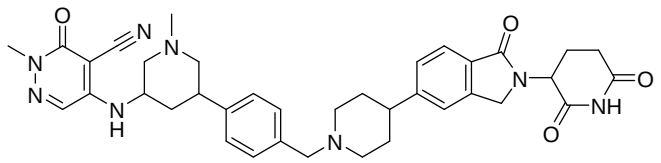
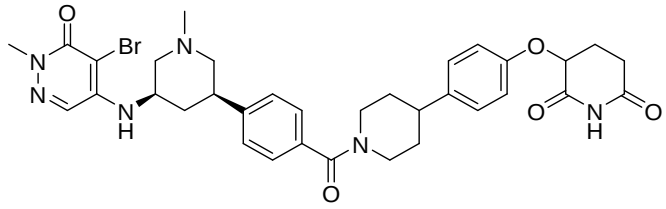
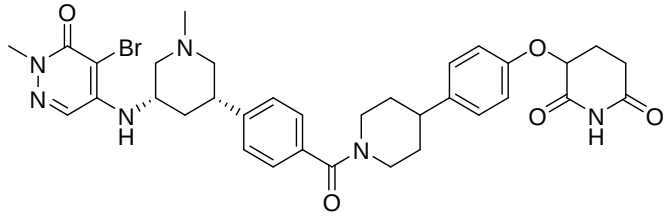
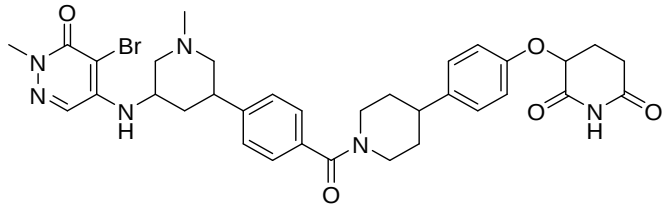
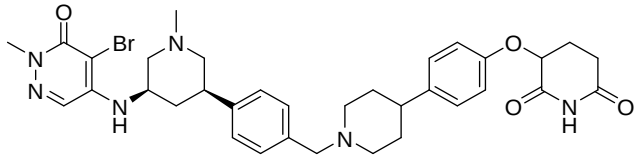
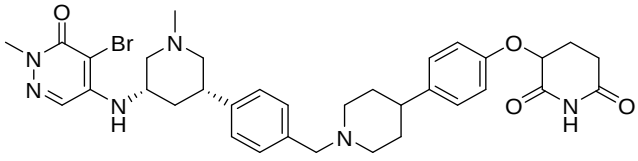
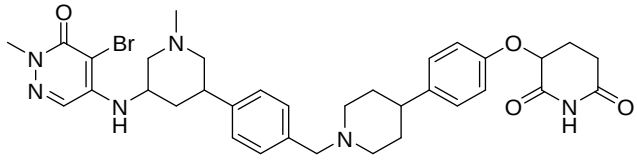
Núm. de compuesto	Estructura
160a	
160b	
161	
161a	
161b	
162	

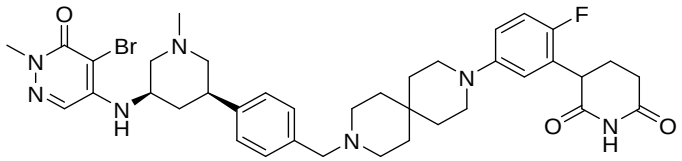
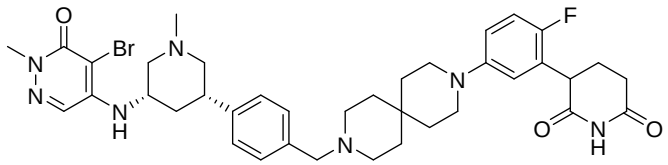
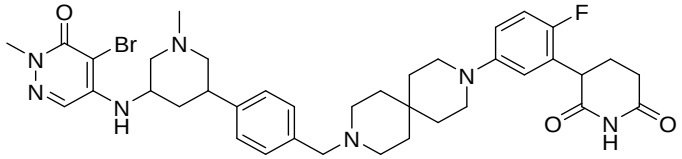
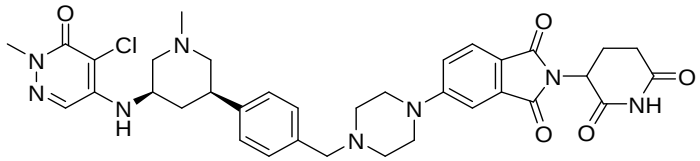
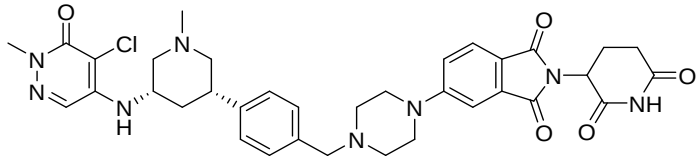
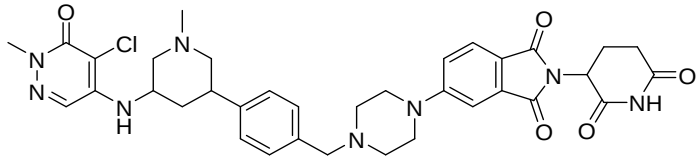
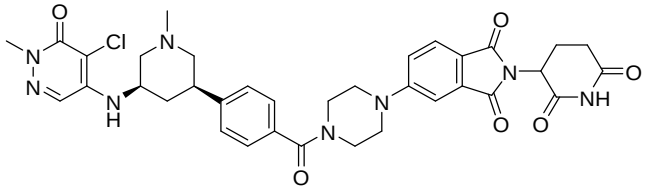
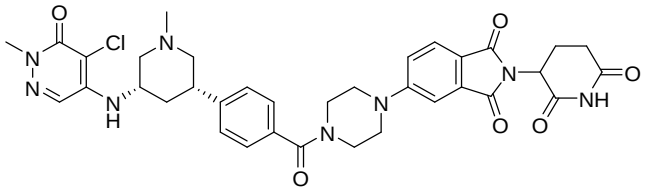
Núm. de compuesto	Estructura
162a	
162b	
163	
163a	
163b	
164	
164a	

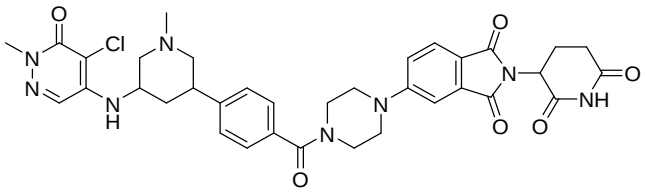
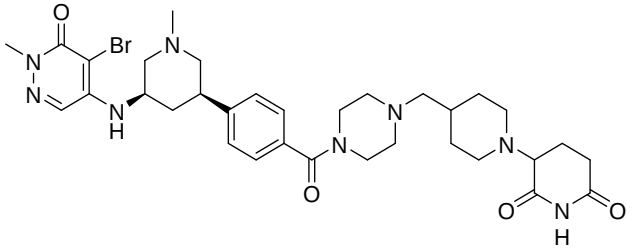
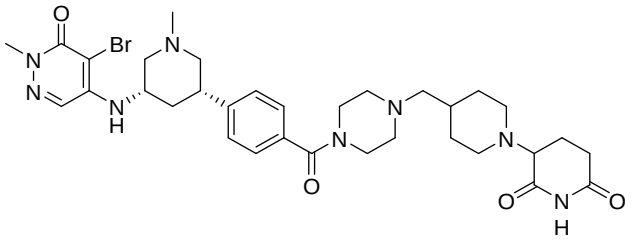
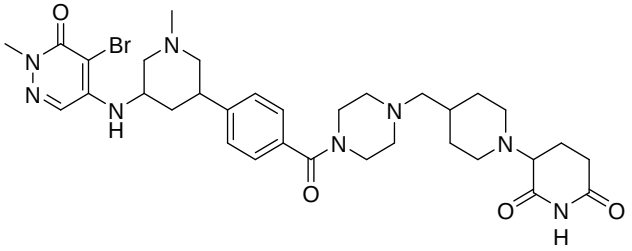
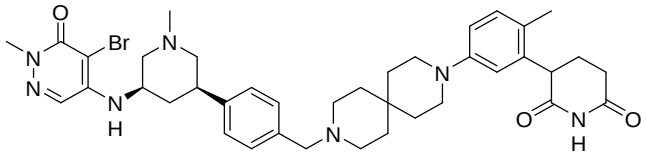
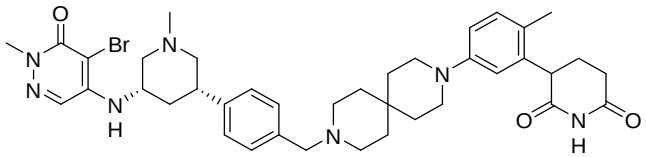
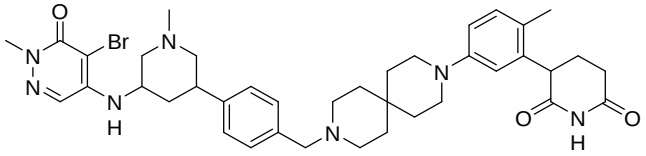
Núm. de compuesto	Estructura
164b	
165	
165a	
165b	
166	
166a	
166b	

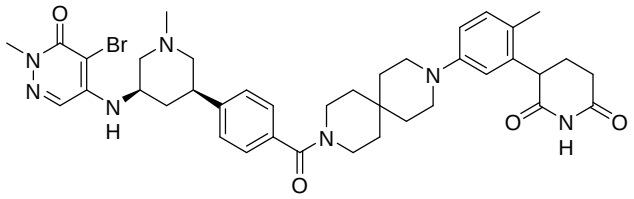
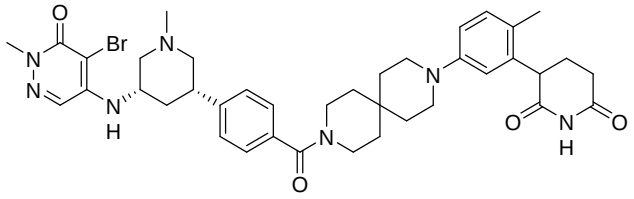
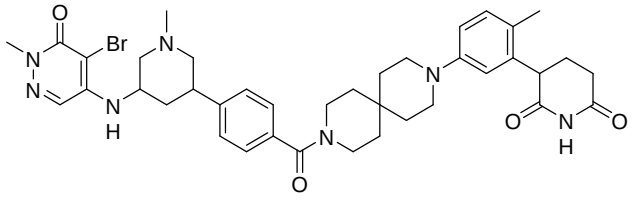
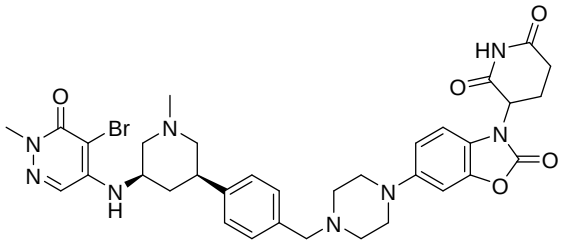
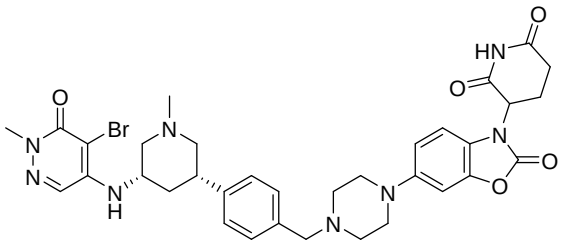
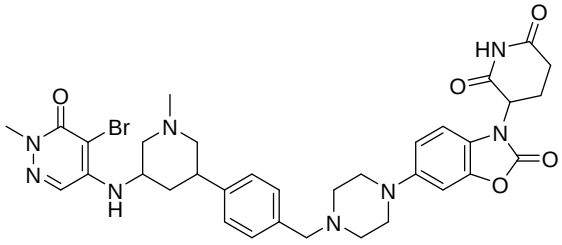
Núm. de compuesto	Estructura
167	
167a	
167b	
168	
168a	

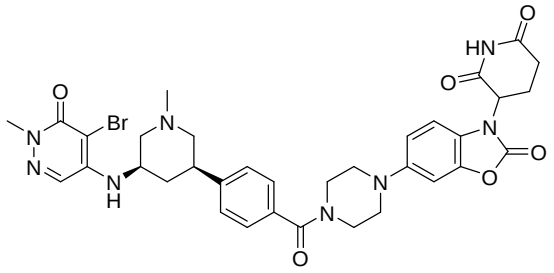
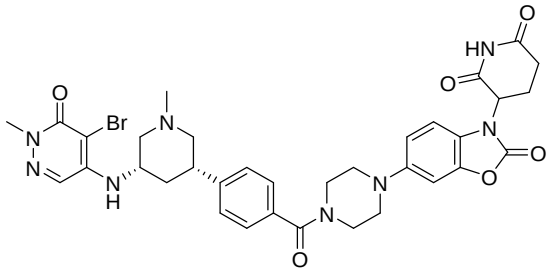
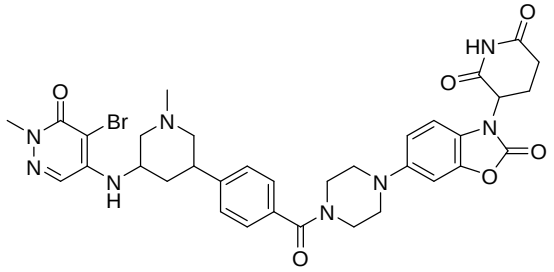
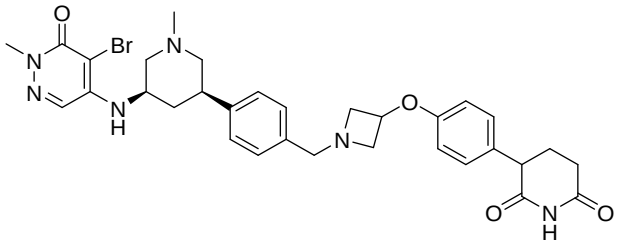
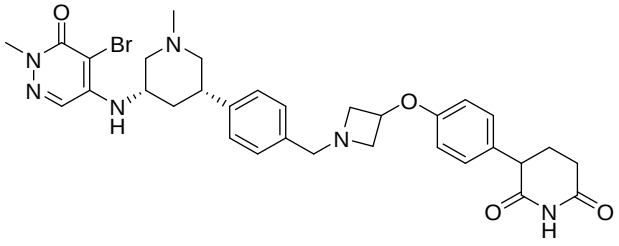
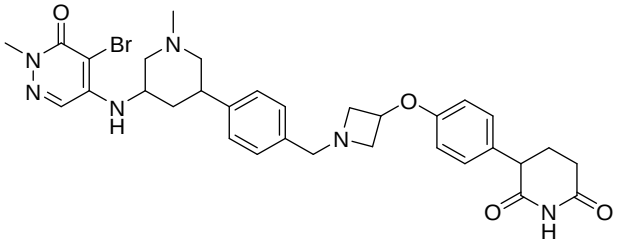
Núm. de compuesto	Estructura
168b	
169	
169a	
169b	
170	
170a	
170b	
171	

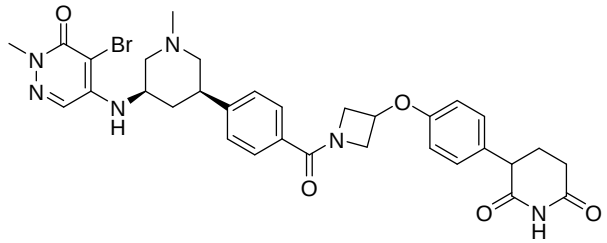
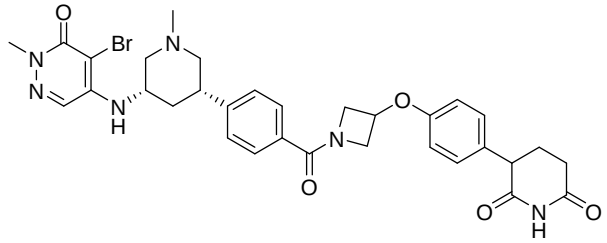
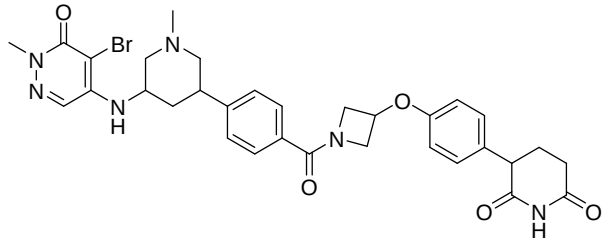
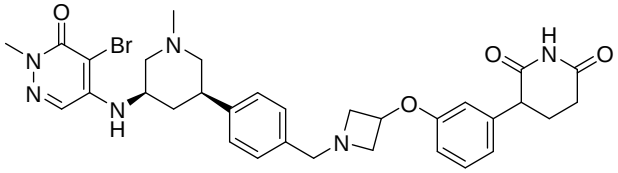
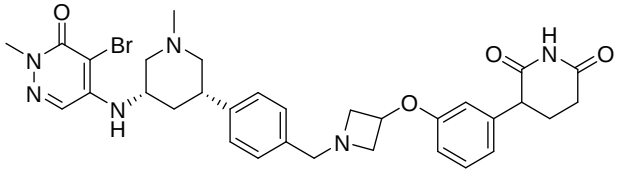
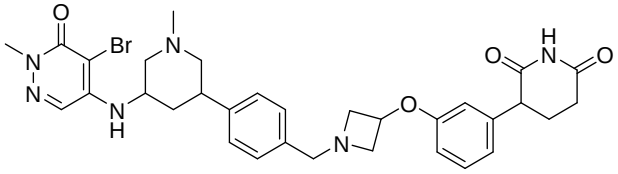
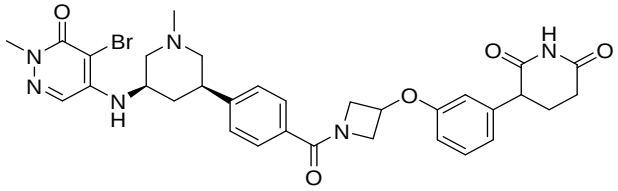
Núm. de compuesto	Estructura
171a	
171b	
172	
172a	
172b	
173	
173a	
173b	

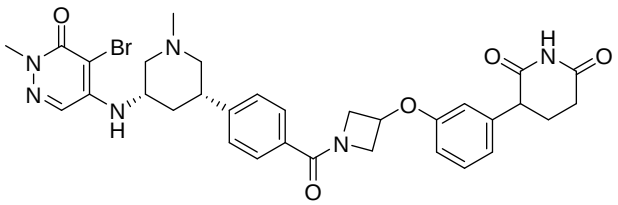
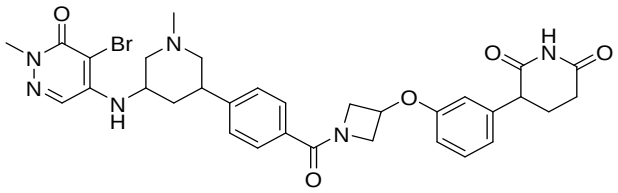
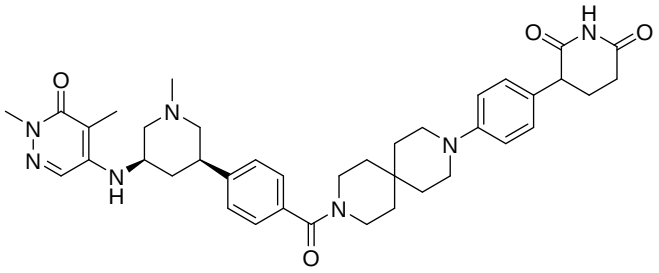
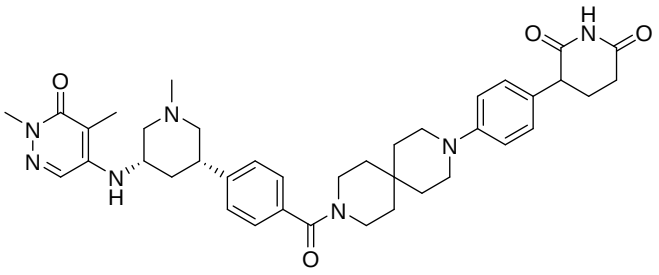
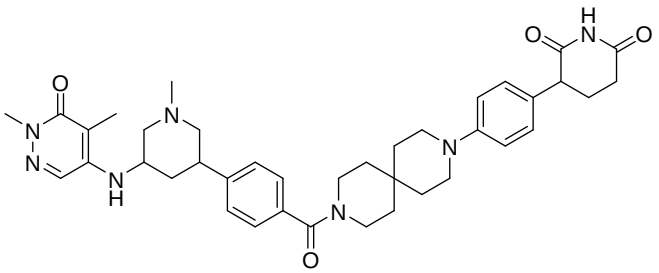
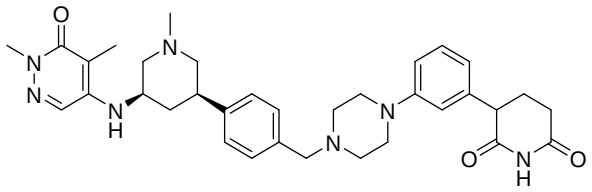
Núm. de compuesto	Estructura
174	
174a	
174b	
175	
175a	
175b	
176	
176a	

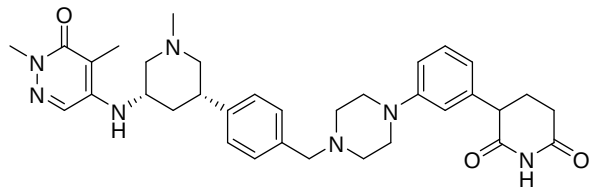
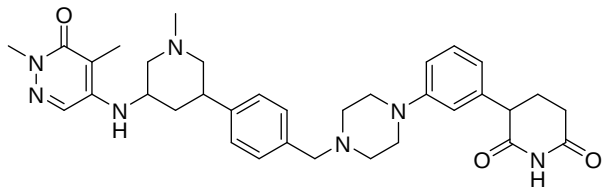
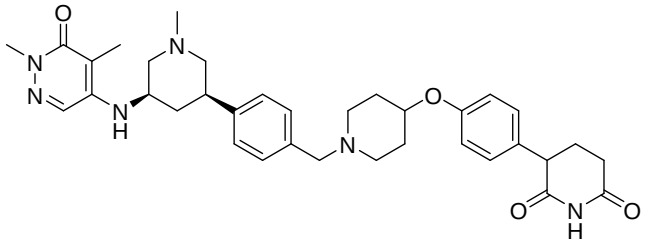
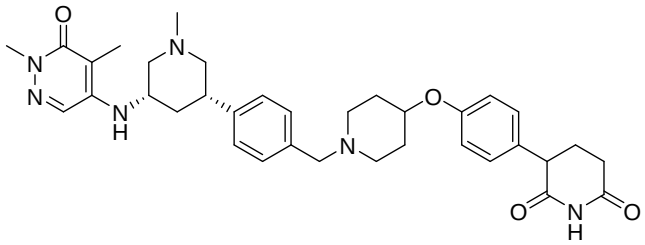
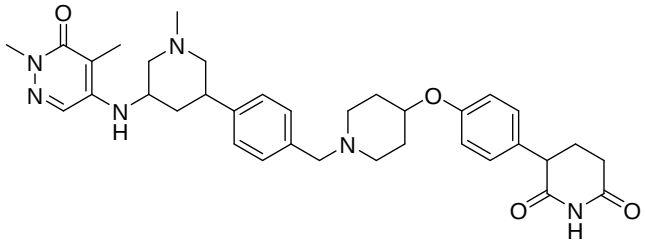
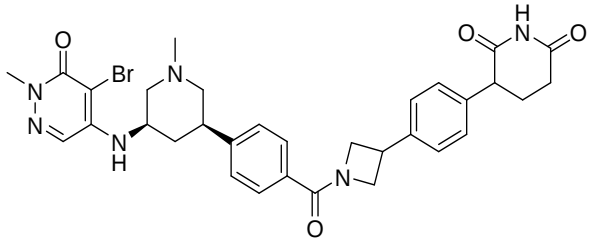
Núm. de compuesto	Estructura
176b	
177	
177a	
177b	
178	
178a	
178b	

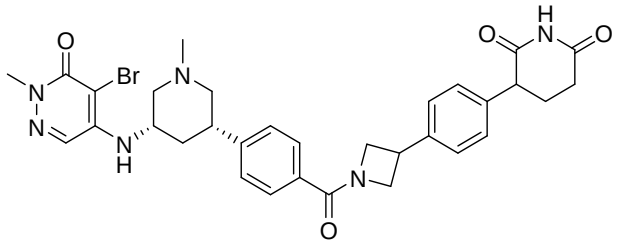
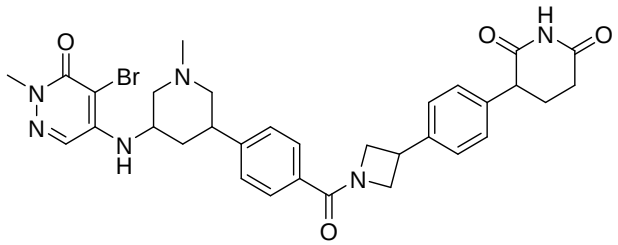
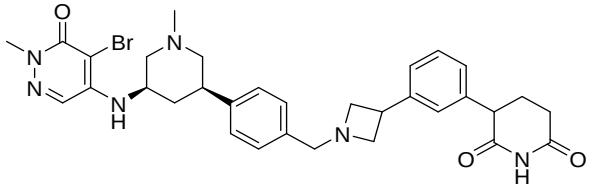
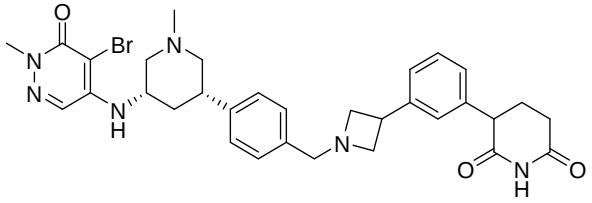
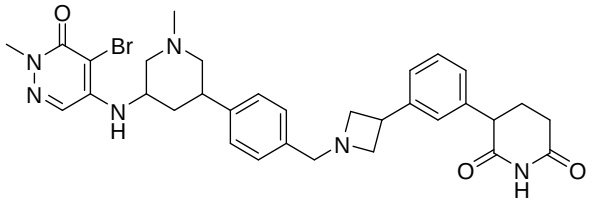
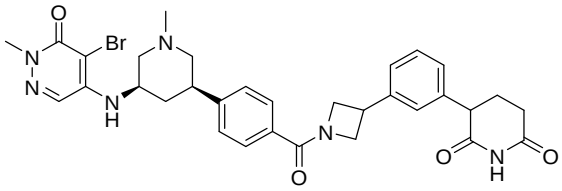
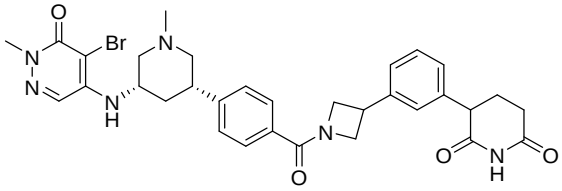
Núm. de compuesto	Estructura
179	
179a	
179b	
180	
180a	
180b	

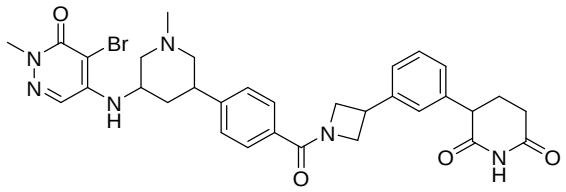
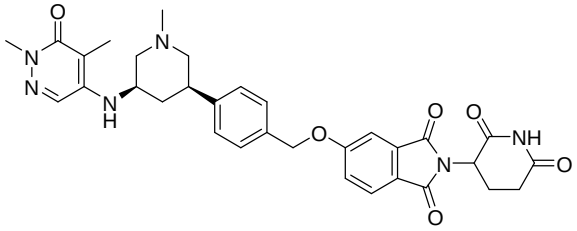
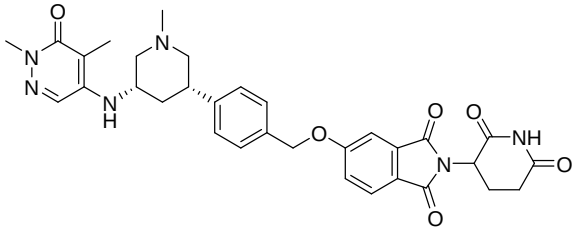
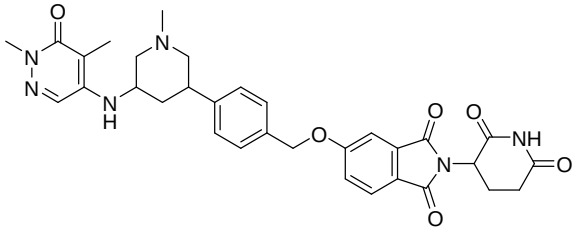
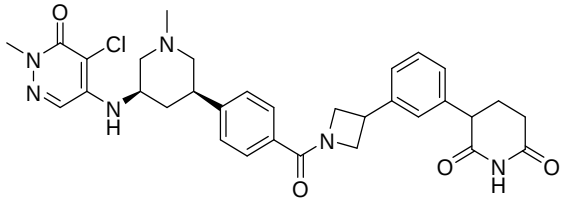
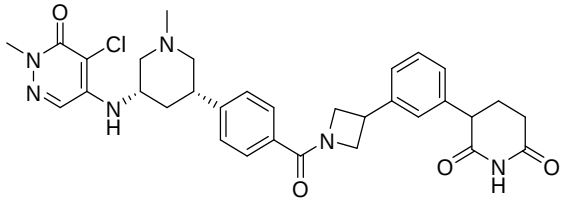
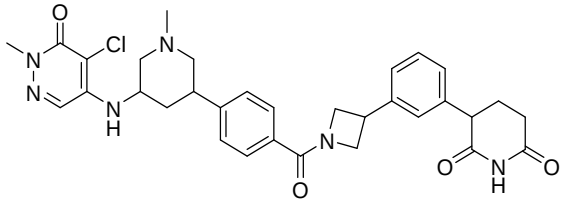
Núm. de compuesto	Estructura
181	
181a	
181b	
182	
182a	
182b	

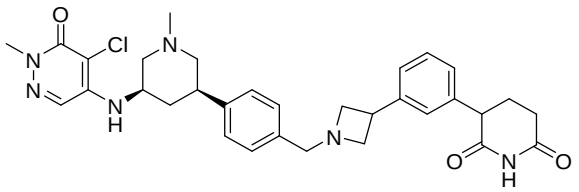
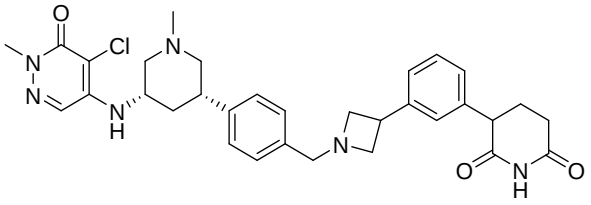
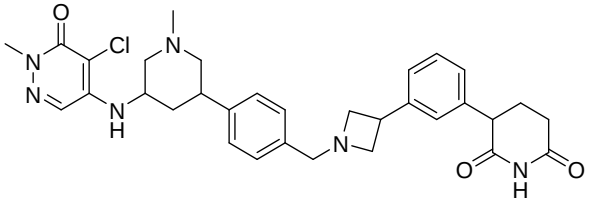
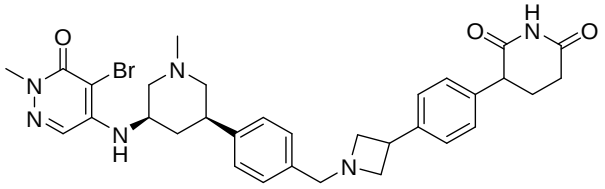
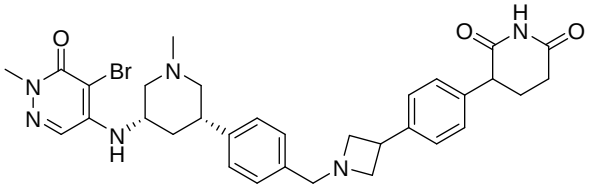
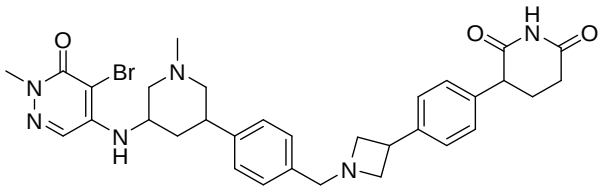
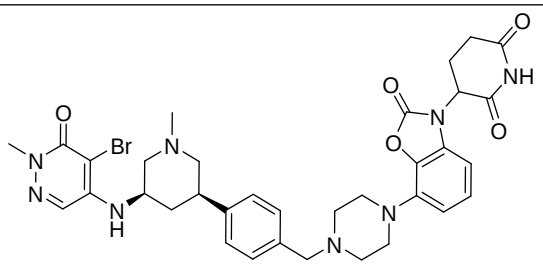
Núm. de compuesto	Estructura
183	
183a	
183b	
184	
184a	
184b	
185	

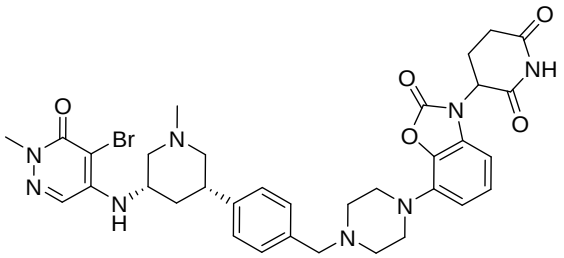
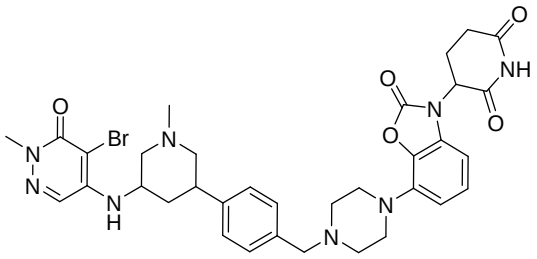
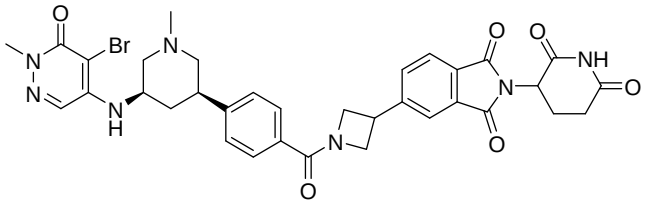
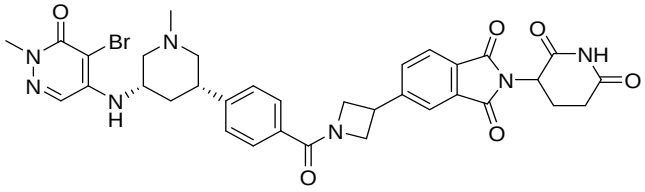
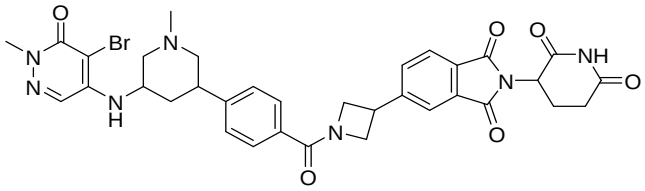
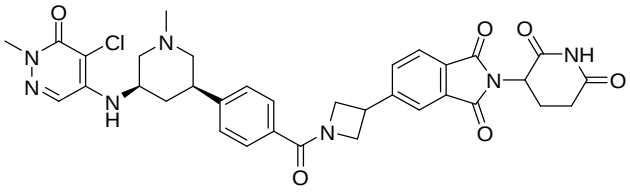
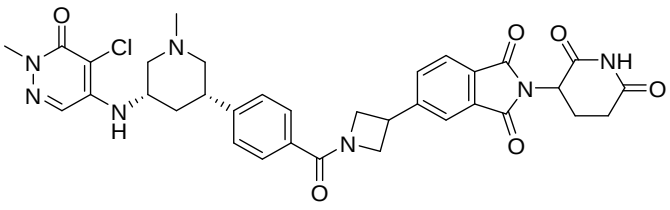
Núm. de compuesto	Estructura
185a	
185b	
186	
186a	
186b	
187	

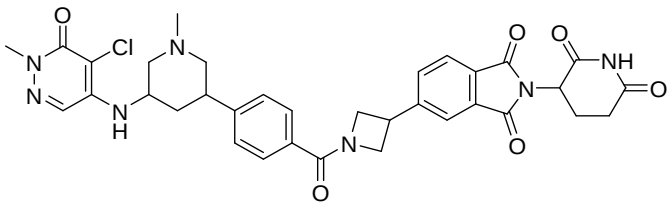
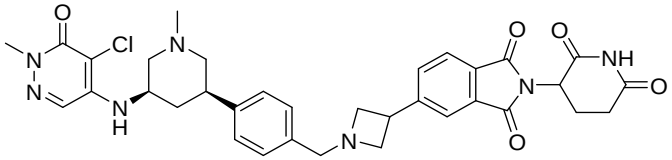
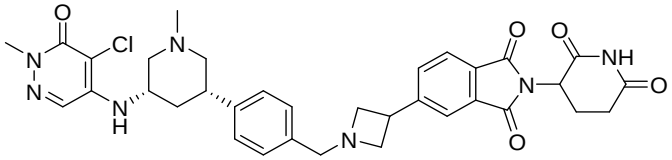
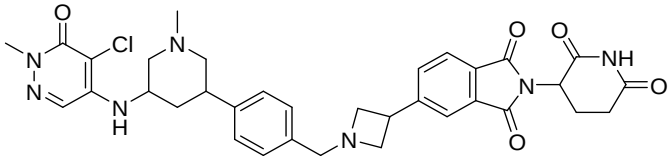
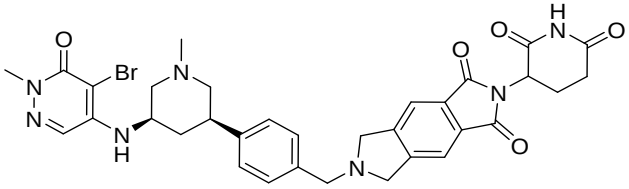
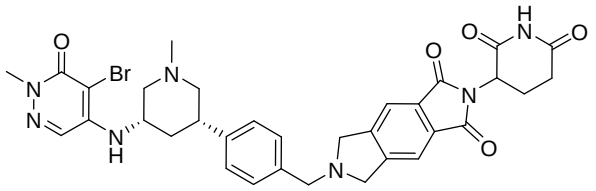
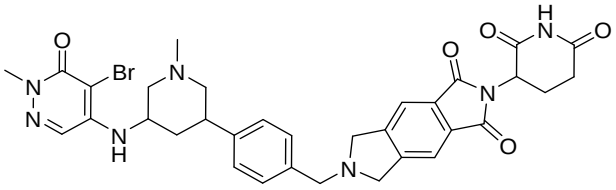
Núm. de compuesto	Estructura
187a	
187b	
188	
188a	
188b	
189	

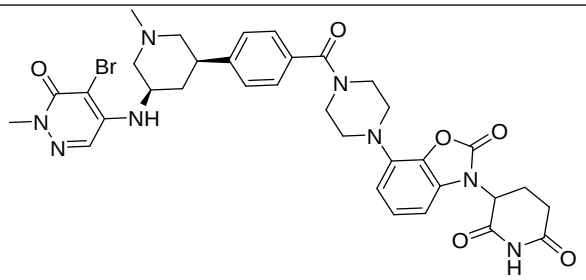
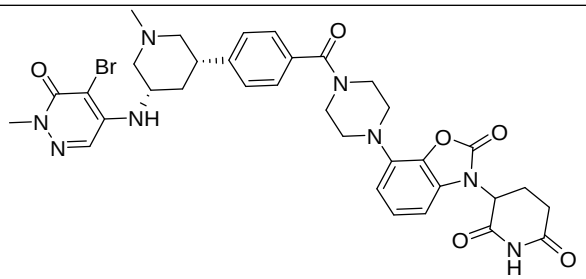
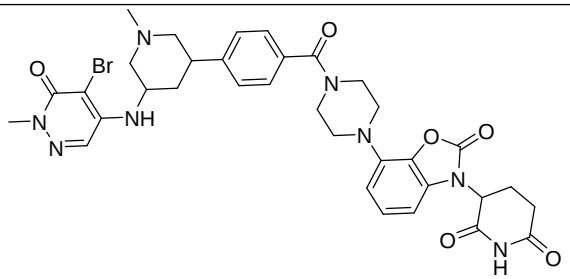
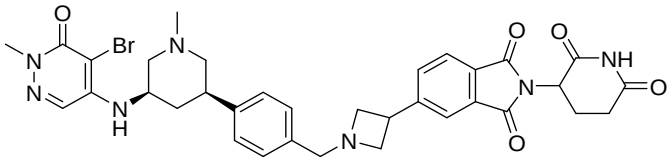
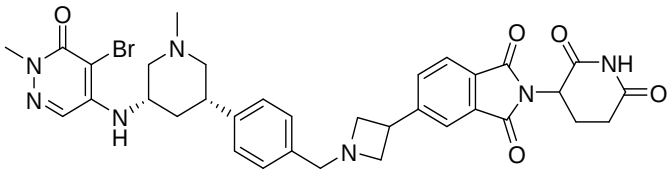
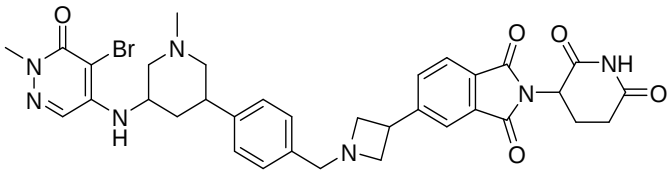
Núm. de compuesto	Estructura
189a	
189b	
190	
190a	
190b	
191	
191a	

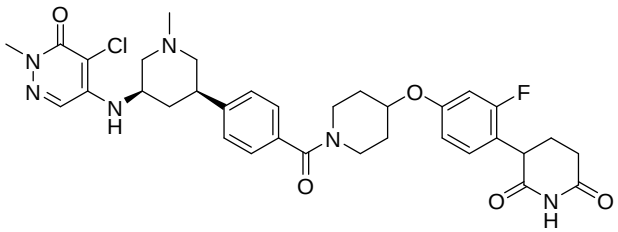
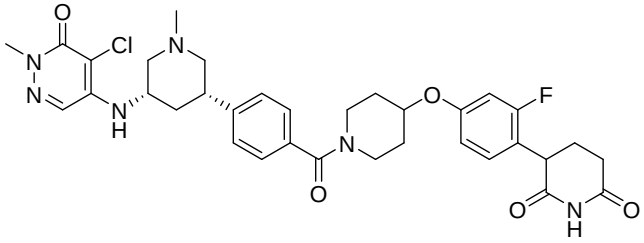
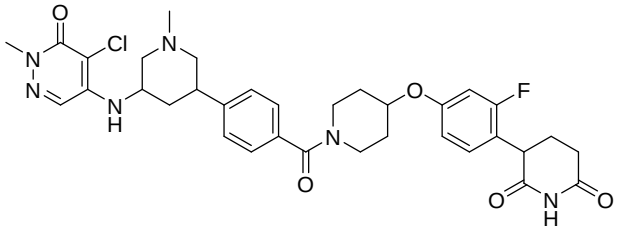
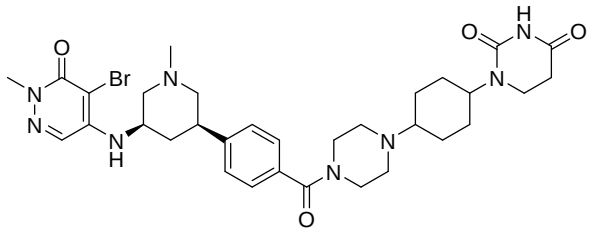
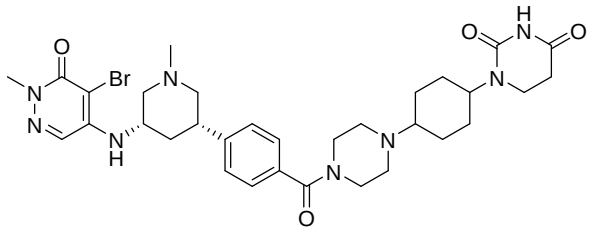
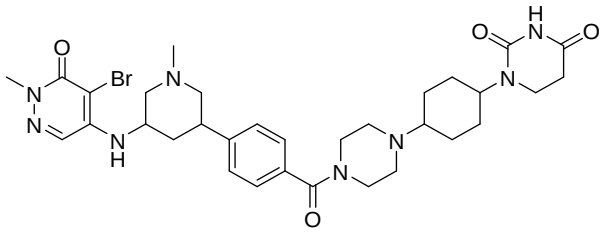
Núm. de compuesto	Estructura
191b	
192	
192a	
192b	
193	
193a	
193b	

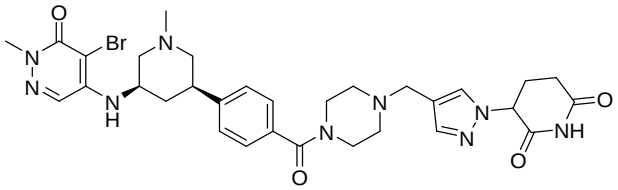
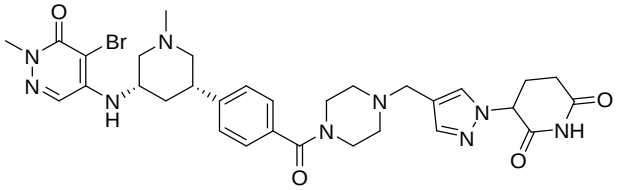
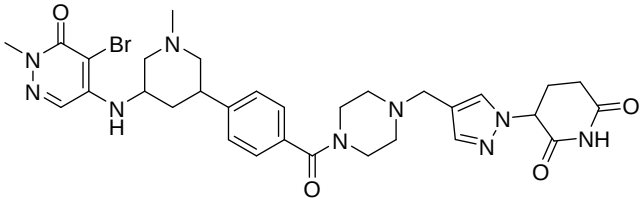
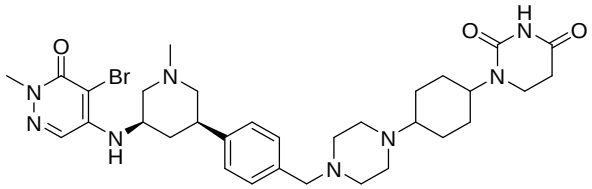
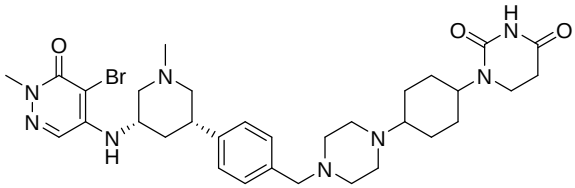
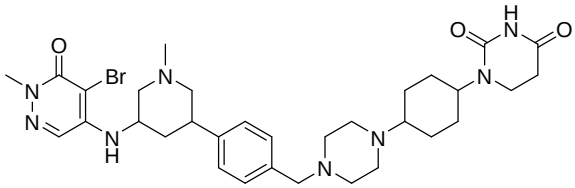
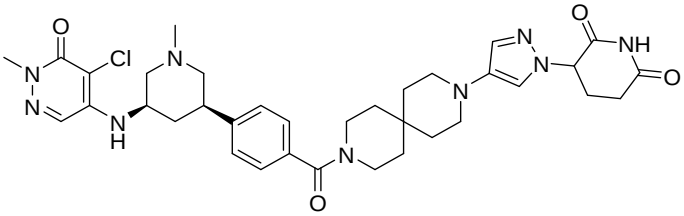
Núm. de compuesto	Estructura
194	
194a	
194b	
195	
195a	
195b	
196	

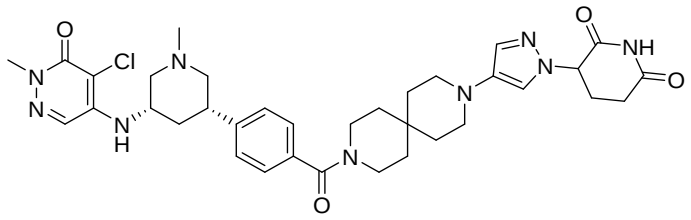
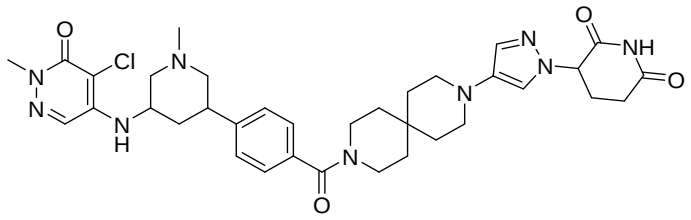
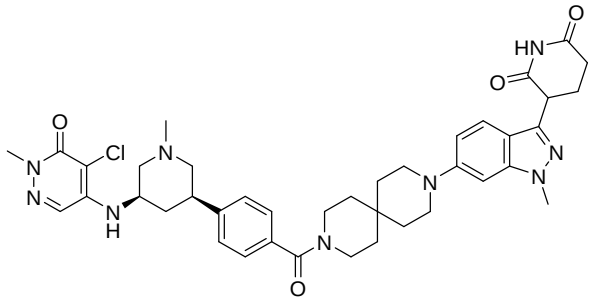
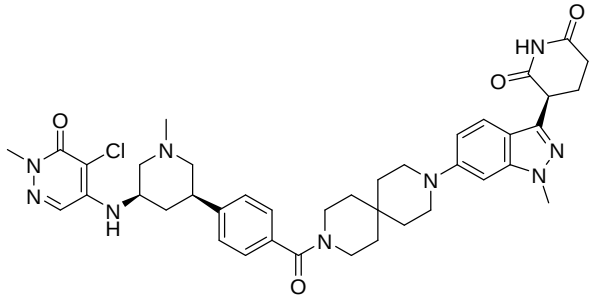
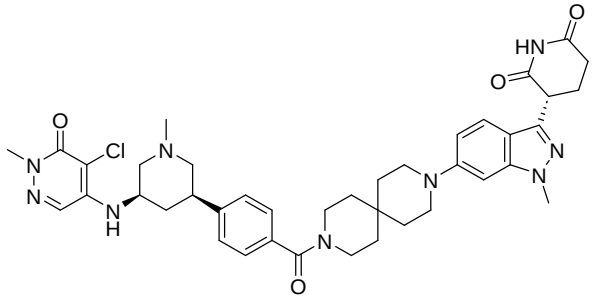
Núm. de compuesto	Estructura
196a	
196b	
197	
197a	
197b	
198	
198a	

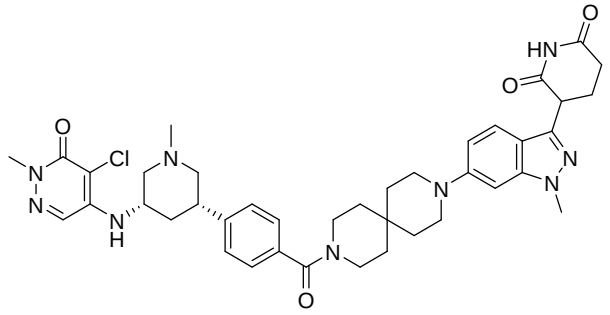
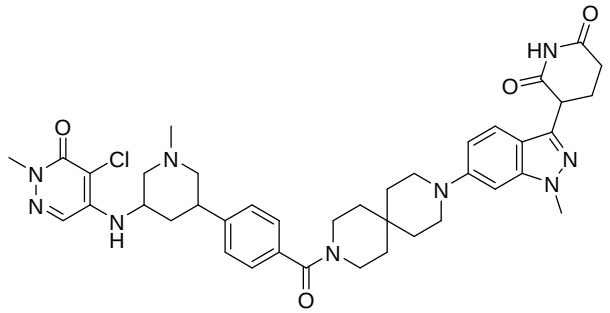
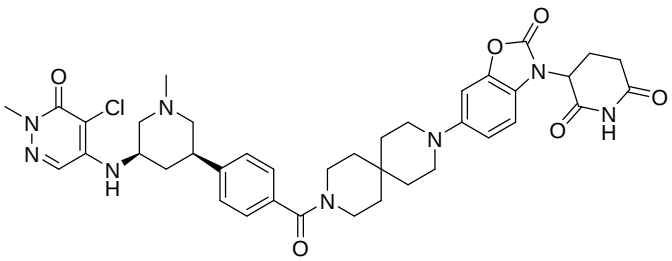
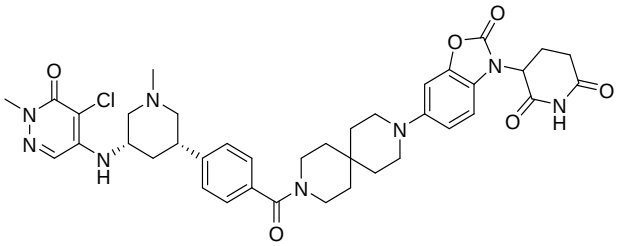
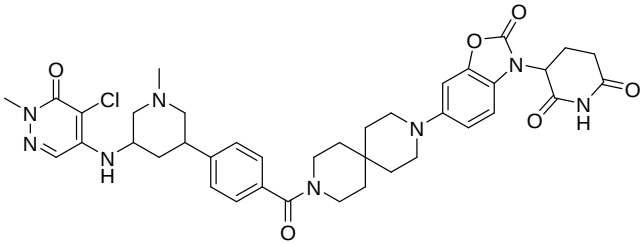
Núm. de compuesto	Estructura
198b	
199	
199a	
199b	
200	
200a	
200b	

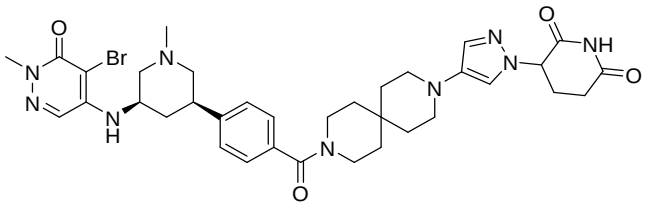
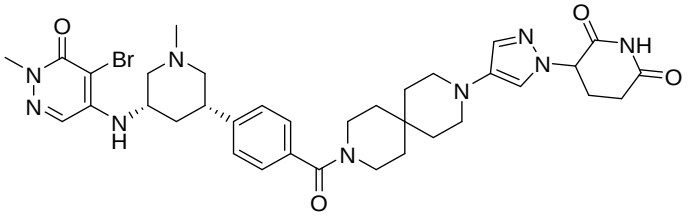
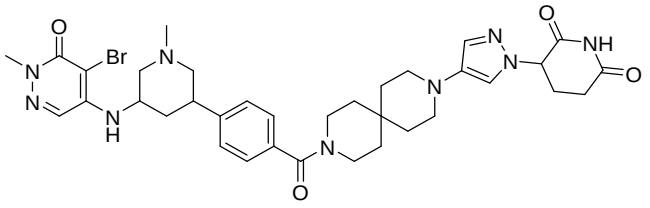
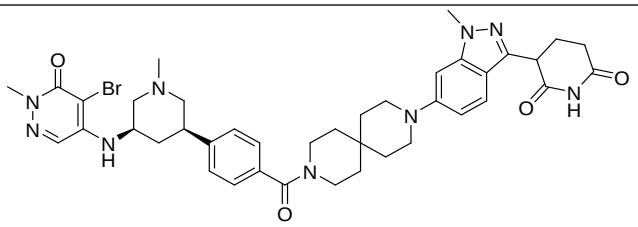
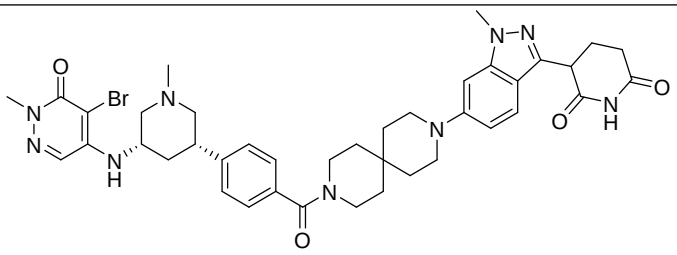
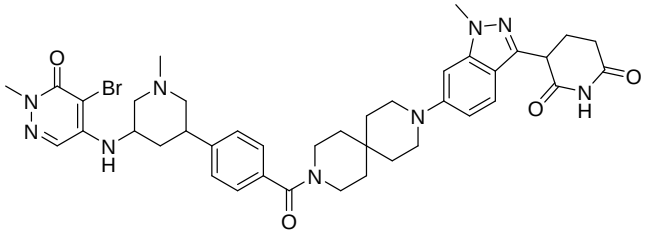
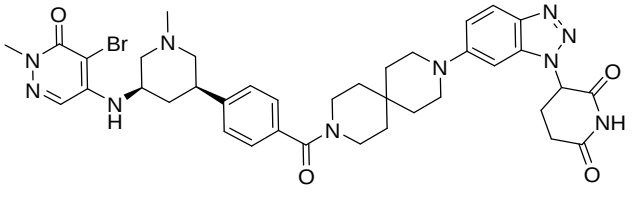
Núm. de compuesto	Estructura
201	
201a	
201b	
202	
202a	
202b	

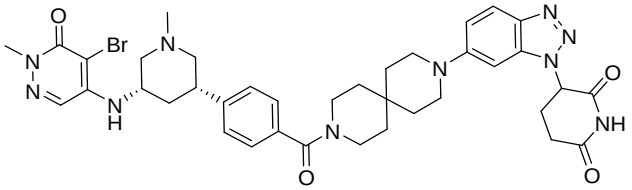
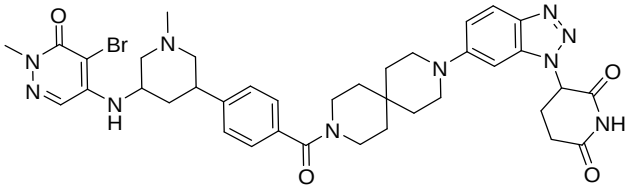
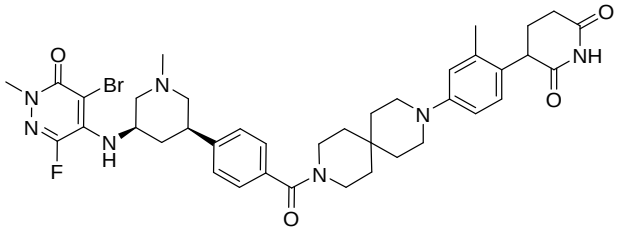
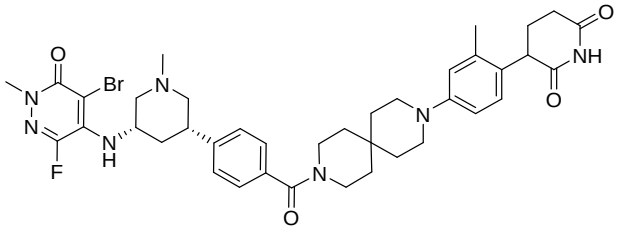
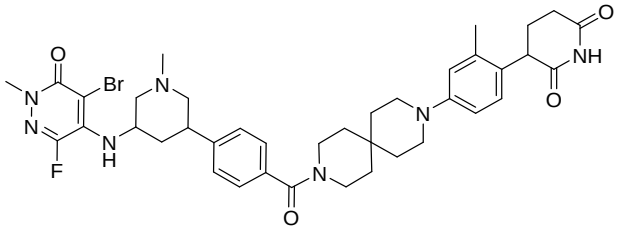
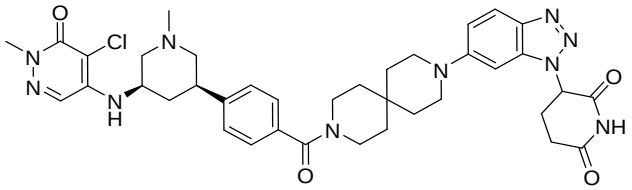
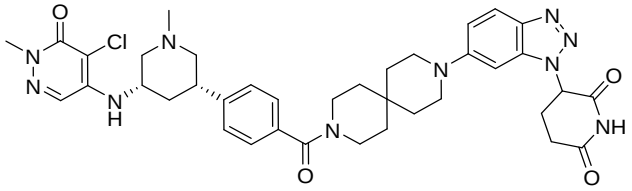
Núm. de compuesto	Estructura
203	
203a	
203b	
204	
204a	
204b	

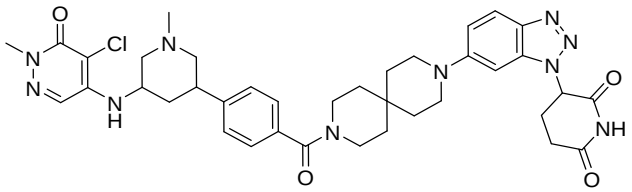
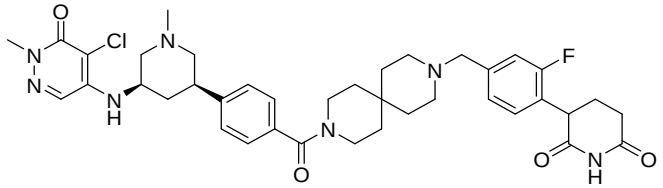
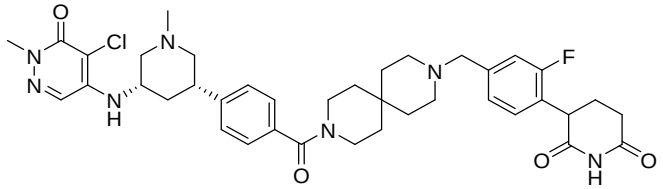
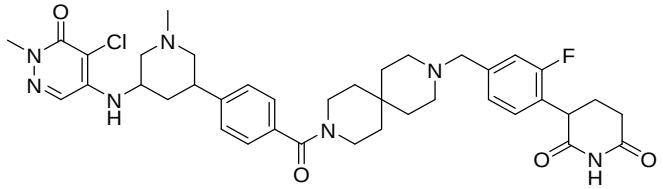
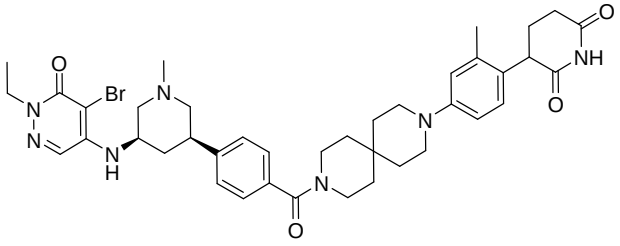
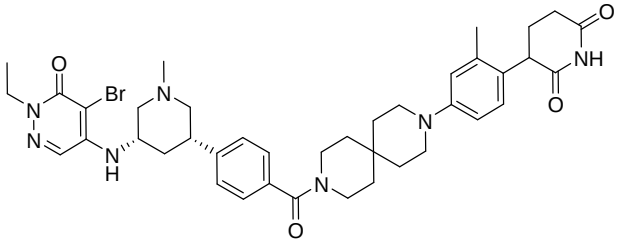
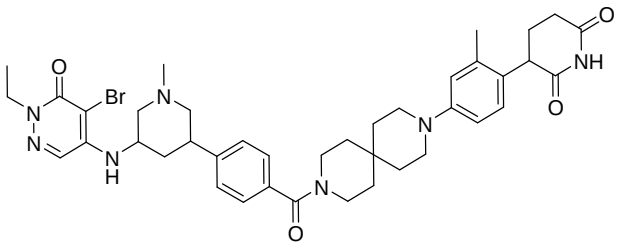
Núm. de compuesto	Estructura
205	
205a	
205b	
206	
206a	
206b	
207	

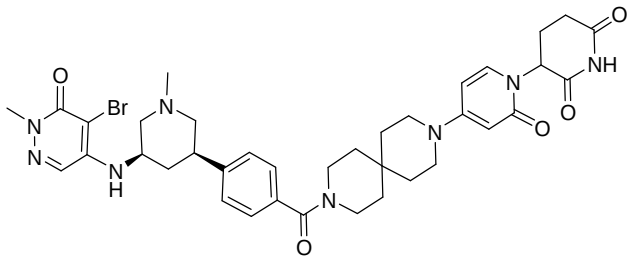
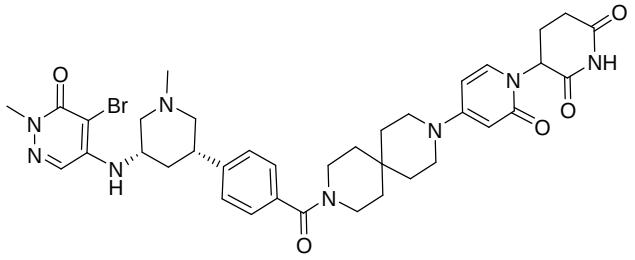
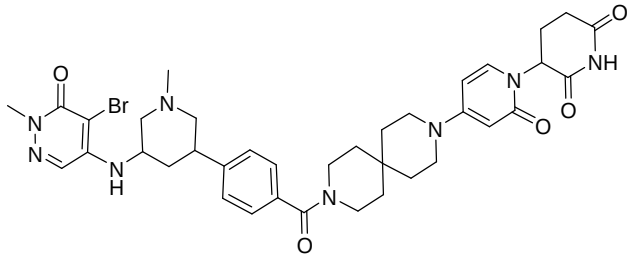
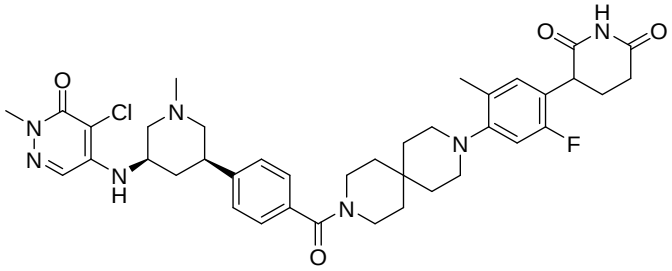
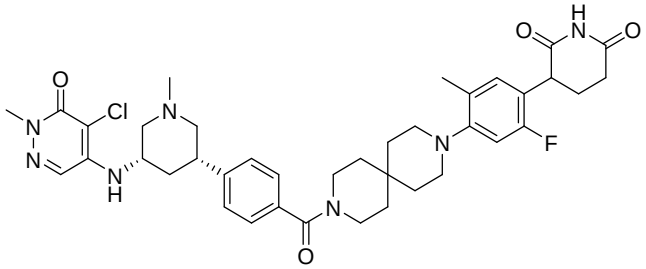
Núm. de compuesto	Estructura
207a	
207b	
208	
208-1	
208-2	

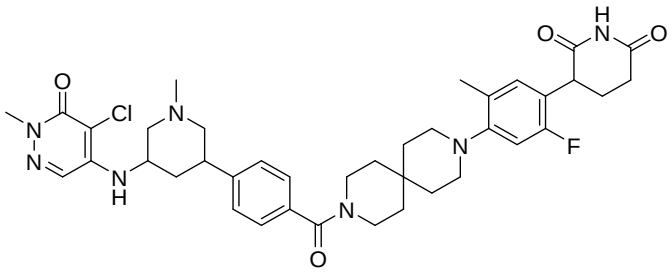
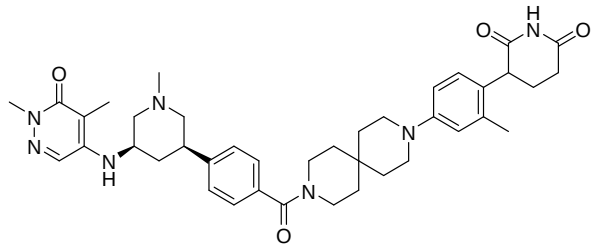
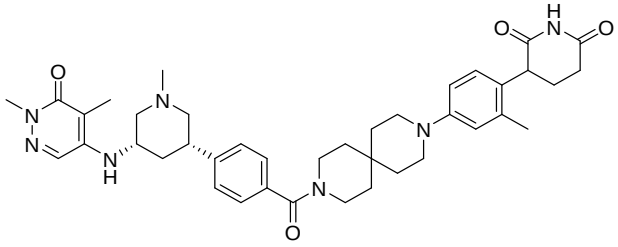
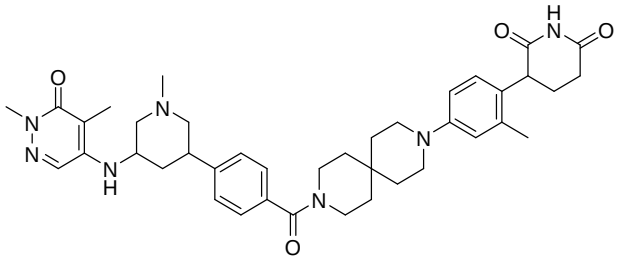
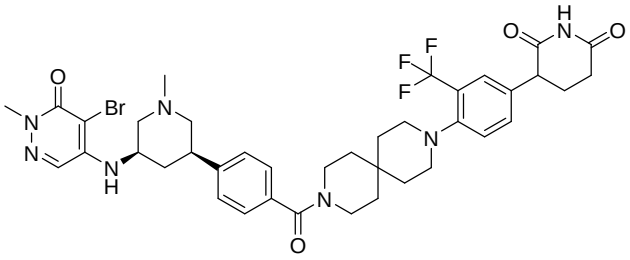
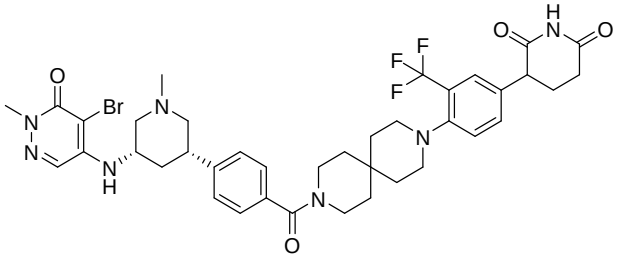
Núm. de compuesto	Estructura
208a	
208b	
209	
209a	
209b	

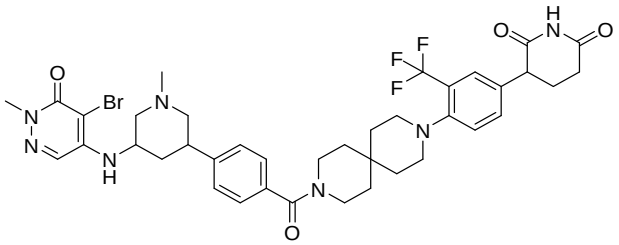
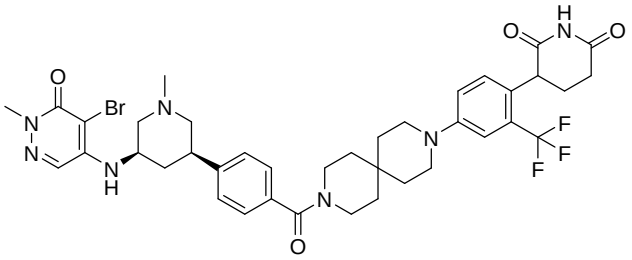
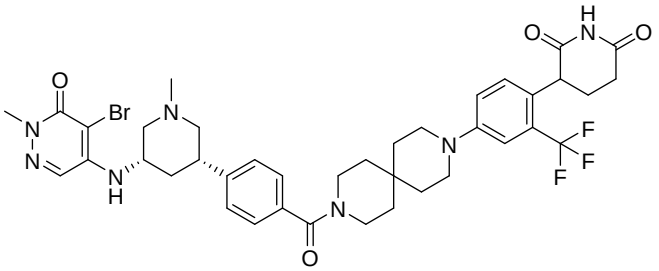
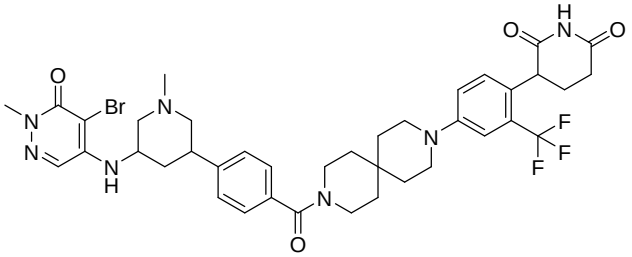
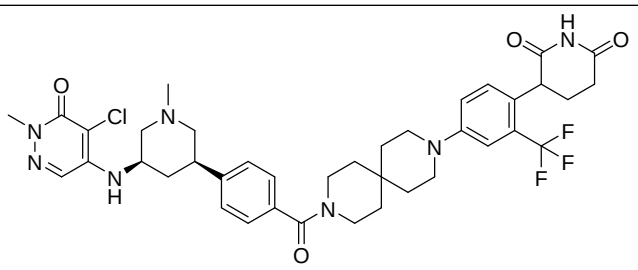
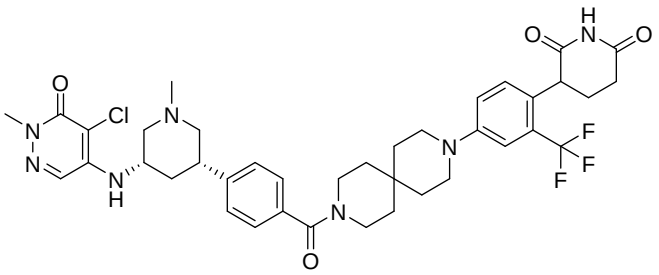
Núm. de compuesto	Estructura
210	
210a	
210b	
211	
211a	
211b	
212	

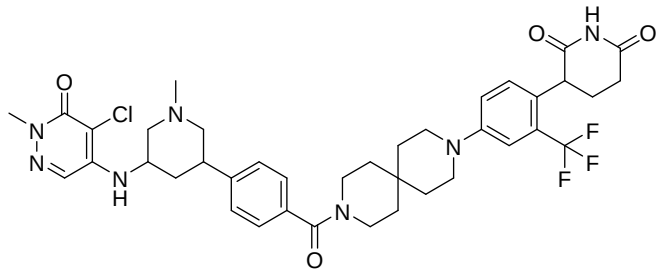
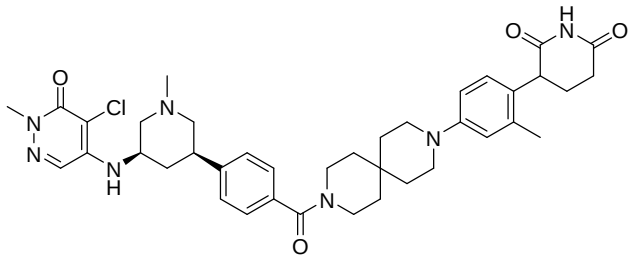
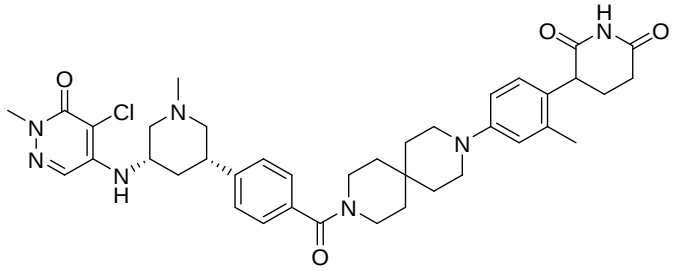
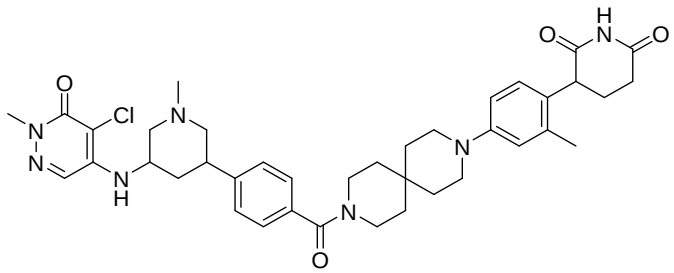
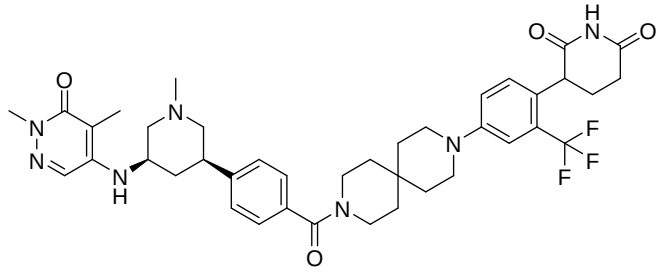
Núm. de compuesto	Estructura
212a	
212b	
213	
213a	
213b	
214	
214a	

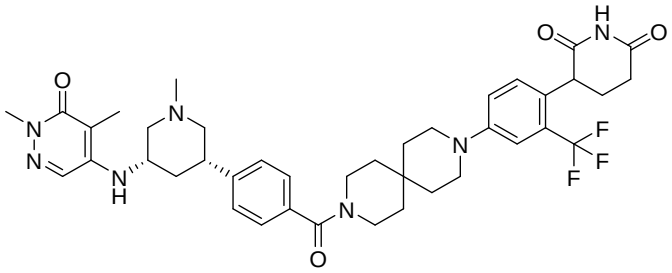
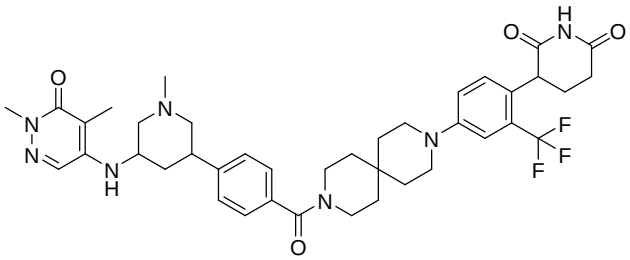
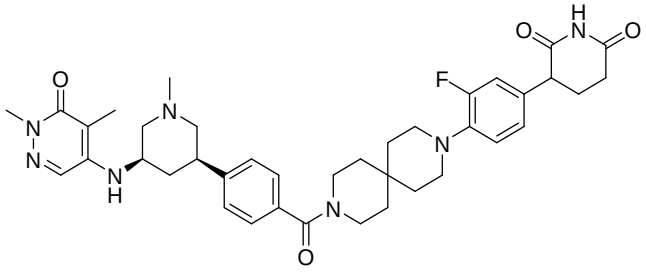
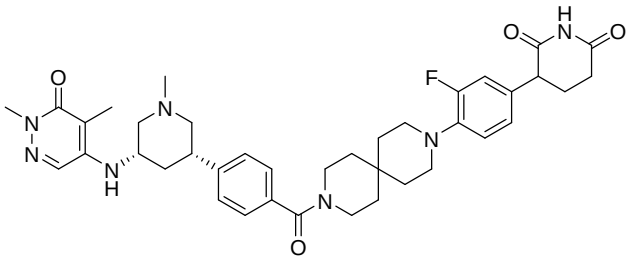
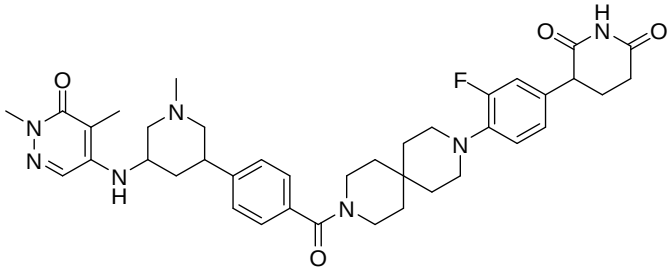
Núm. de compuesto	Estructura
214b	
215	
215a	
215b	
216	
216a	
216b	

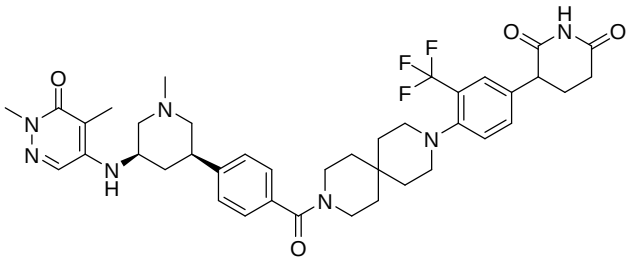
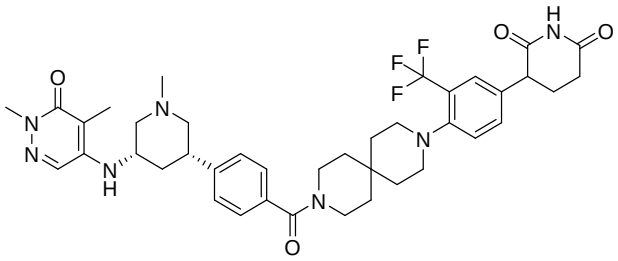
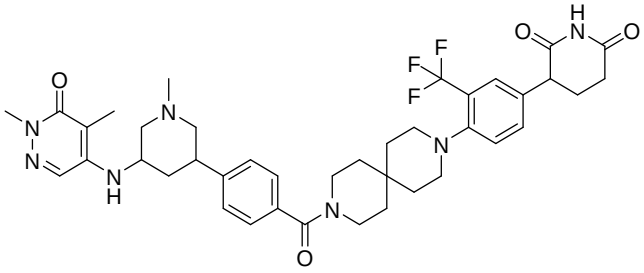
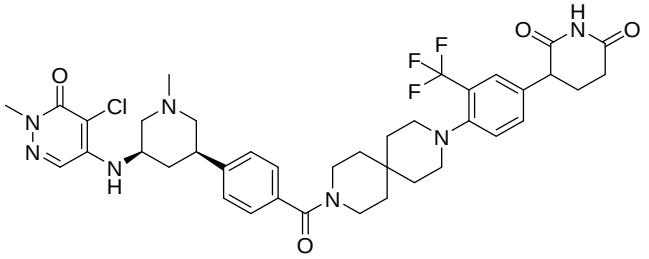
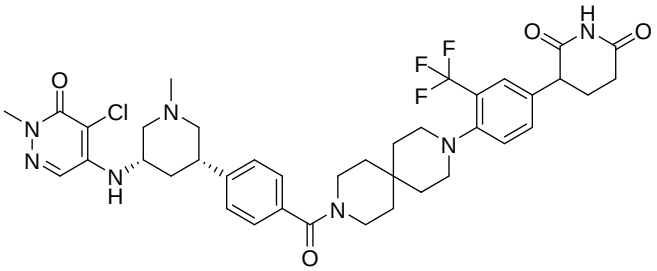
Núm. de compuesto	Estructura
217	
217a	
217b	
218	
218a	

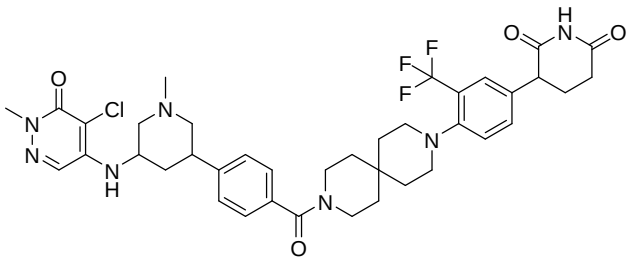
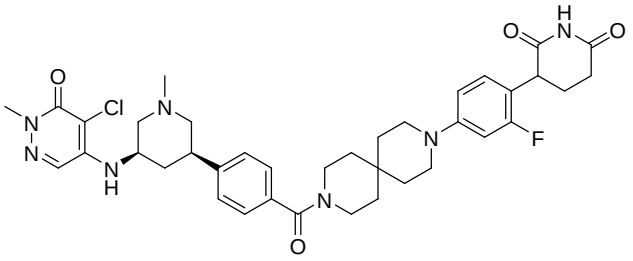
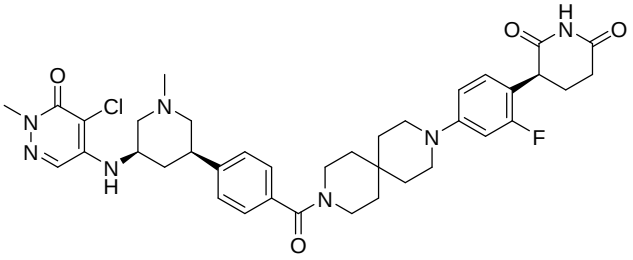
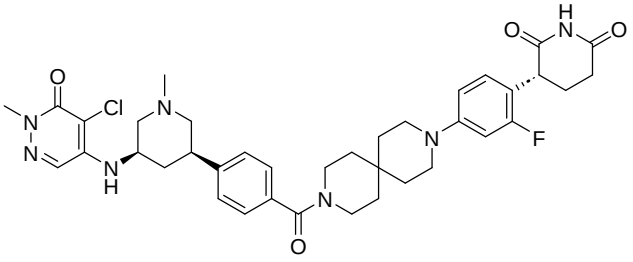
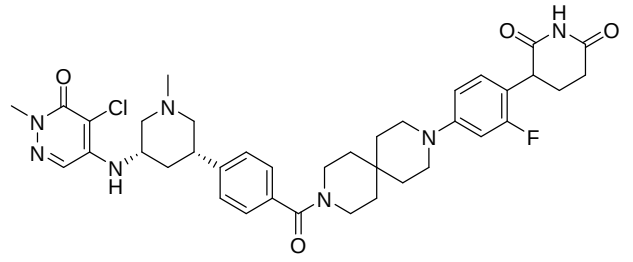
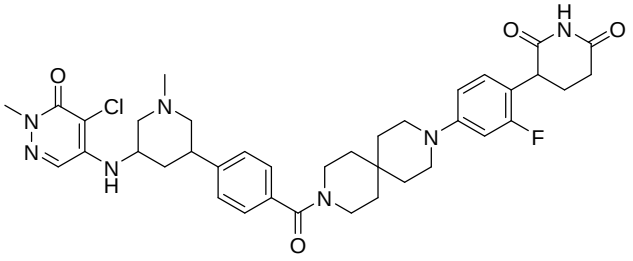
Núm. de compuesto	Estructura
218b	
219	
219a	
219b	
220	
220a	

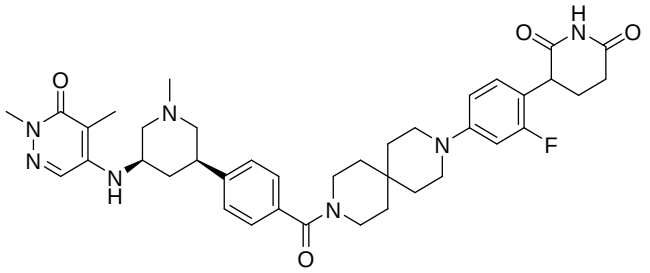
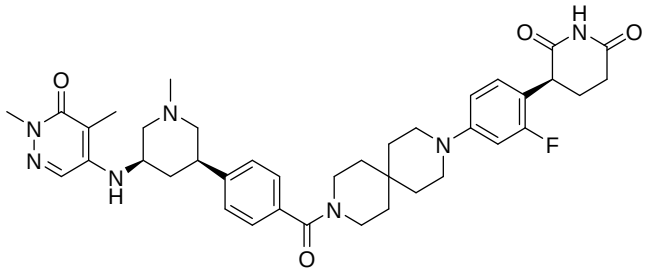
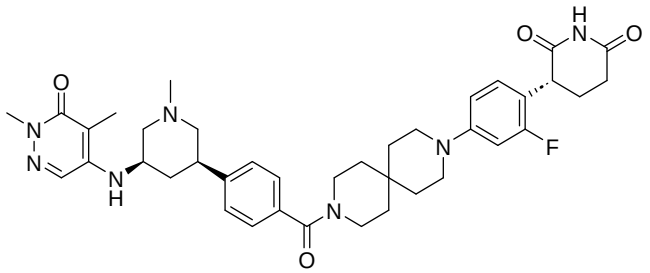
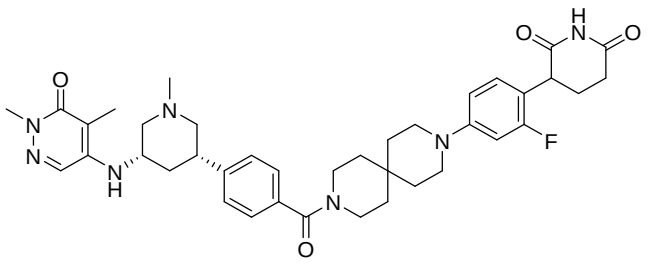
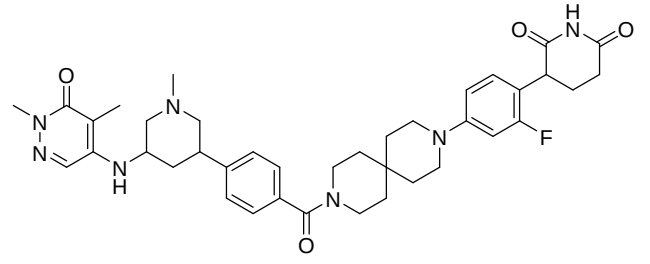
Núm. de compuesto	Estructura
220b	
221	
221a	
221b	
222	
222a	

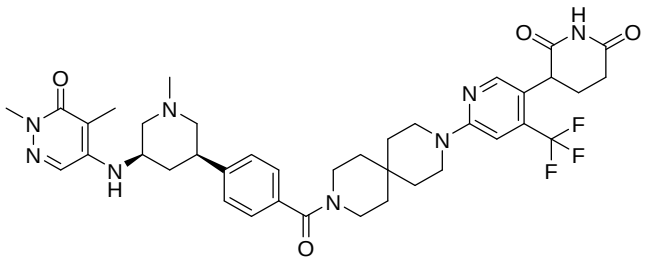
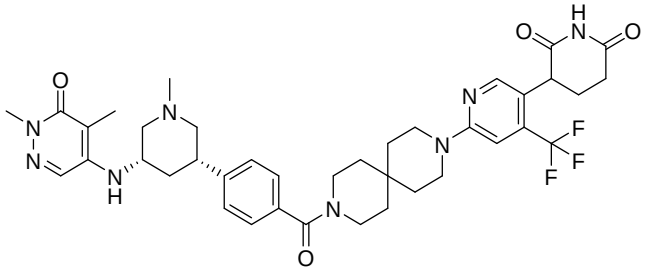
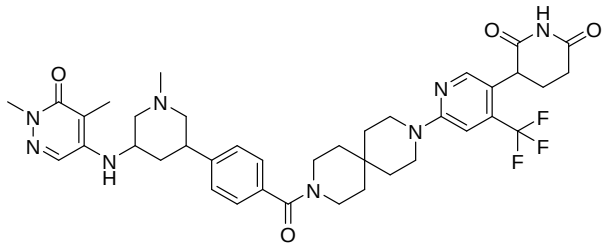
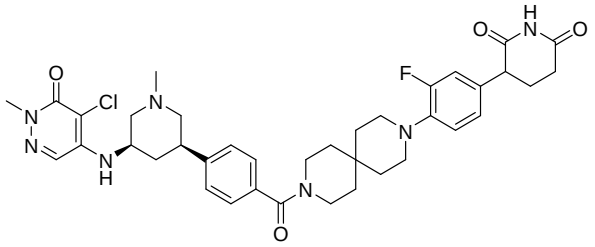
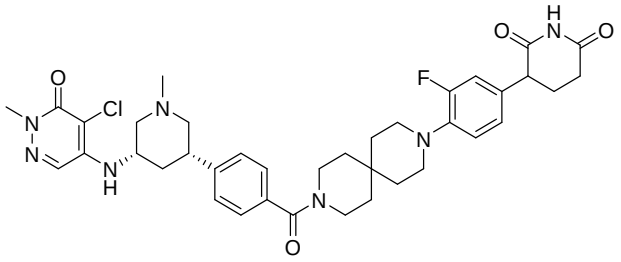
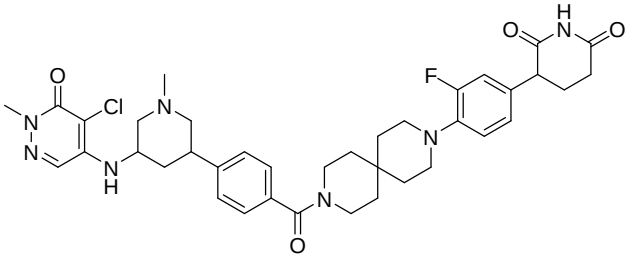
Núm. de compuesto	Estructura
222b	
223	
223a	
223b	
224	

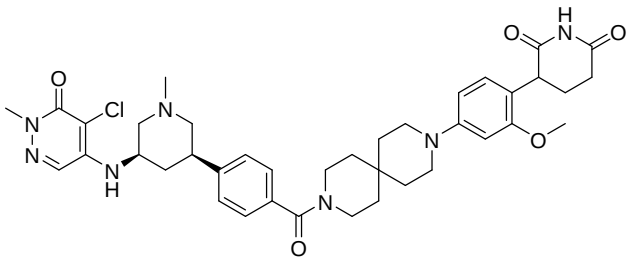
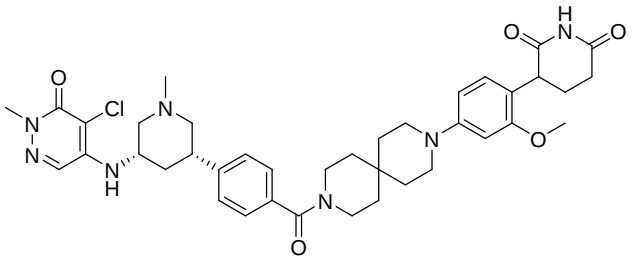
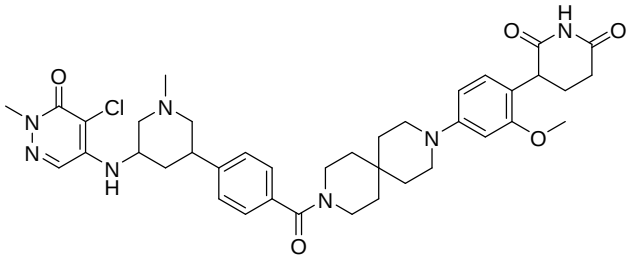
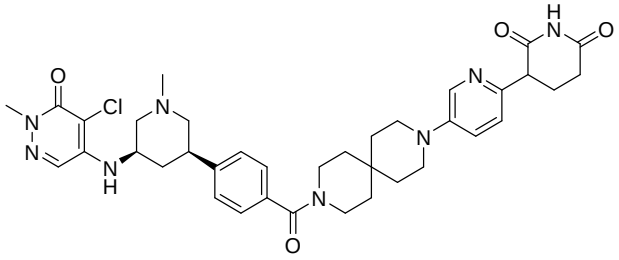
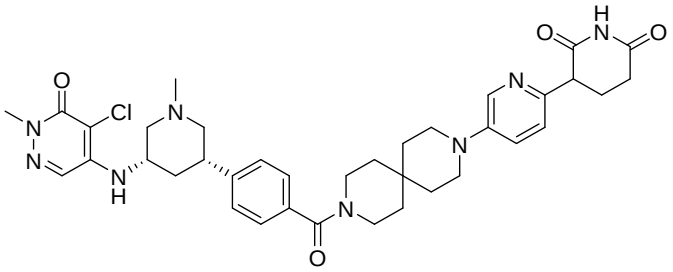
Núm. de compuesto	Estructura
224a	
224b	
225	
225a	
225b	

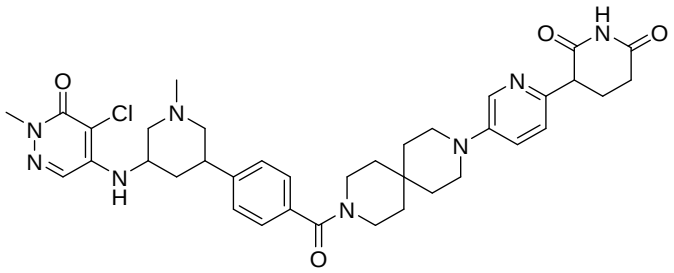
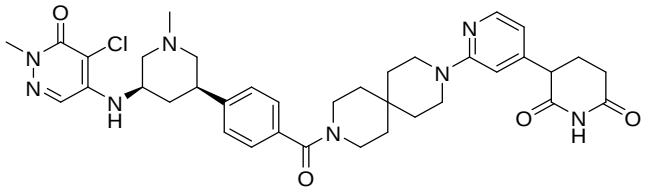
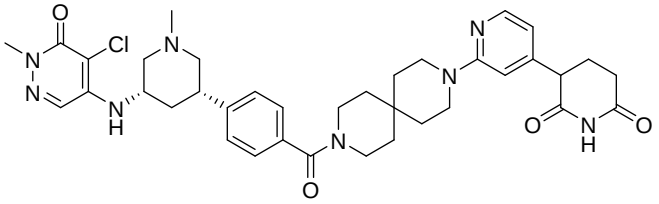
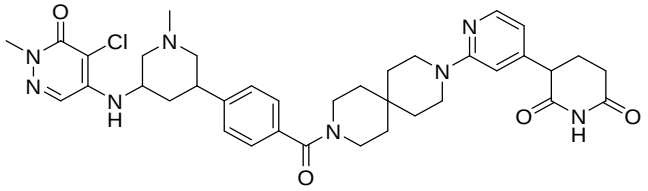
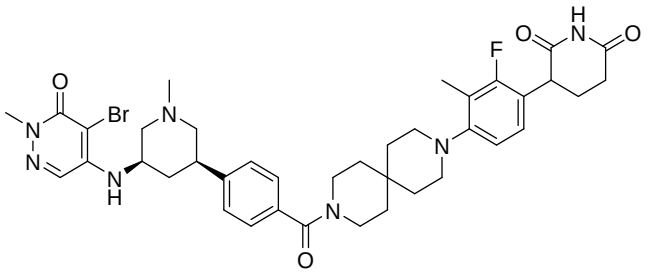
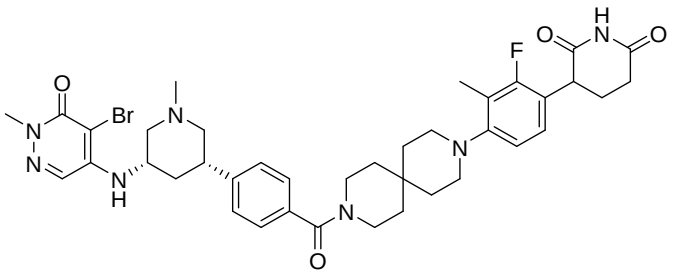
Núm. de compuesto	Estructura
226	
226a	
226b	
227	
227a	

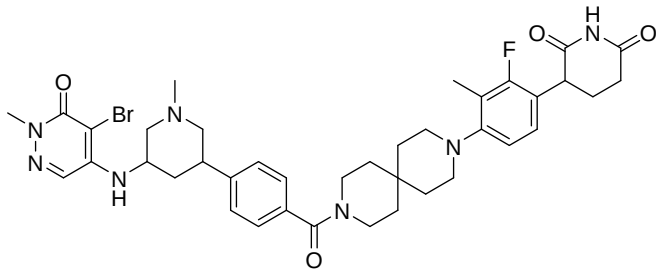
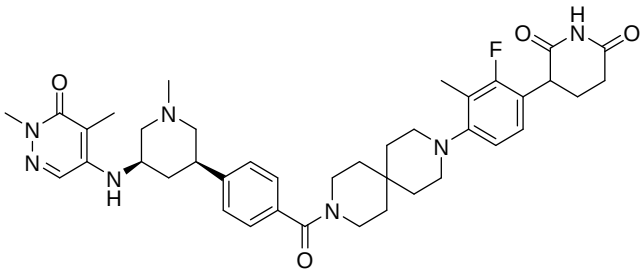
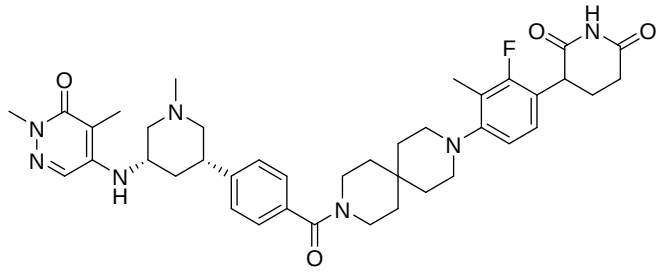
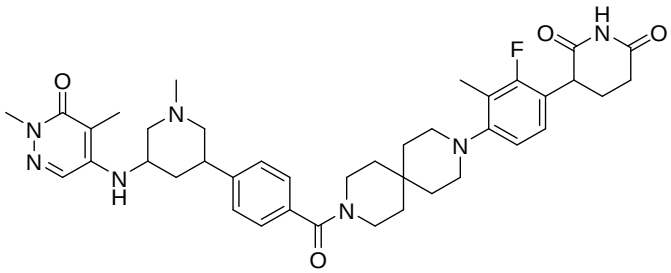
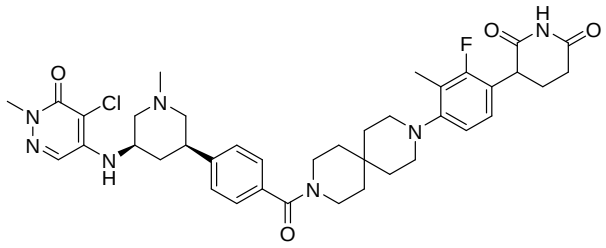
Núm. de compuesto	Estructura
227b	
228	
228-1	
228-2	
228a	
228b	

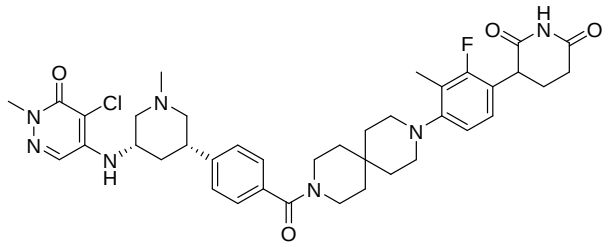
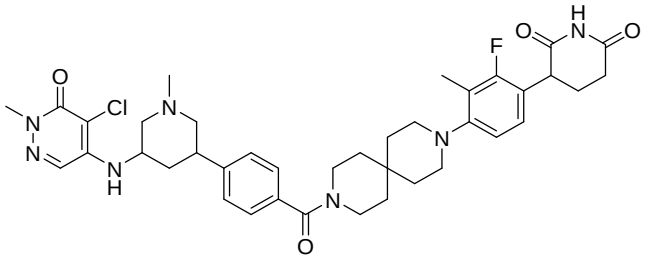
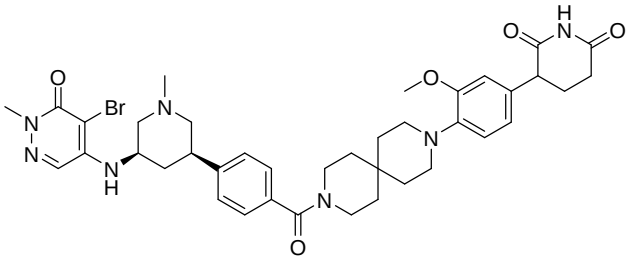
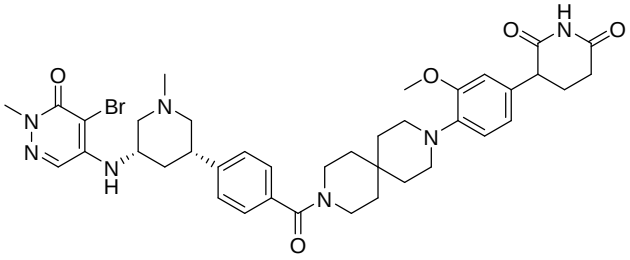
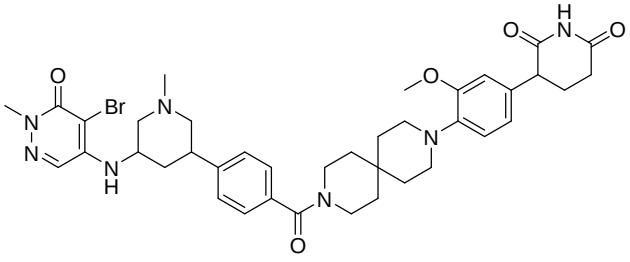
Núm. de compuesto	Estructura
229	
229-1	
229-2	
229a	
229b	

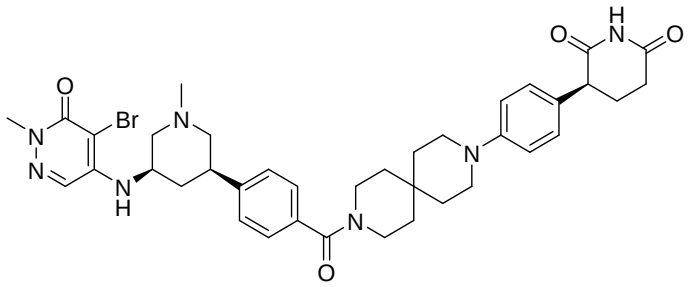
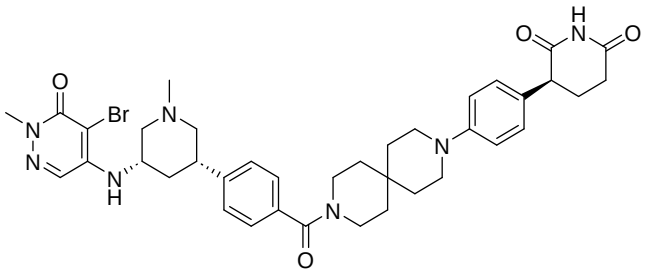
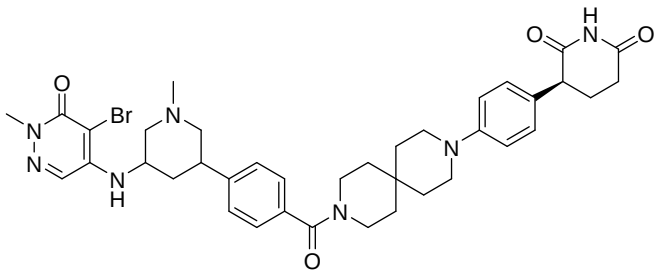
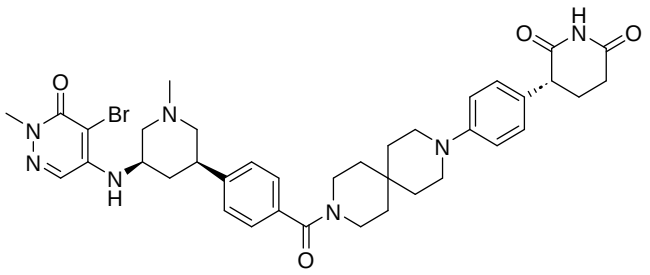
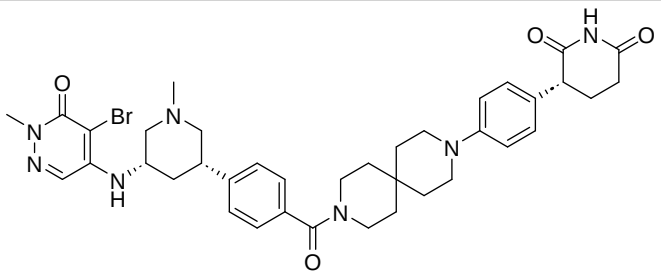
Núm. de compuesto	Estructura
230	
230a	
230b	
231	
231a	
231b	

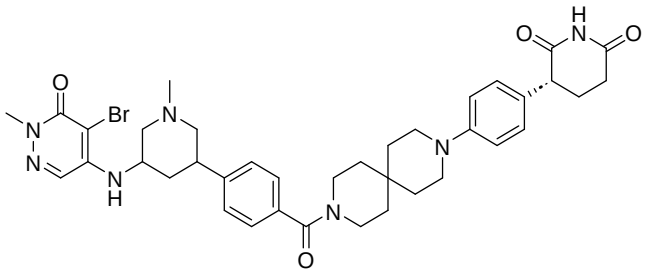
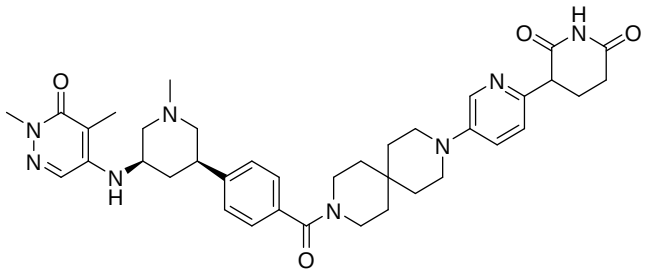
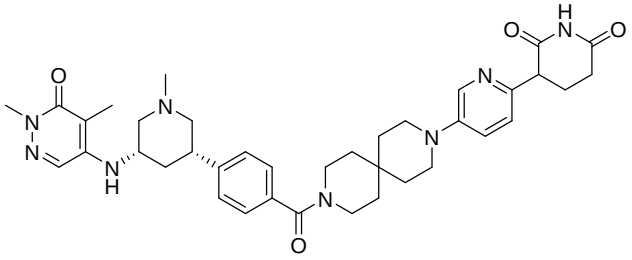
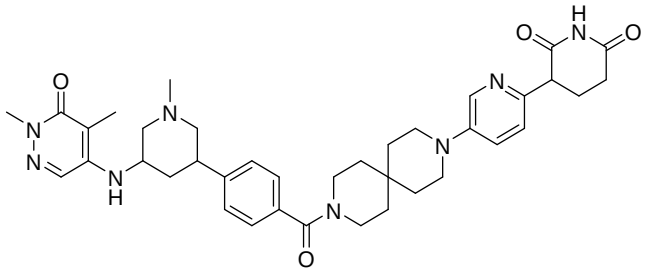
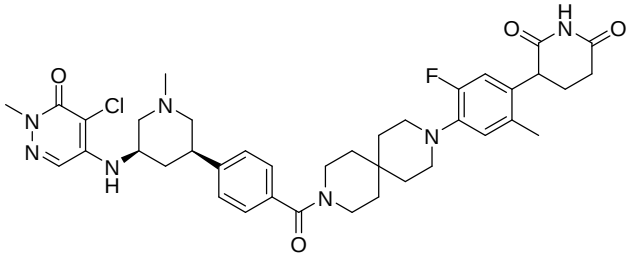
Núm. de compuesto	Estructura
232	
232a	
232b	
233	
233a	

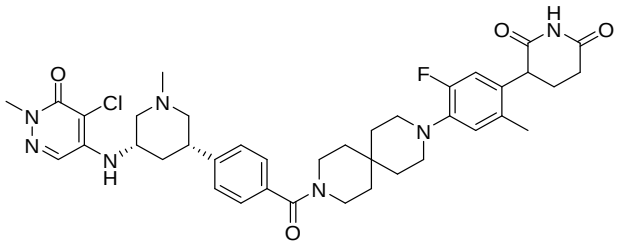
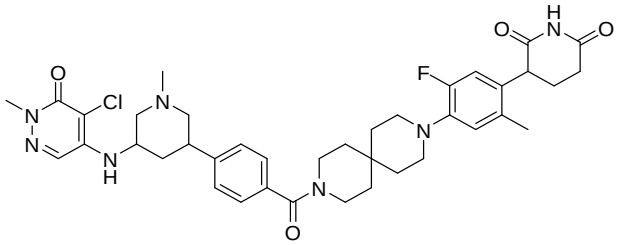
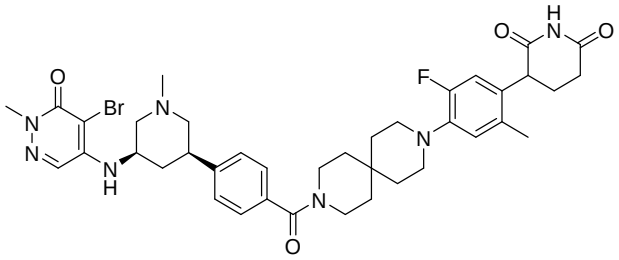
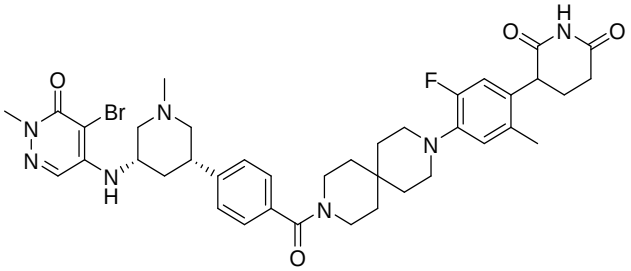
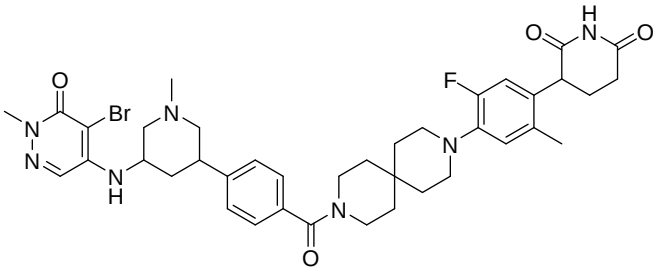
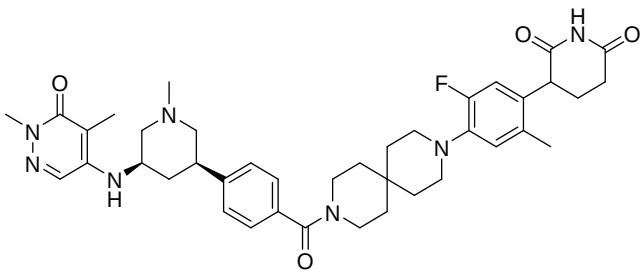
Núm. de compuesto	Estructura
233b	
234	
234a	
234b	
235	
235a	

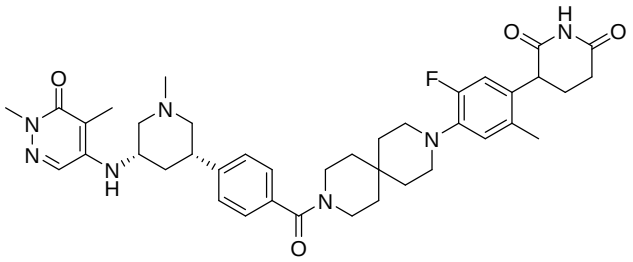
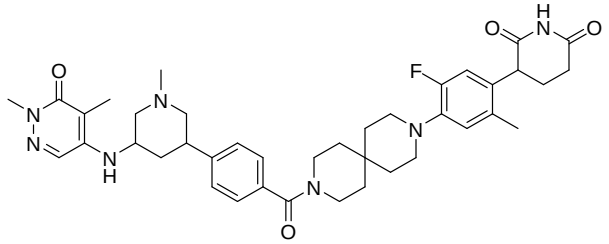
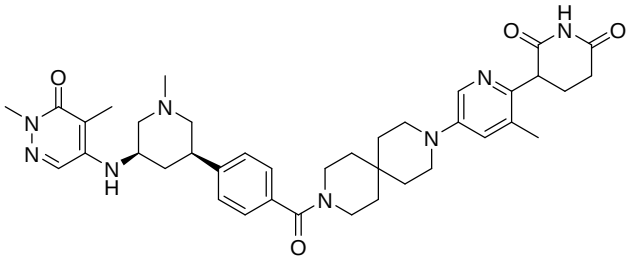
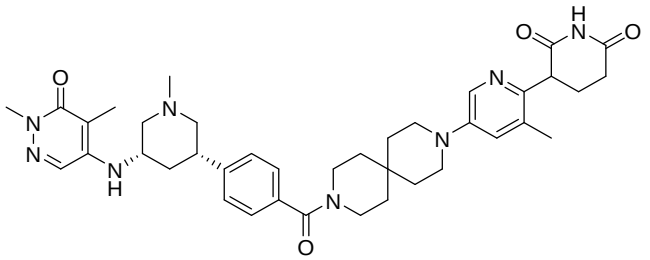
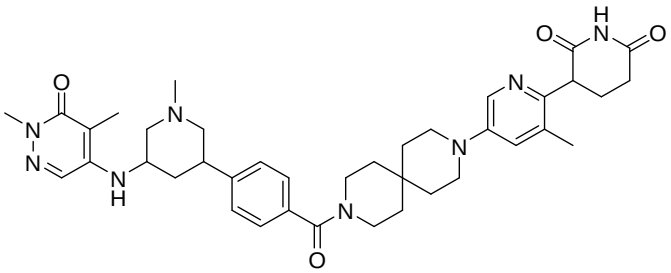
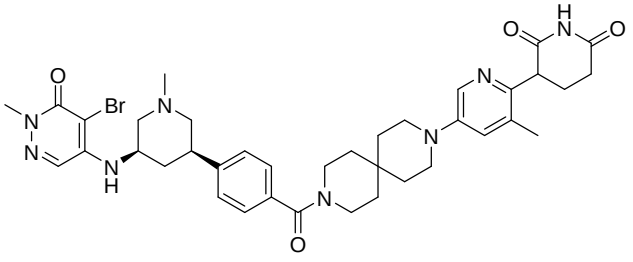
Núm. de compuesto	Estructura
235b	
236	
236a	
236b	
237	

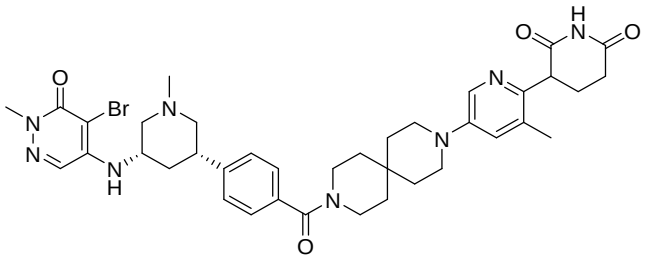
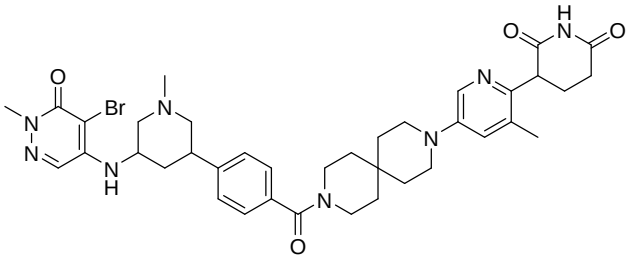
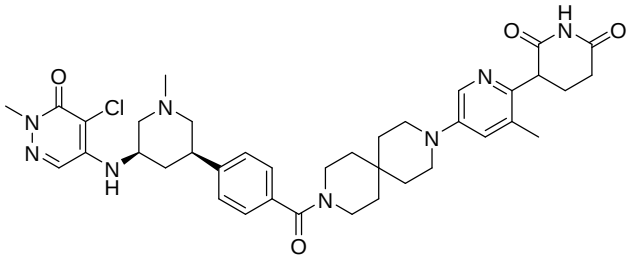
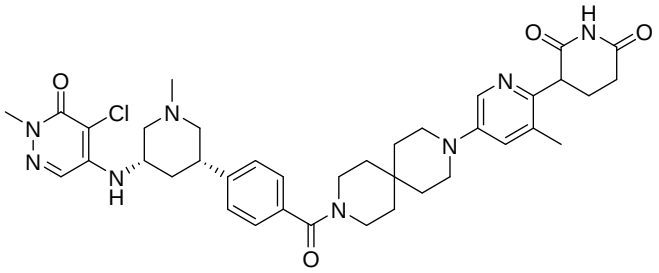
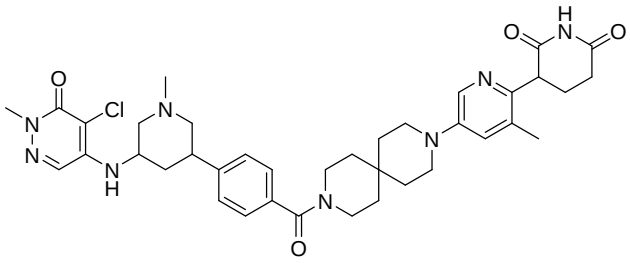
Núm. de compuesto	Estructura
237a	
237b	
238	
238a	
238b	

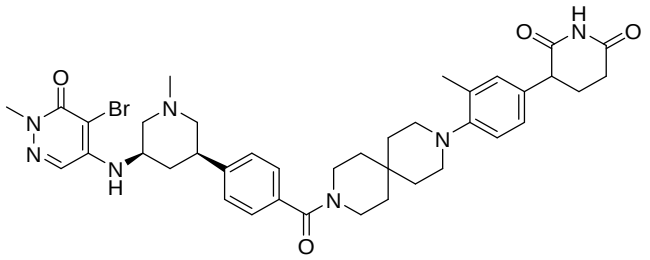
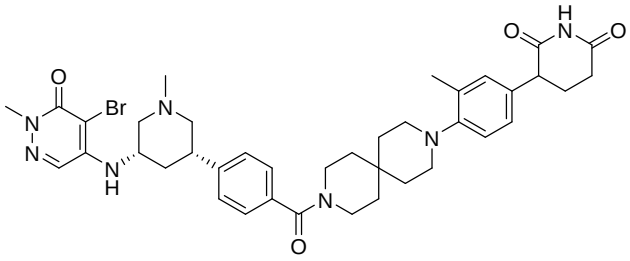
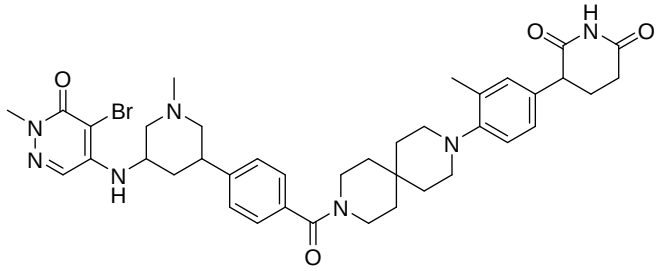
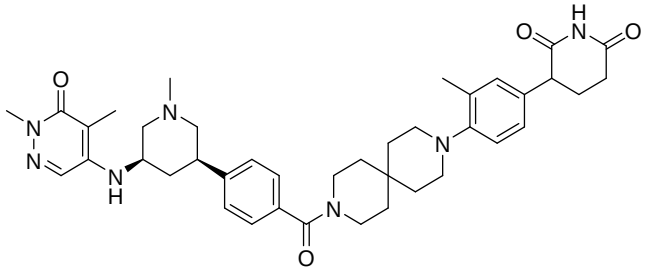
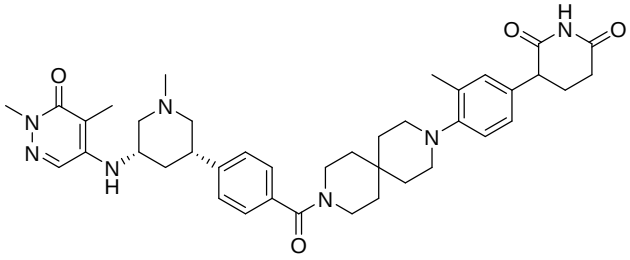
Núm. de compuesto	Estructura
239/240-1	
239/240-1a	
239/240-1b	
239/240-2	
239/240-2a	

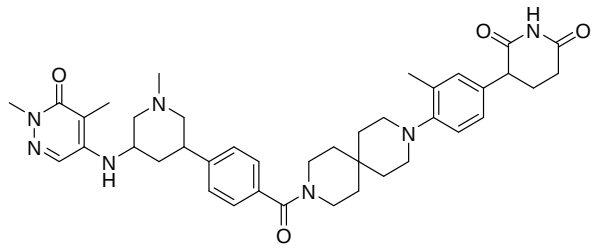
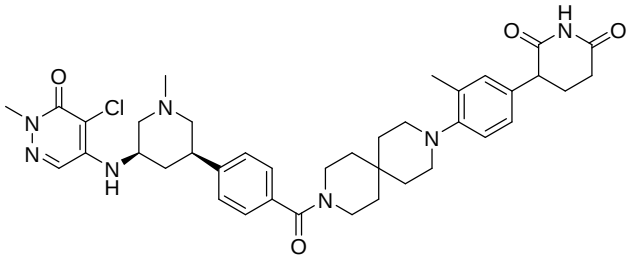
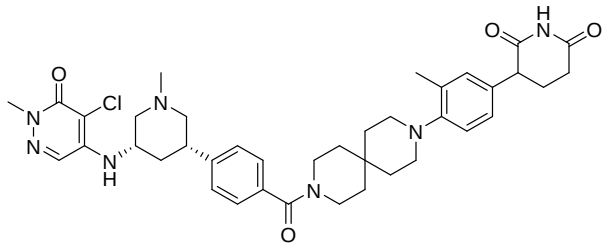
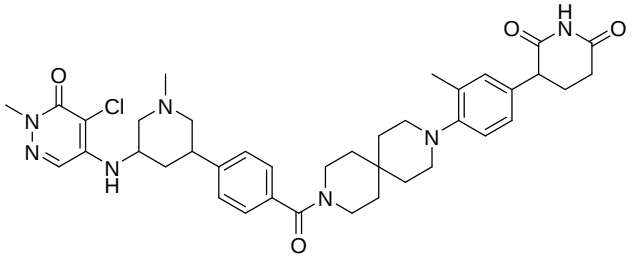
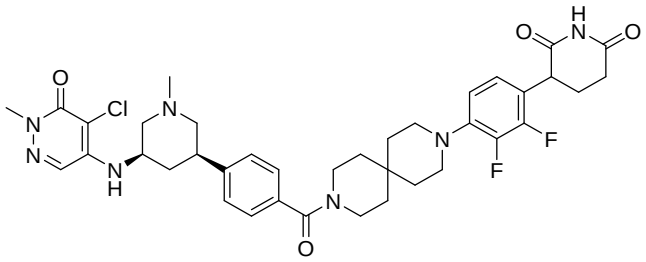
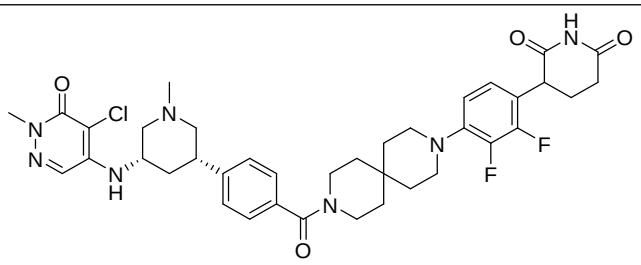
Núm. de compuesto	Estructura
239/240-2b	
241	
241a	
241b	
242	

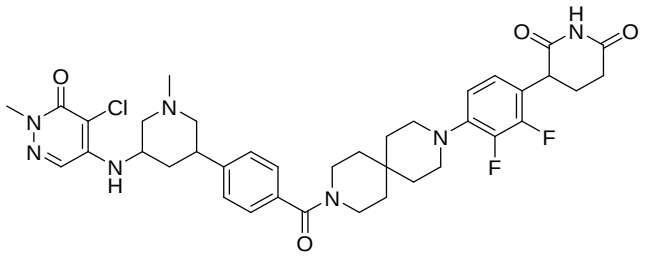
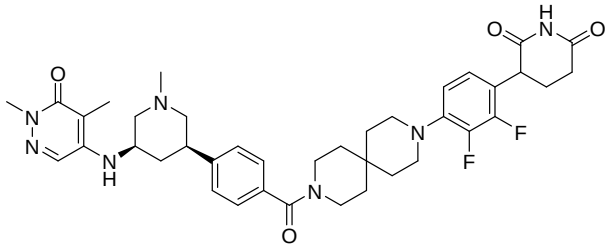
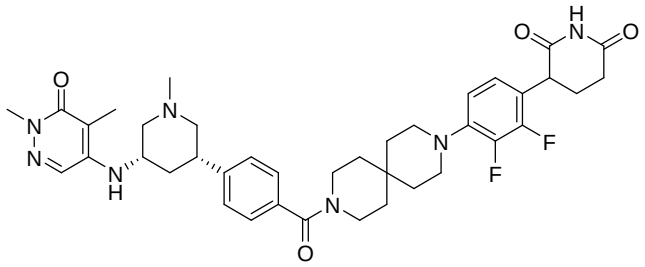
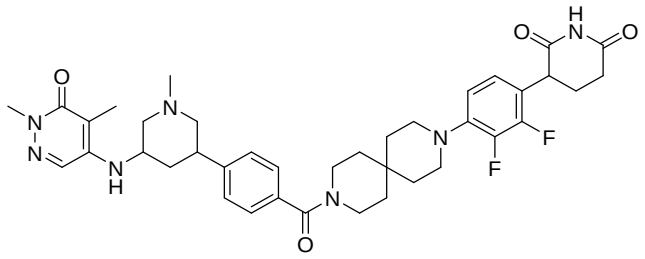
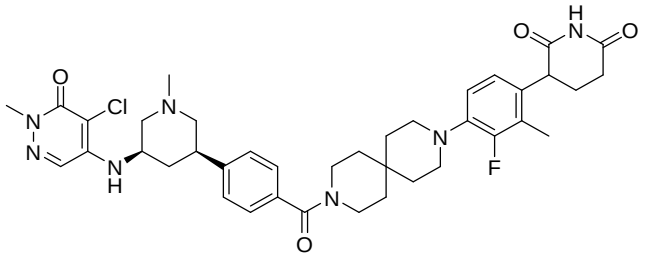
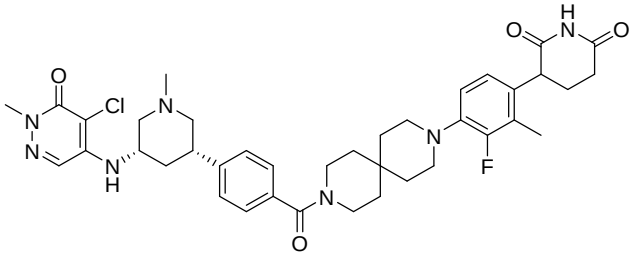
Núm. de compuesto	Estructura
242a	
242b	
243	
243a	
243b	
244	

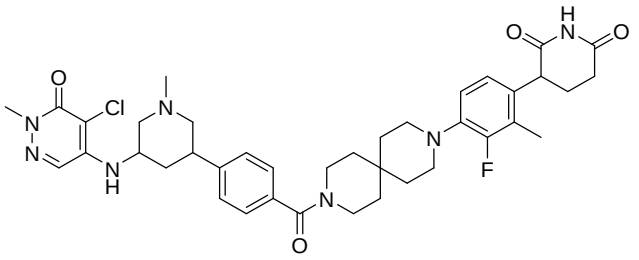
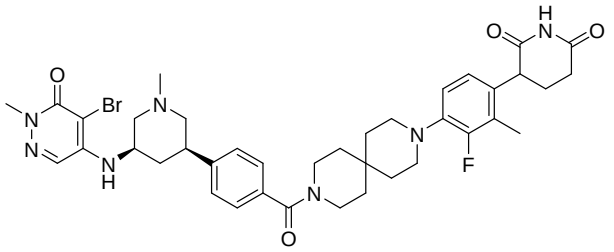
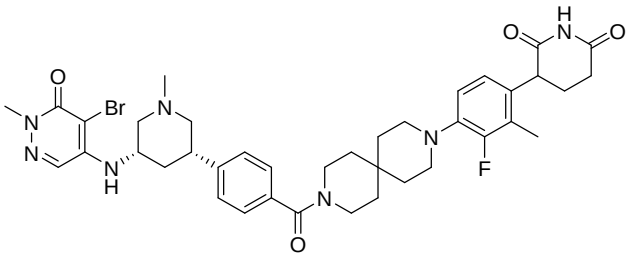
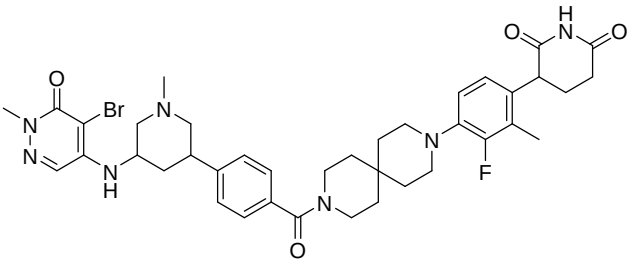
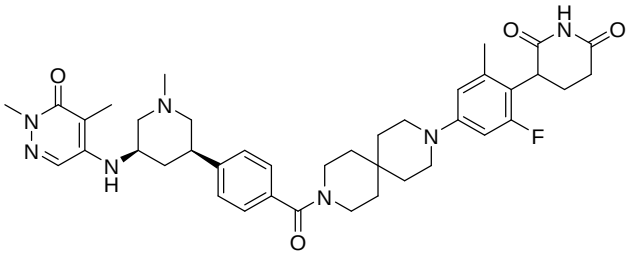
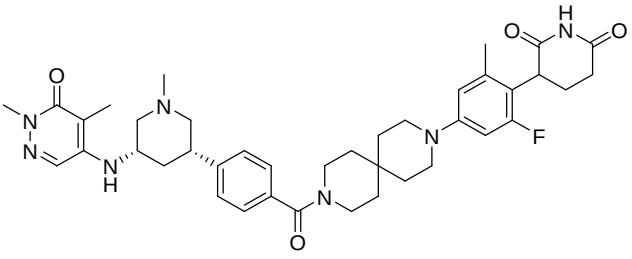
Núm. de compuesto	Estructura
244a	
244b	
245	
245a	
245b	
246	

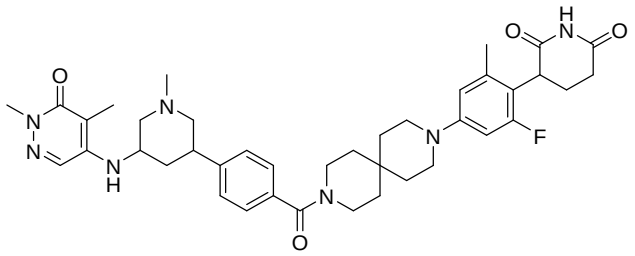
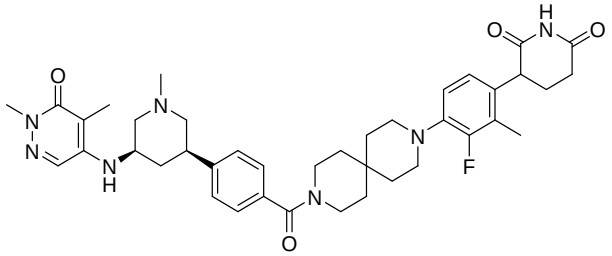
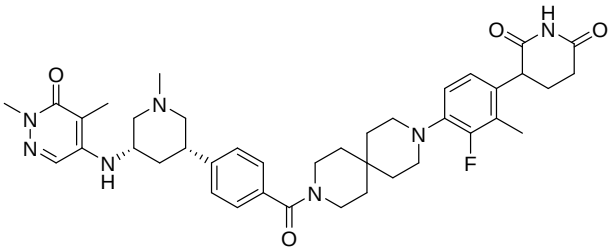
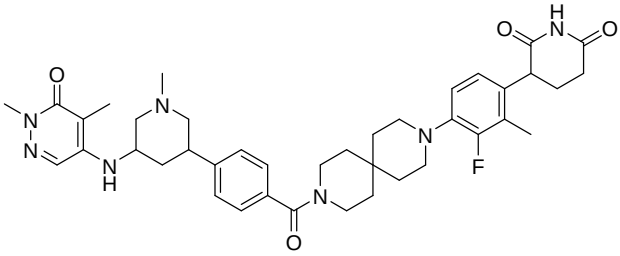
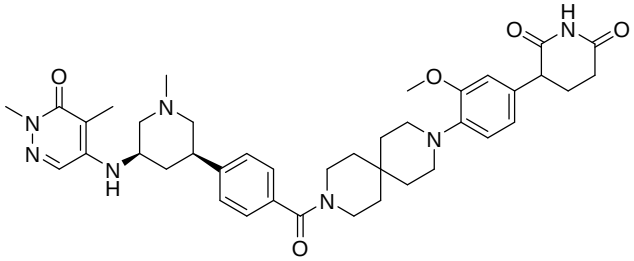
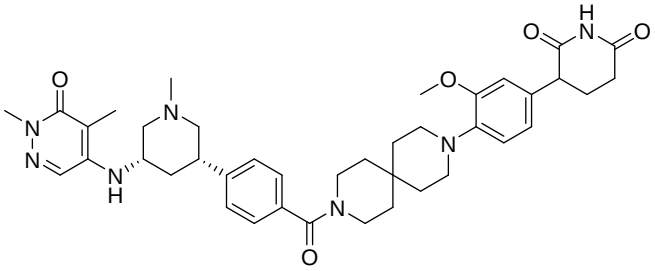
Núm. de compuesto	Estructura
246a	
246b	
247	
247a	
247b	

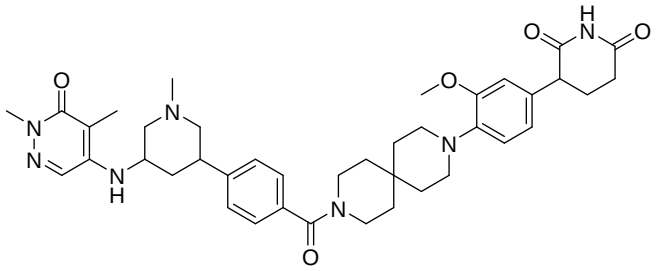
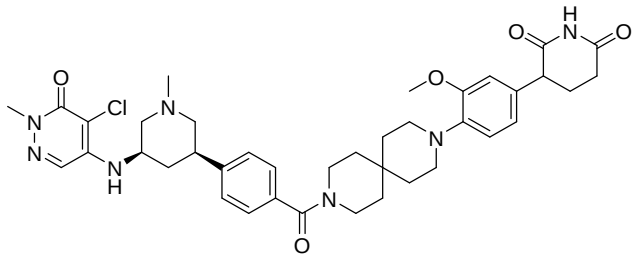
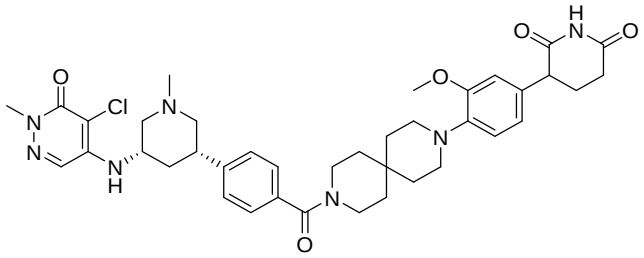
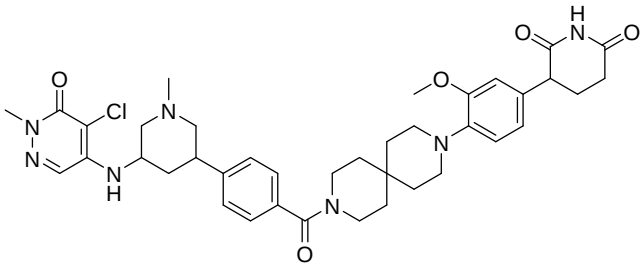
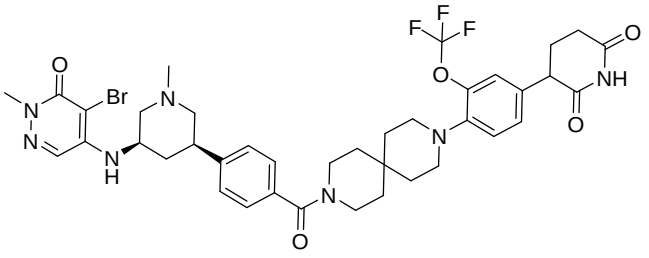
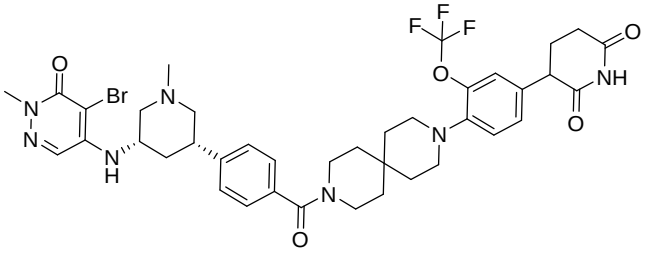
Núm. de compuesto	Estructura
248	
248a	
248b	
249	
249a	

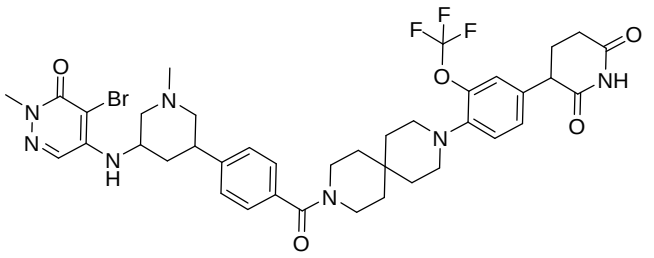
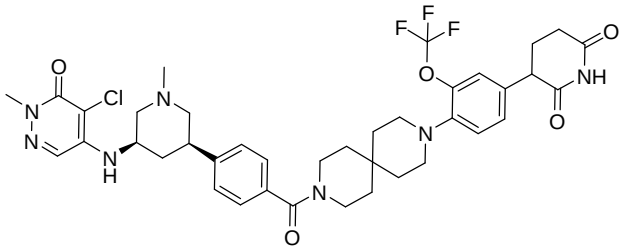
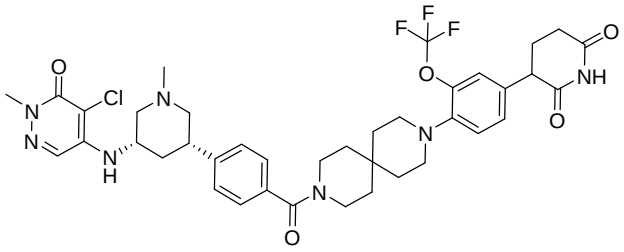
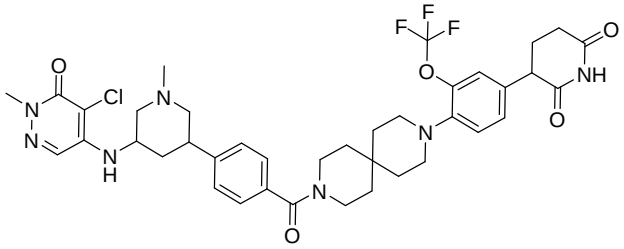
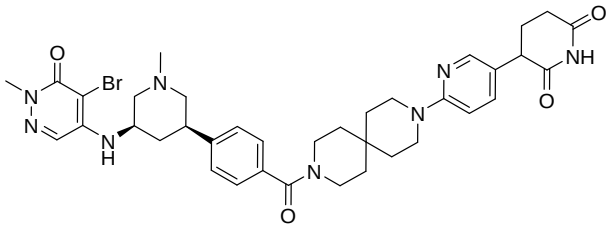
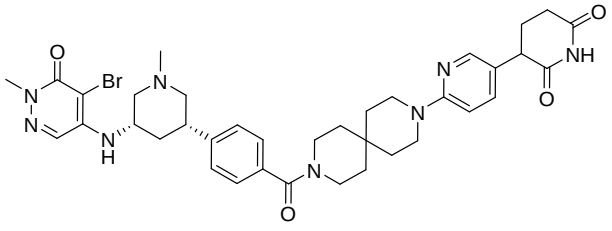
Núm. de compuesto	Estructura
249b	
250	
250a	
250b	
251	
251a	

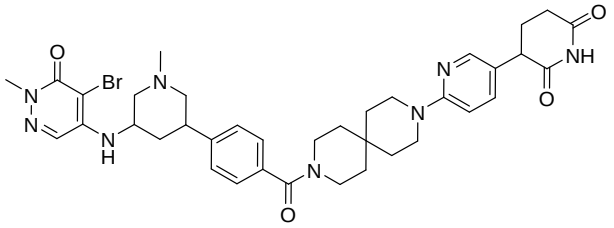
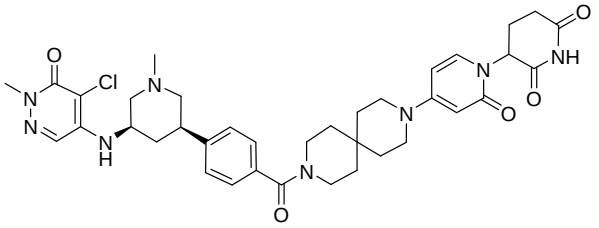
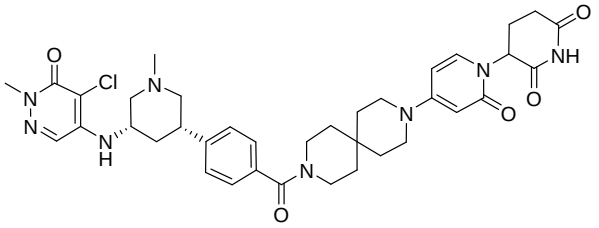
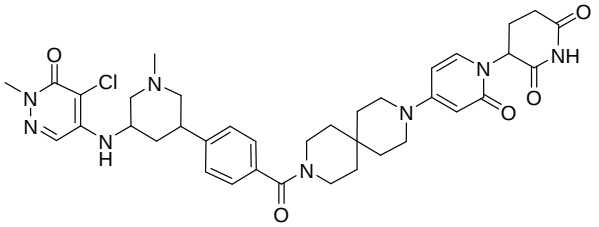
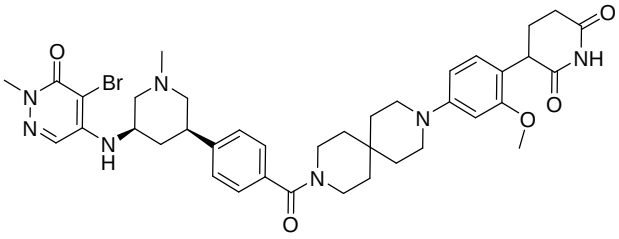
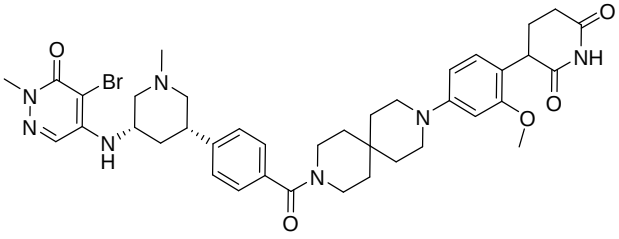
Núm. de compuesto	Estructura
251b	
252	
252a	
252b	
253	
253a	

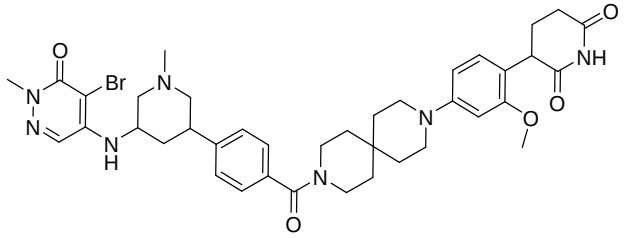
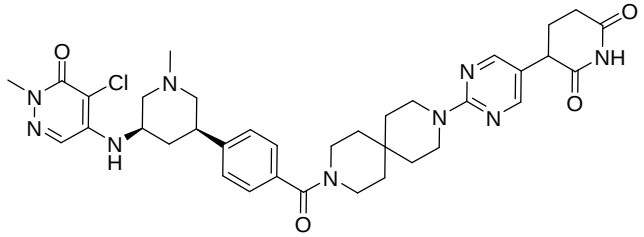
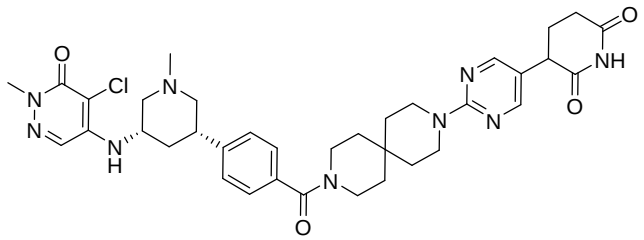
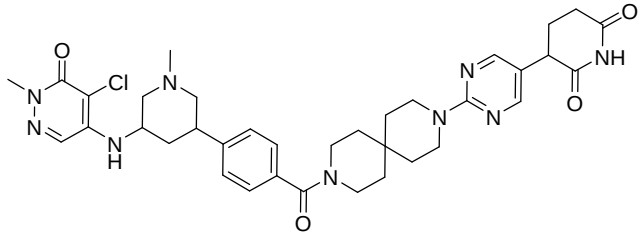
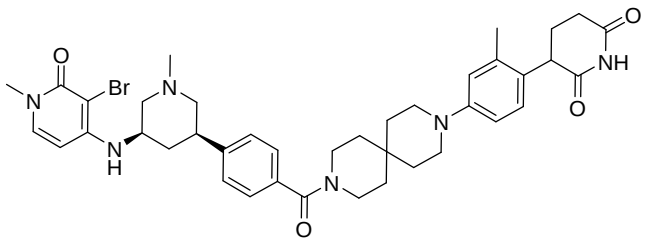
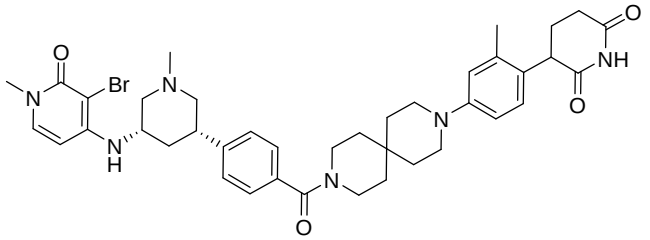
Núm. de compuesto	Estructura
253b	
254	
254a	
254b	
255	
255a	

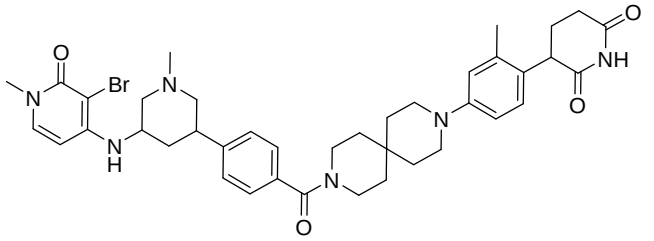
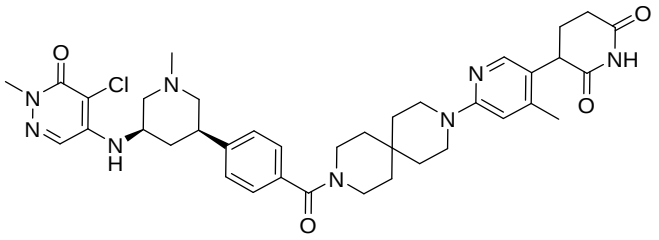
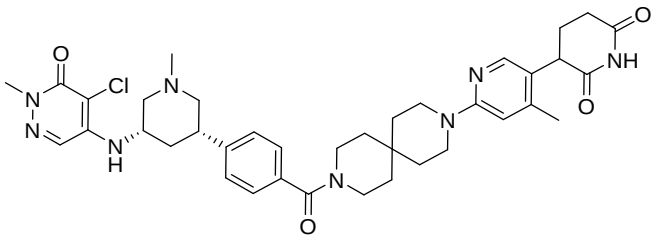
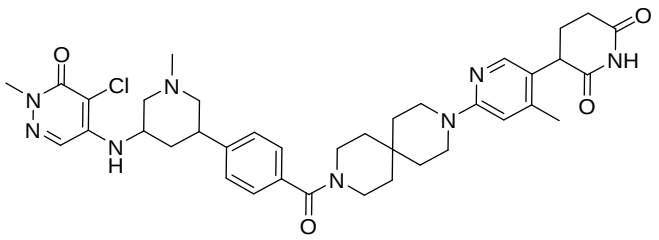
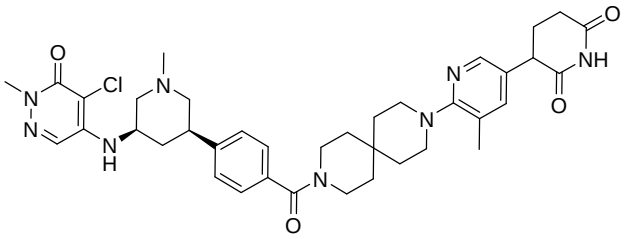
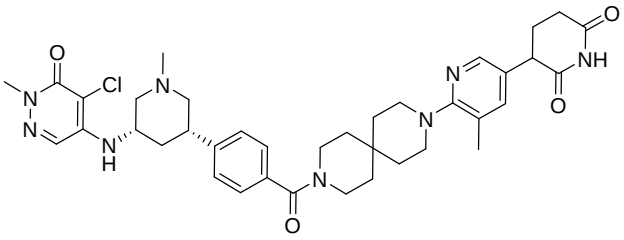
Núm. de compuesto	Estructura
255b	
256	
256a	
256b	
257	
257a	

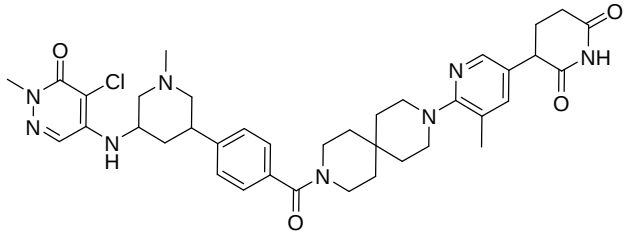
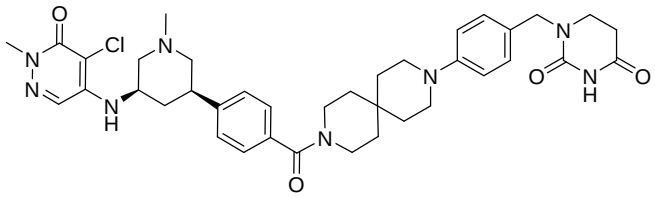
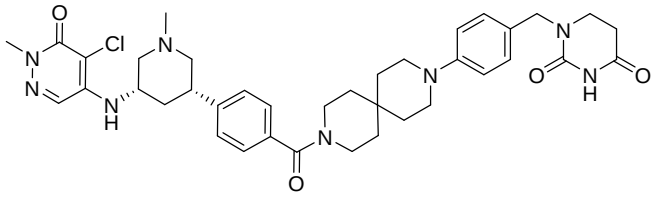
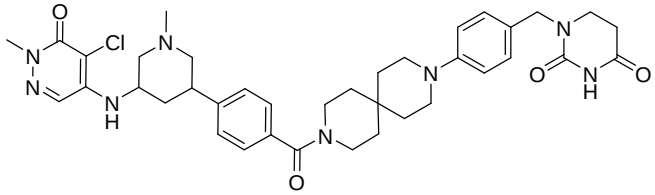
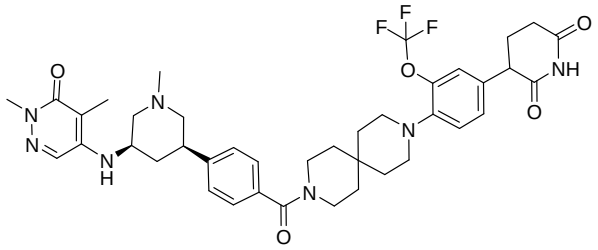
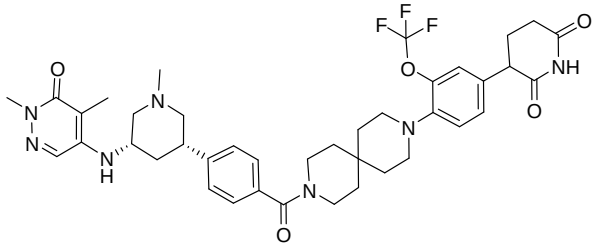
Núm. de compuesto	Estructura
257b	
258	
258a	
258b	
259	
259a	

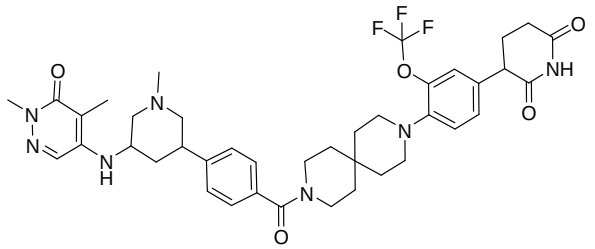
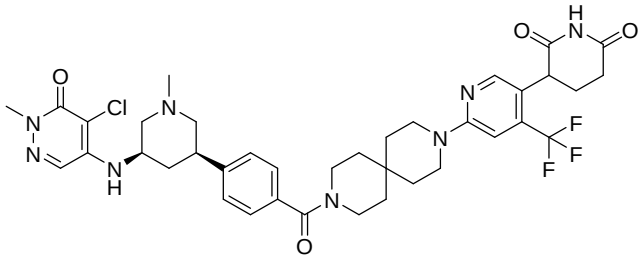
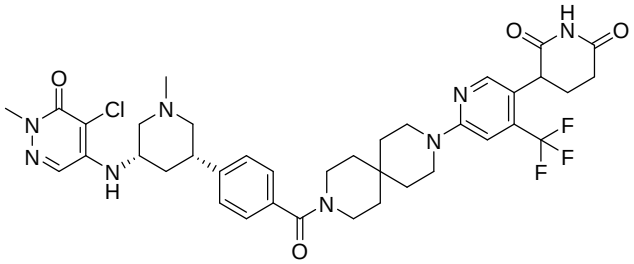
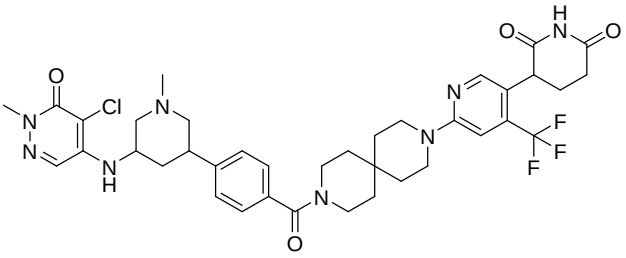
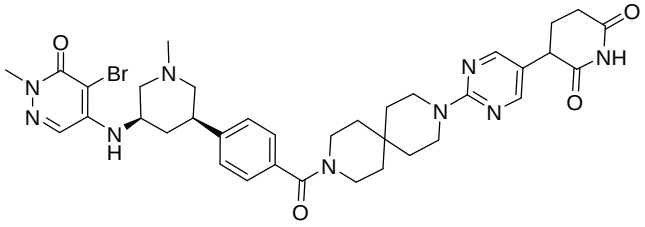
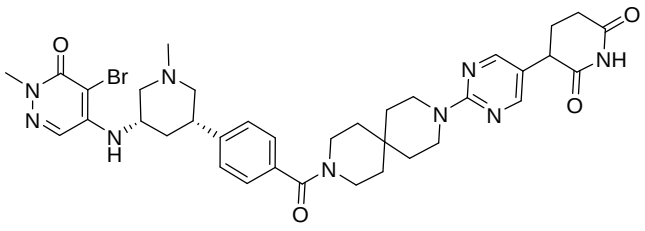
Núm. de compuesto	Estructura
259b	
260	
260a	
260b	
261	
261a	

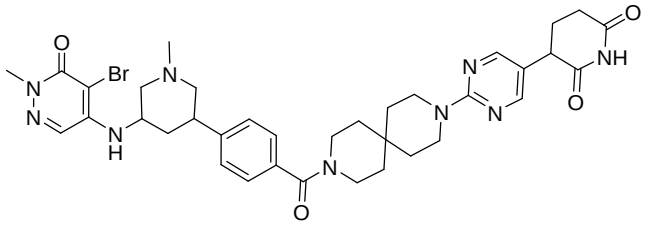
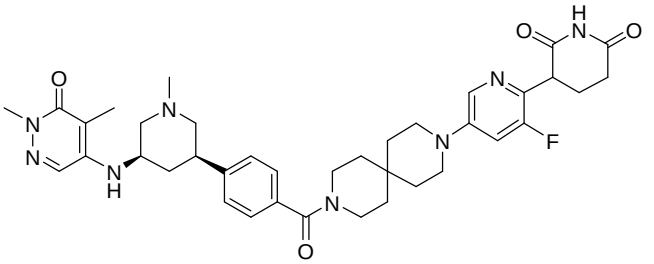
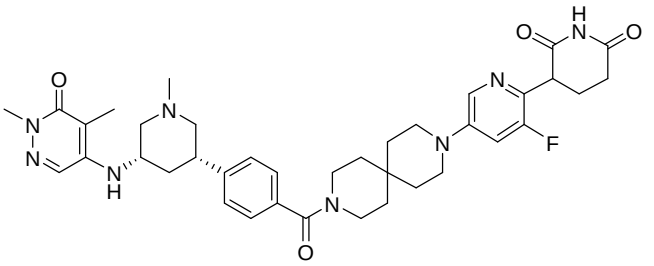
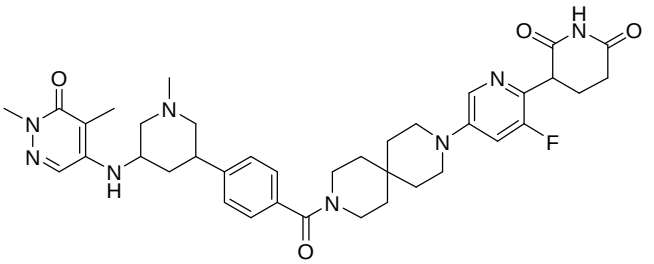
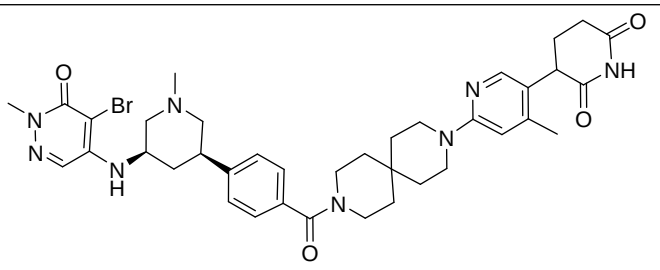
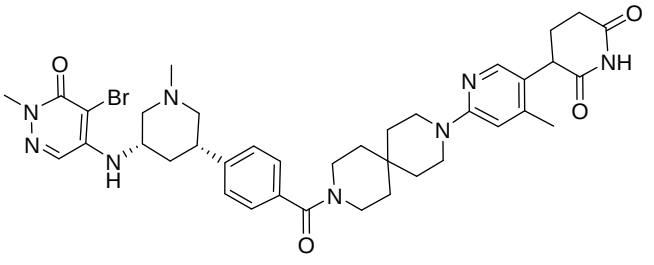
Núm. de compuesto	Estructura
261b	
262	
262a	
262b	
263	
263a	

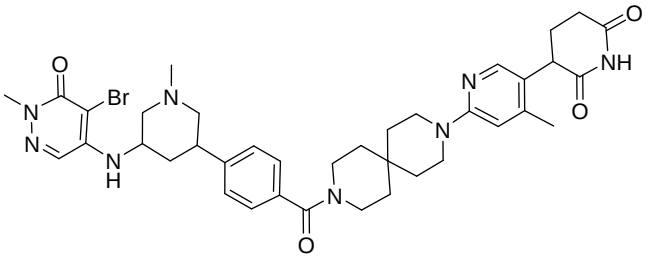
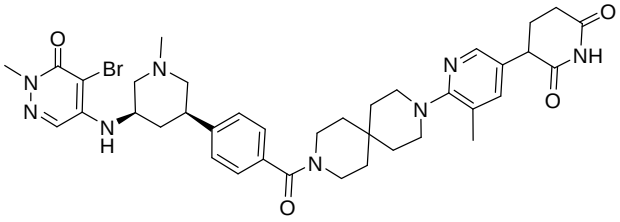
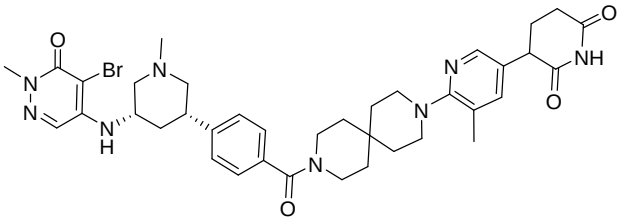
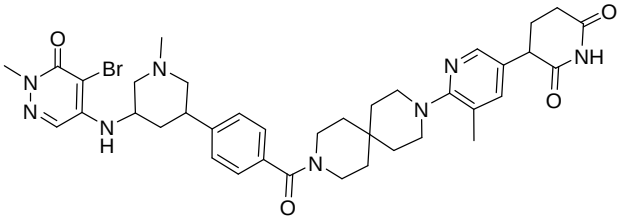
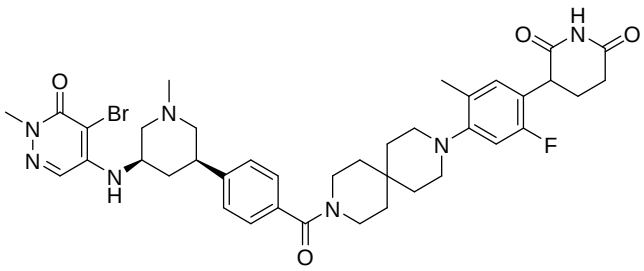
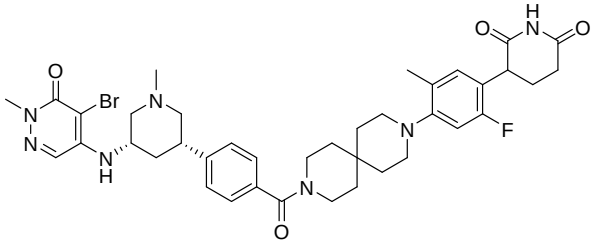
Núm. de compuesto	Estructura
263b	
264	
264a	
264b	
265	
265a	

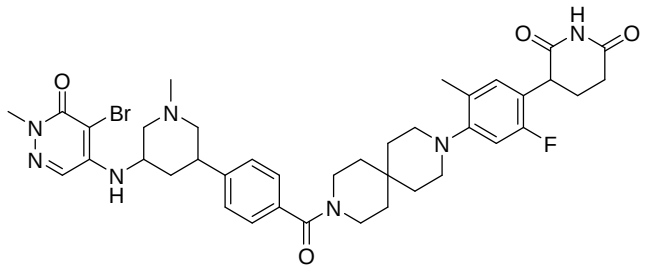
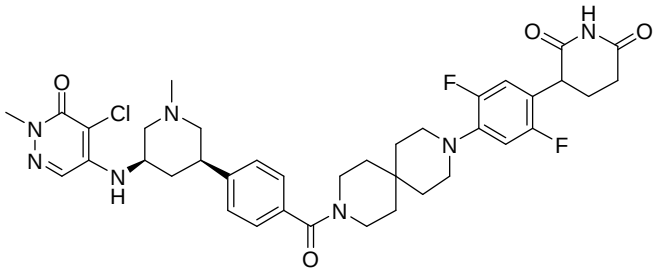
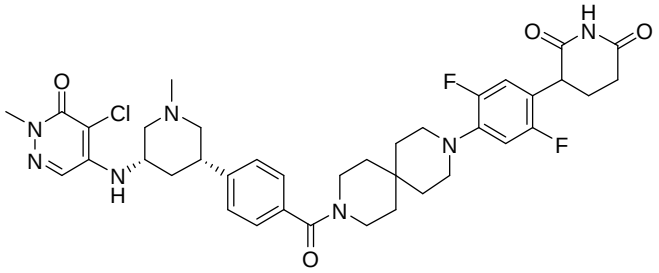
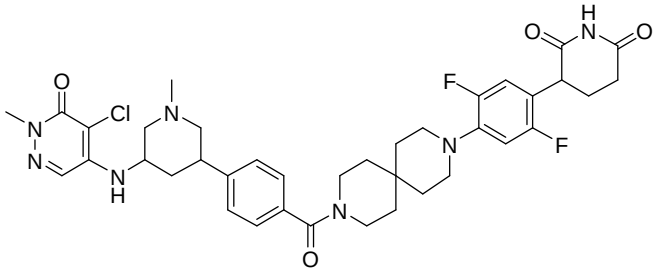
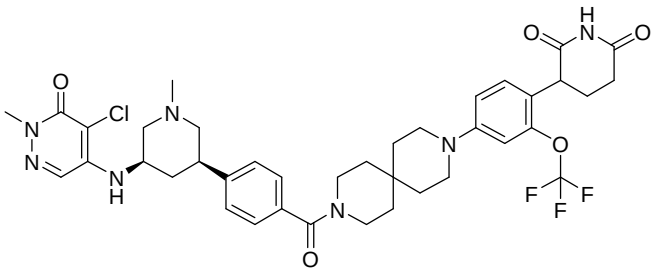
Núm. de compuesto	Estructura
265b	
266	
266a	
266b	
267	
267a	

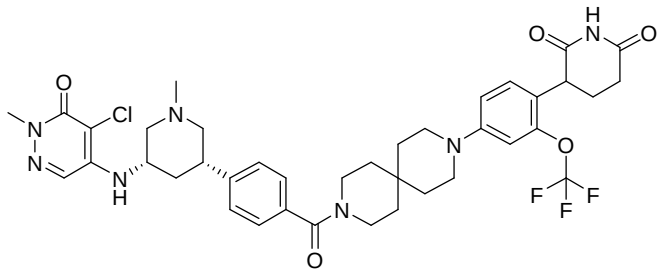
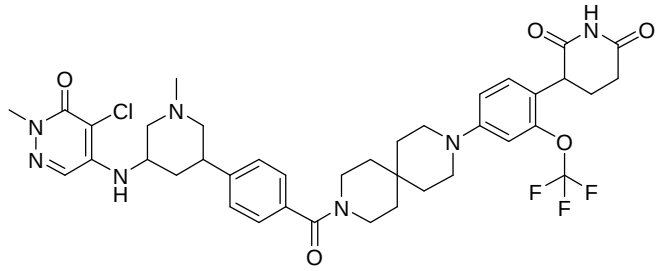
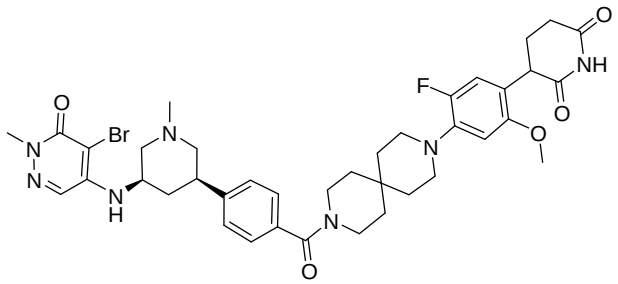
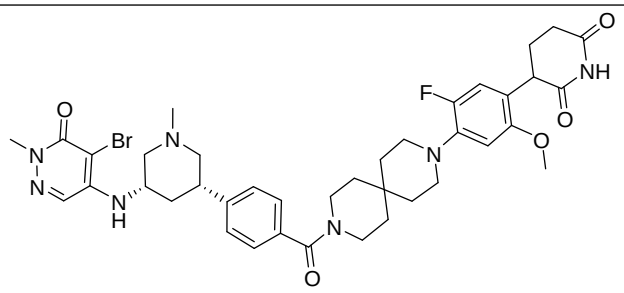
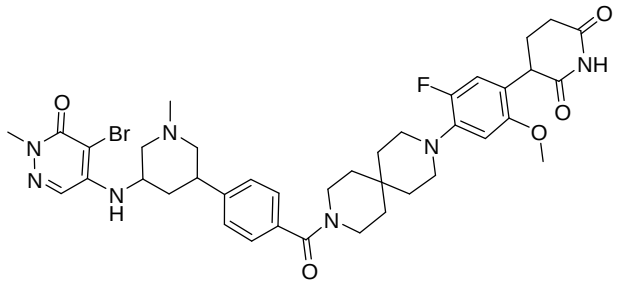
Núm. de compuesto	Estructura
267b	
268	
268a	
268b	
269	
269a	

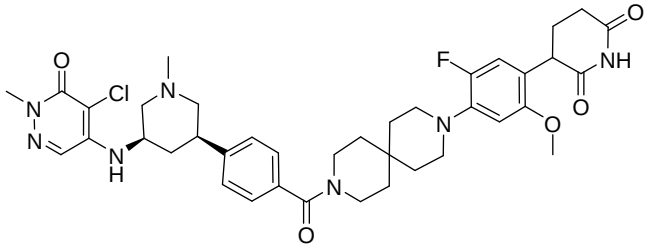
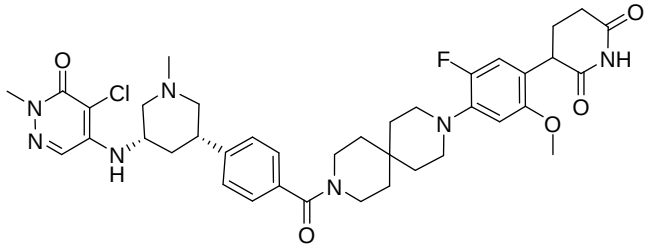
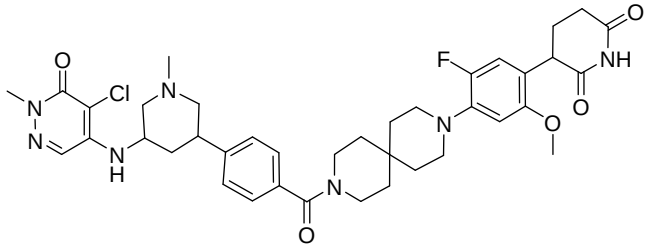
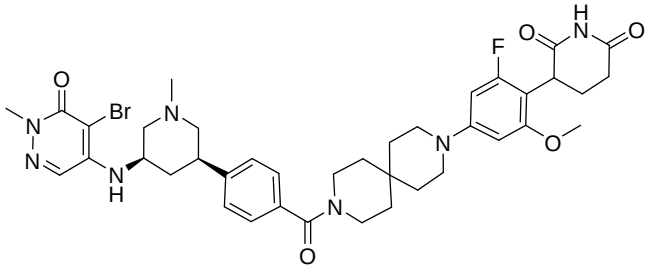
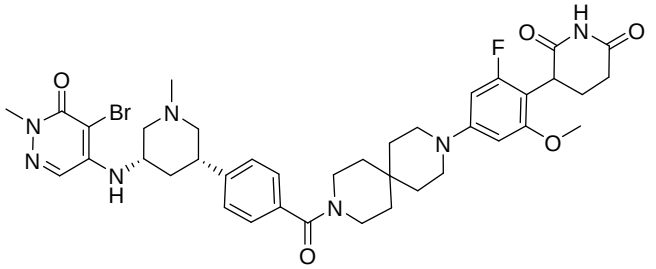
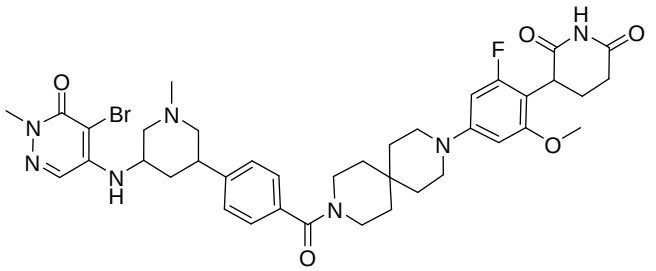
Núm. de compuesto	Estructura
269b	
270	
270a	
270b	
271	
271a	

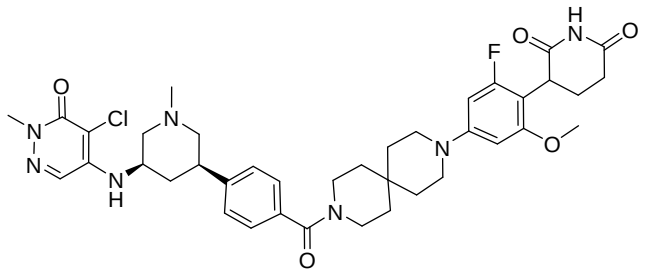
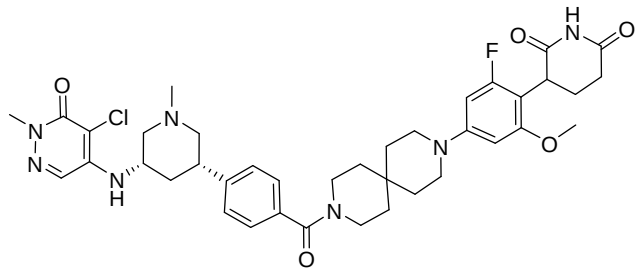
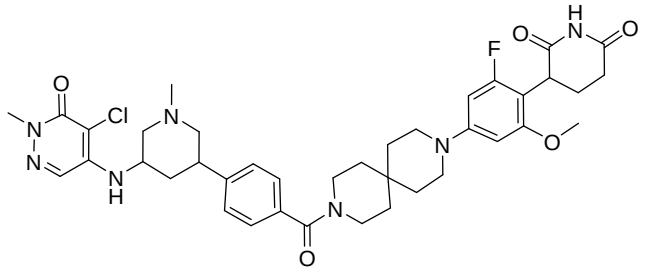
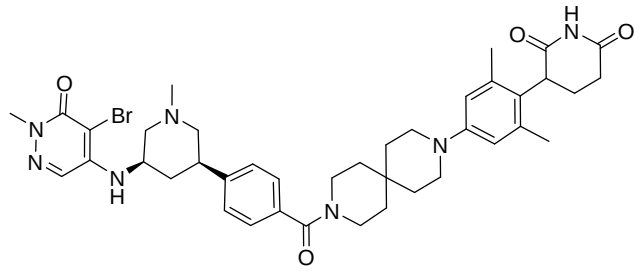
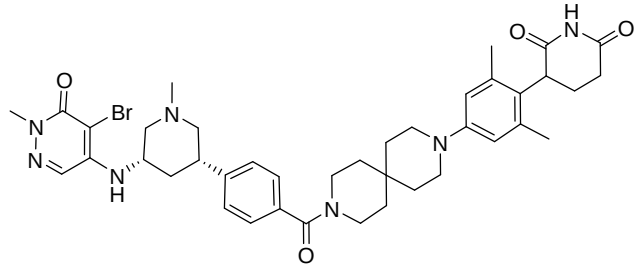
Núm. de compuesto	Estructura
271b	
272	
272a	
272b	
273	
273a	

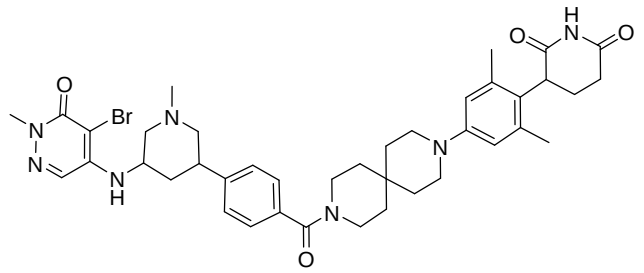
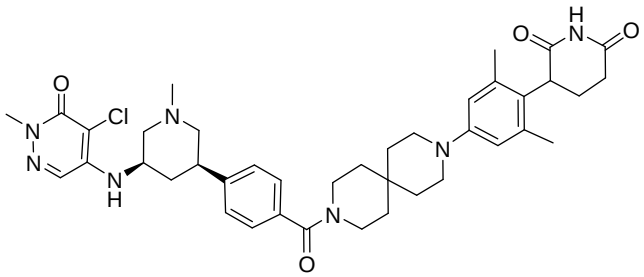
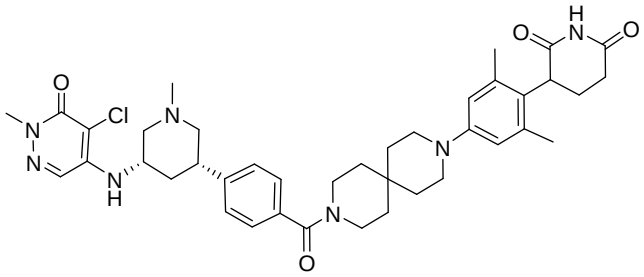
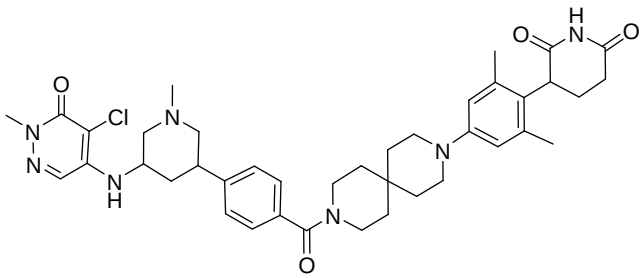
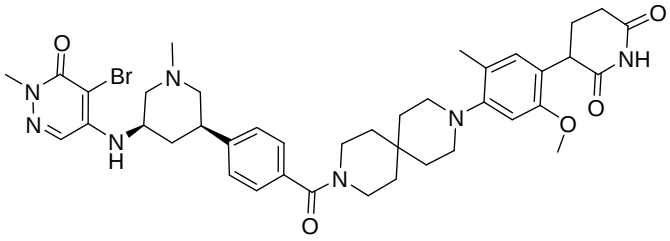
Núm. de compuesto	Estructura
273b	
274	
274a	
274b	
275	
275a	

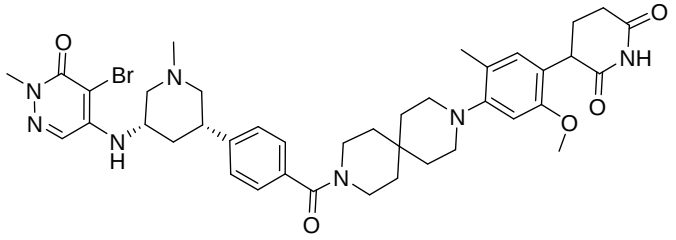
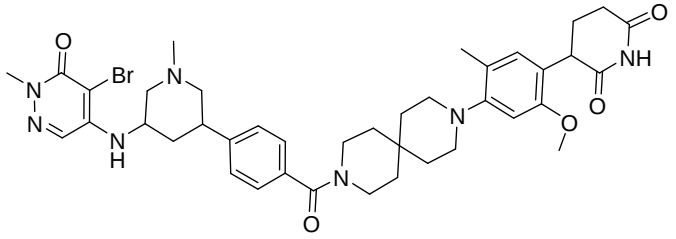
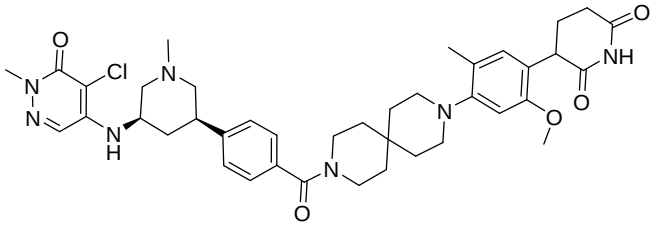
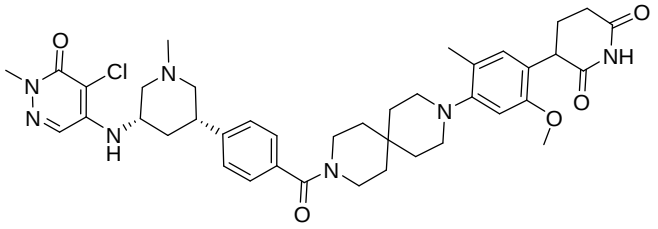
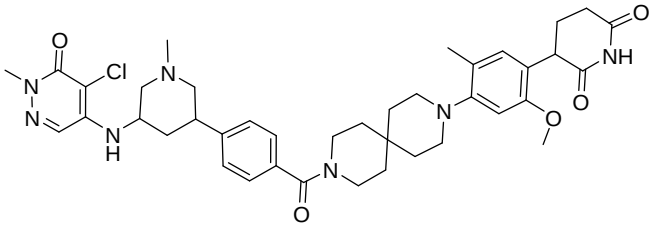
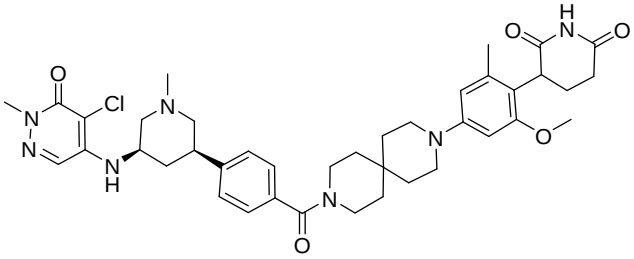
Núm. de compuesto	Estructura
275b	
276	
276a	
276b	
277	

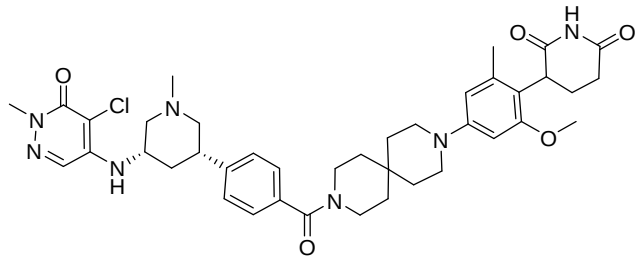
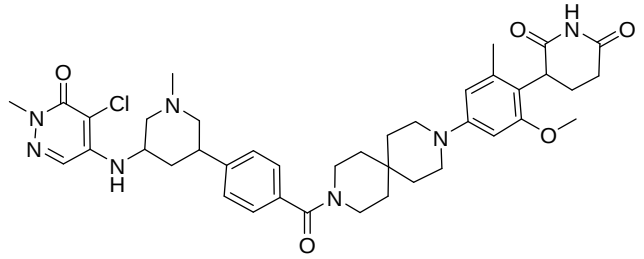
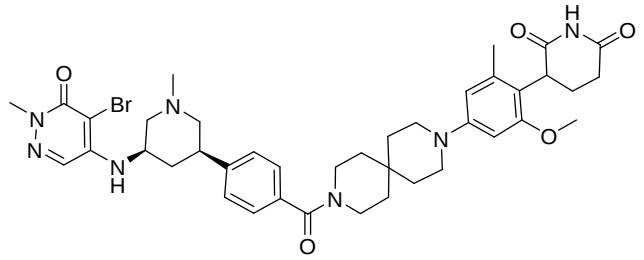
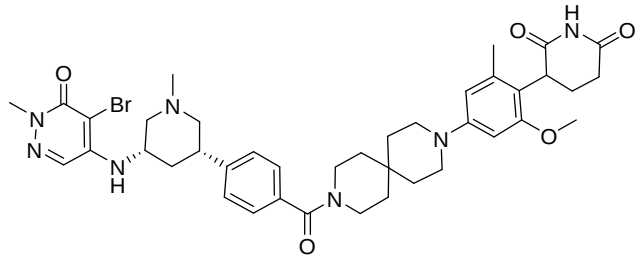
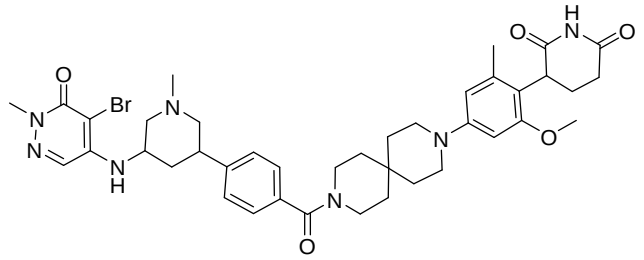
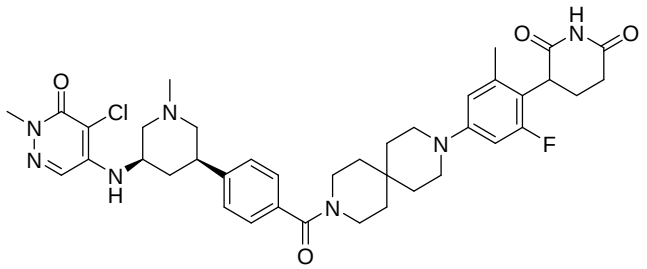
Núm. de compuesto	Estructura
277a	
277b	
278	
278a	
278b	

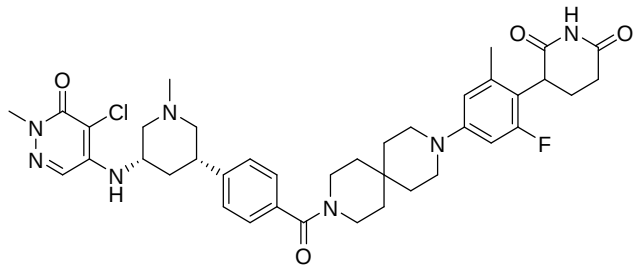
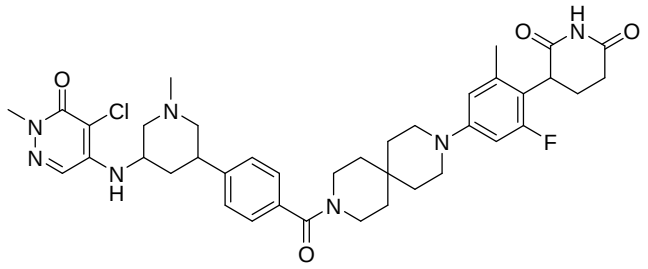
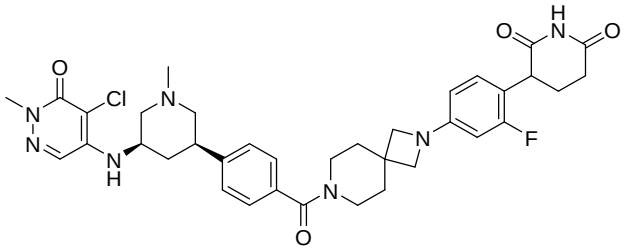
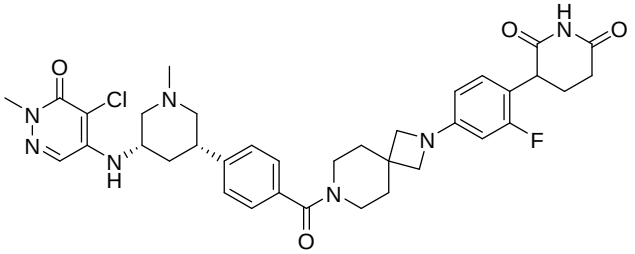
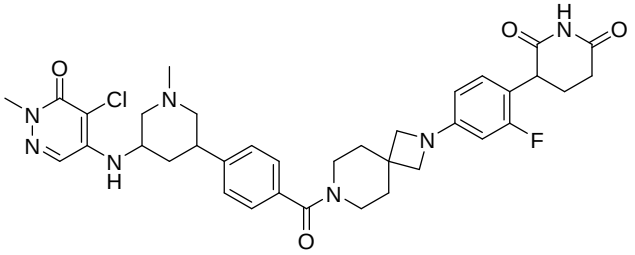
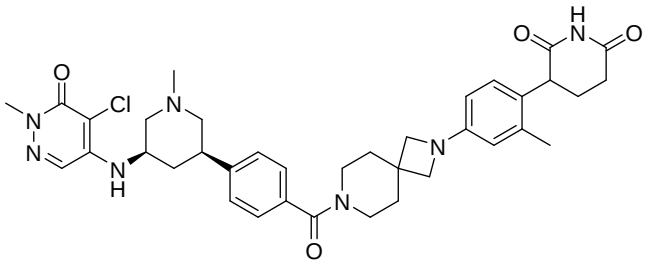
Núm. de compuesto	Estructura
279	
279a	
279b	
280	
280a	
280b	

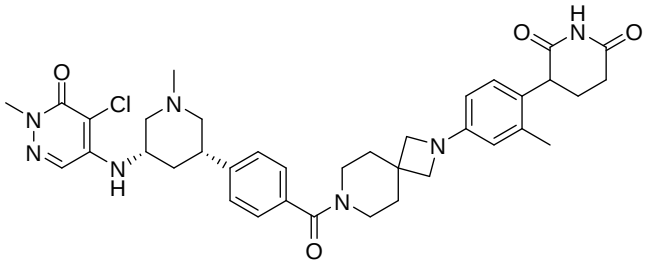
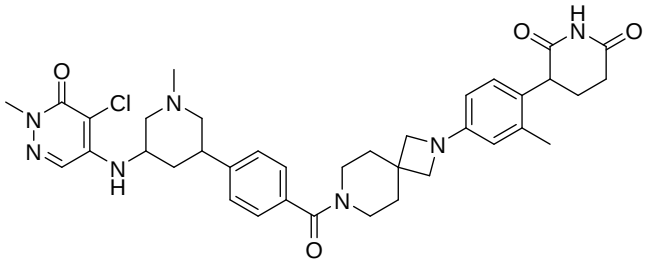
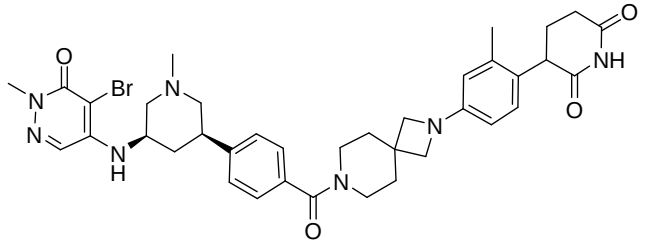
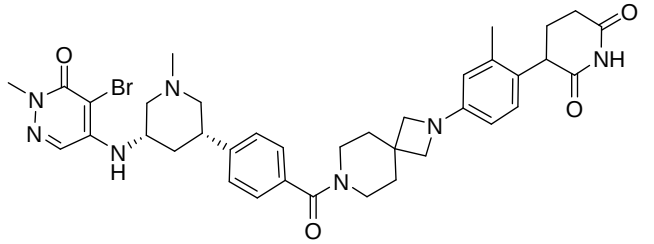
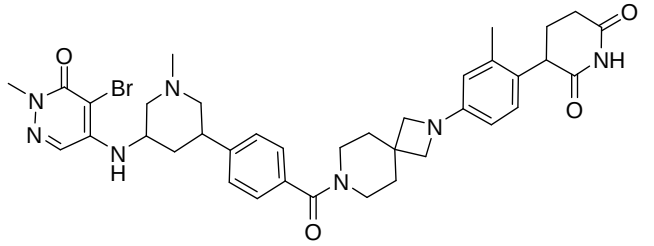
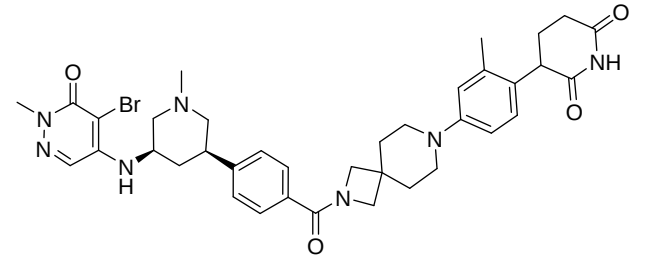
Núm. de compuesto	Estructura
281	
281a	
281b	
282	
282a	

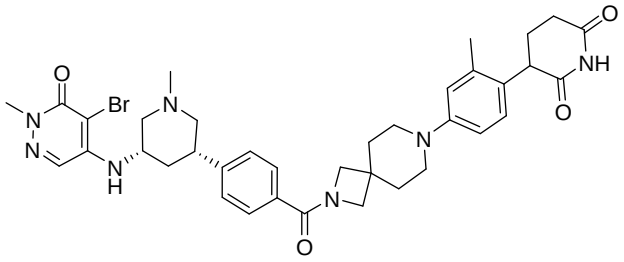
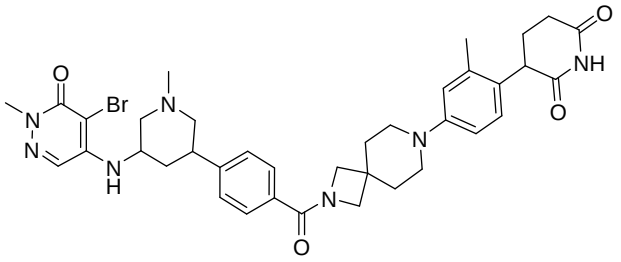
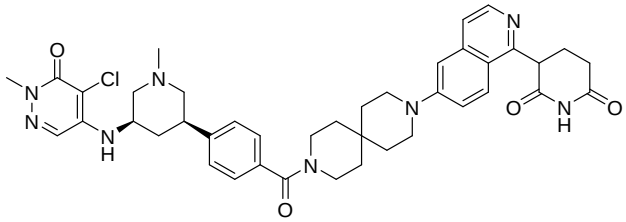
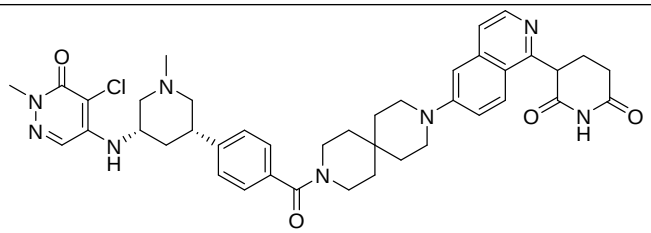
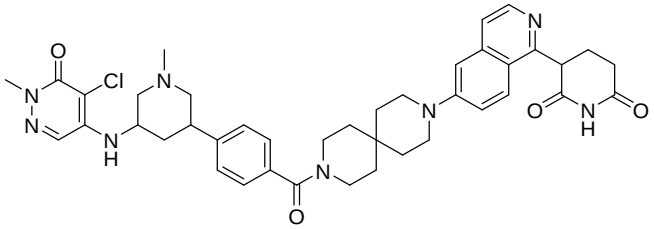
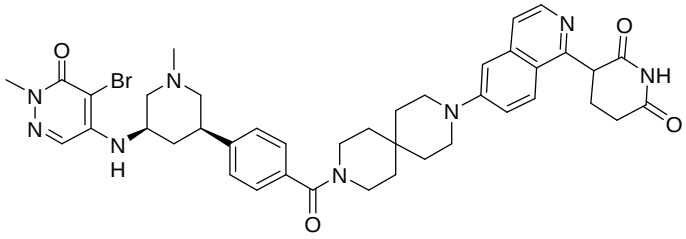
Núm. de compuesto	Estructura
282b	
283	
283a	
283b	
284	

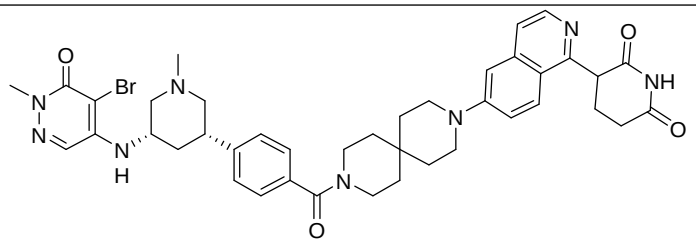
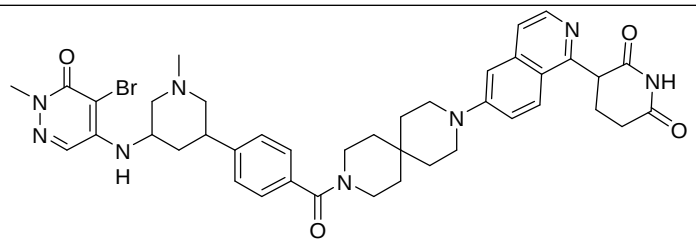
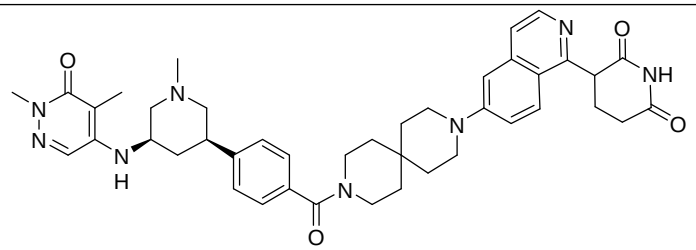
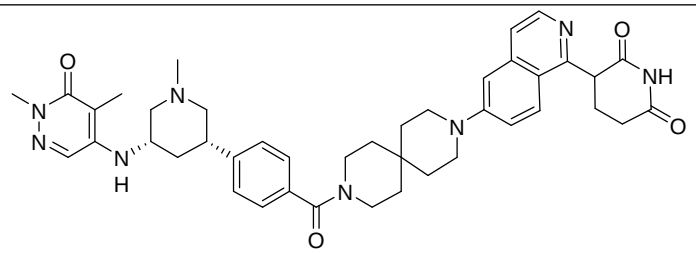
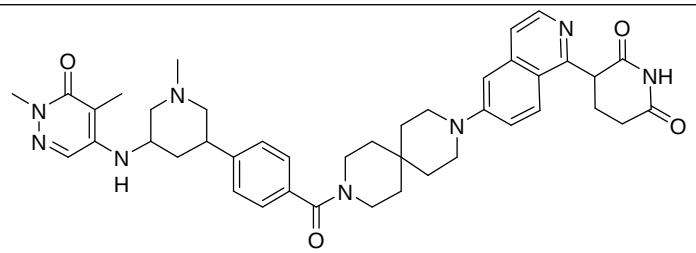
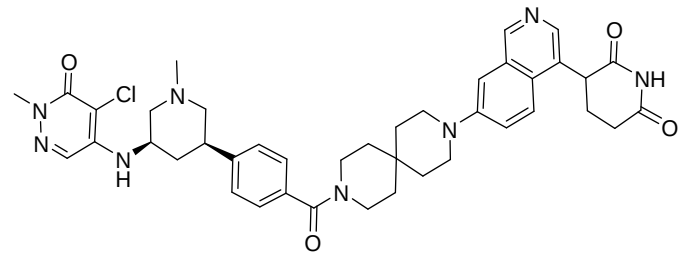
Núm. de compuesto	Estructura
284a	
284b	
285	
285a	
285b	
286	

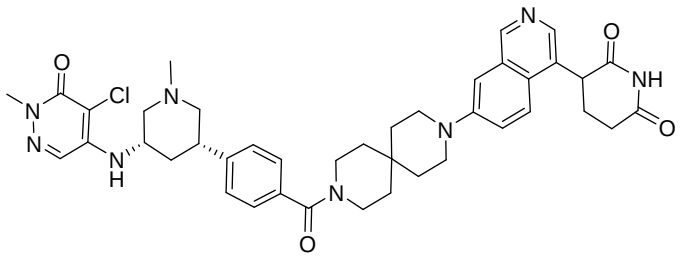
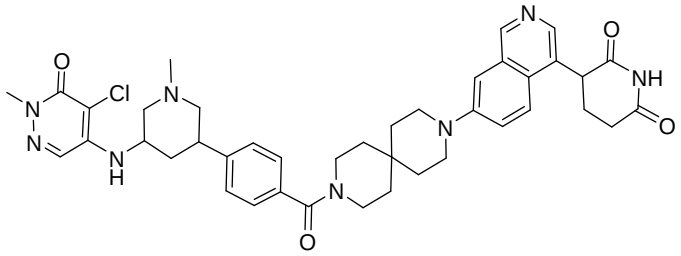
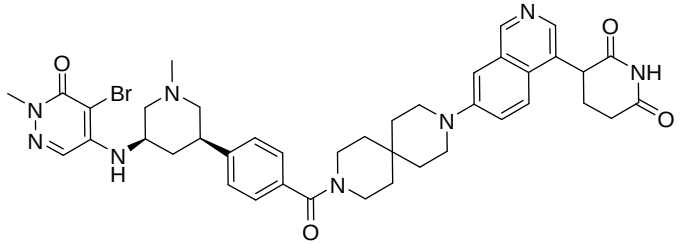
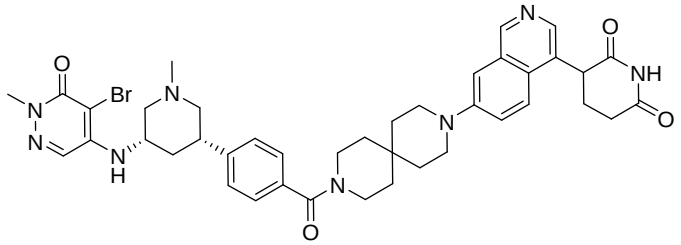
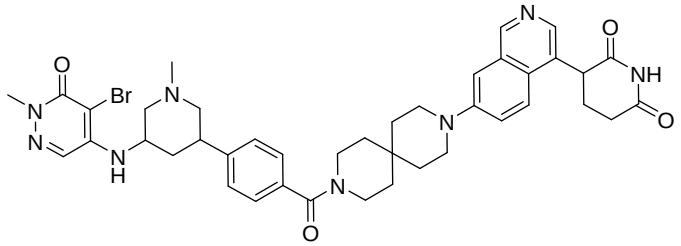
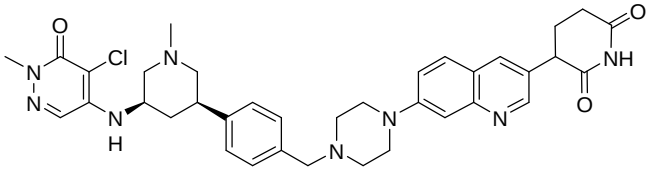
Núm. de compuesto	Estructura
286a	
286b	
287	
287a	
287b	
288	

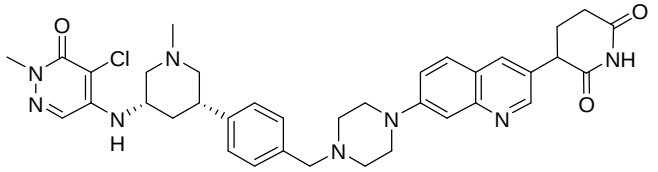
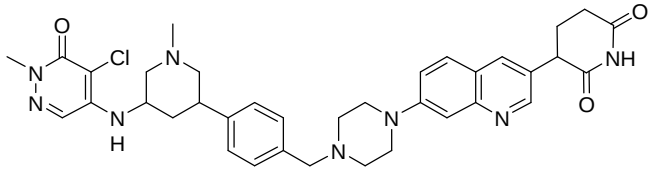
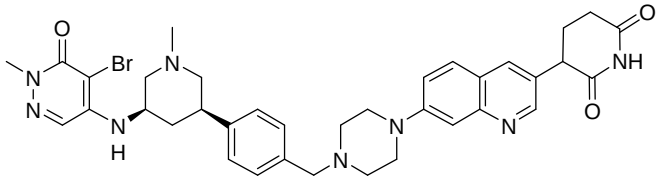
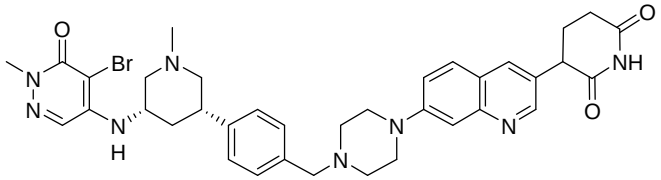
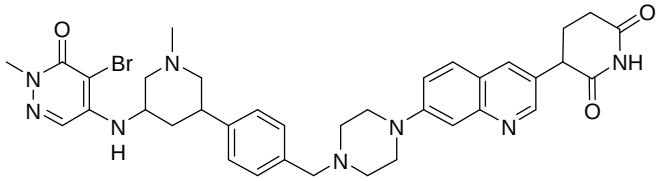
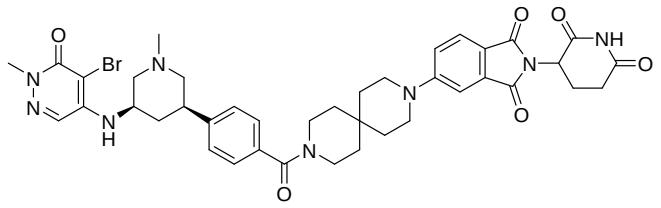
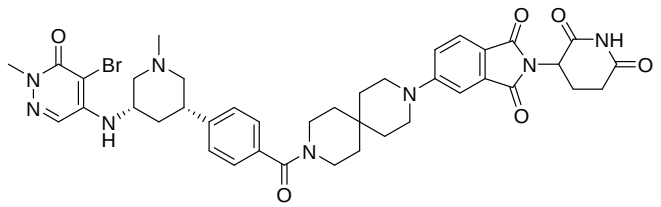
Núm. de compuesto	Estructura
288a	
288b	
289	
289a	
289b	
290	

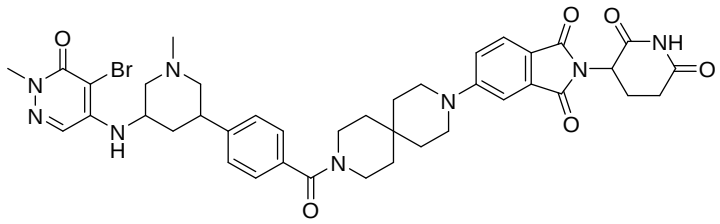
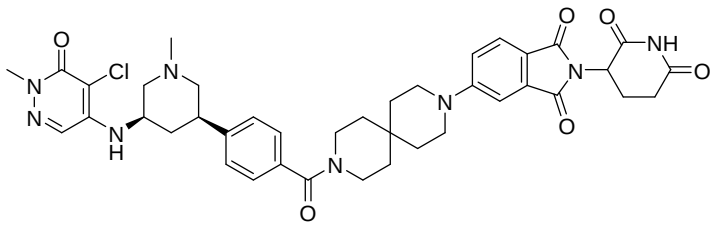
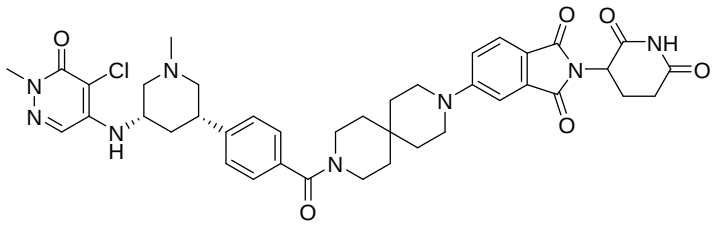
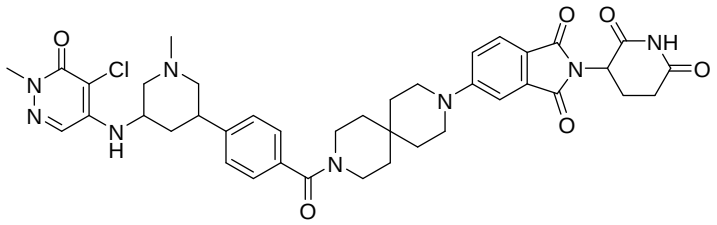
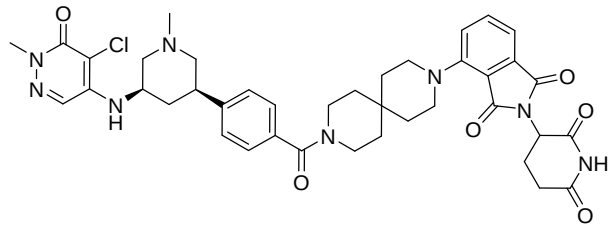
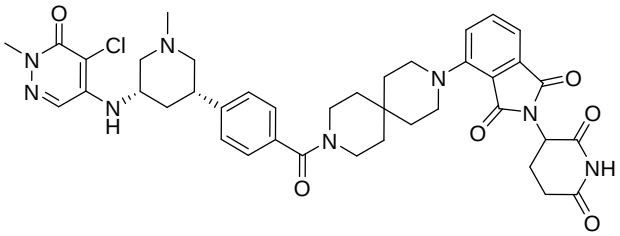
Núm. de compuesto	Estructura
290a	
290b	
291	
291a	
291b	
292	

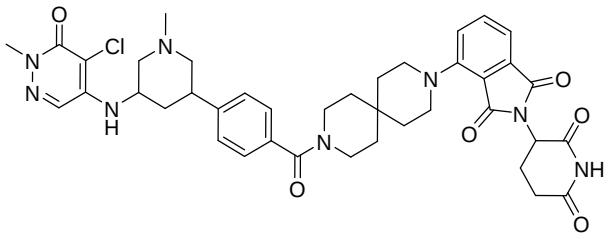
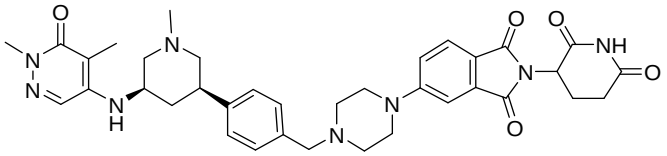
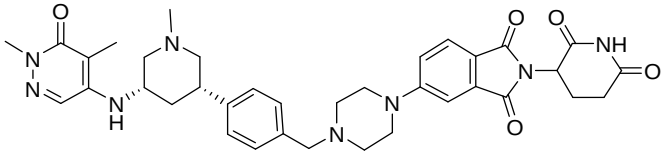
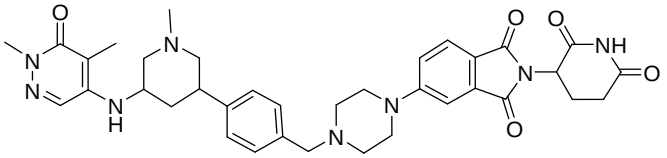
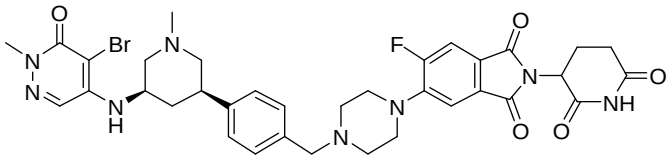
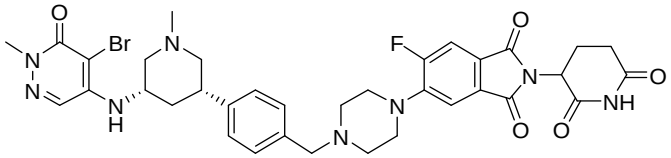
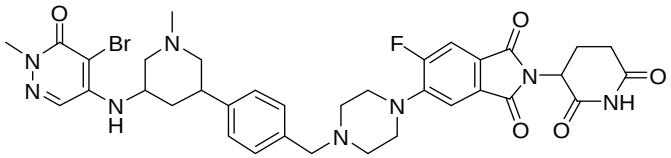
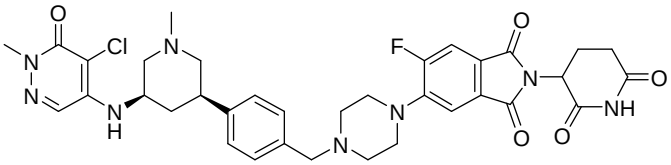
Núm. de compuesto	Estructura
292a	
292b	
293	
293a	
293b	
294	

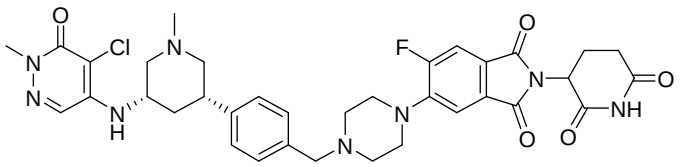
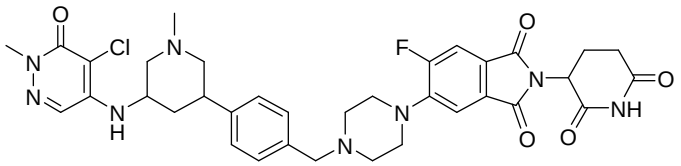
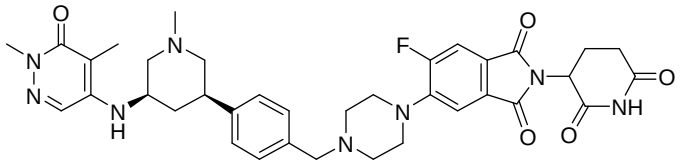
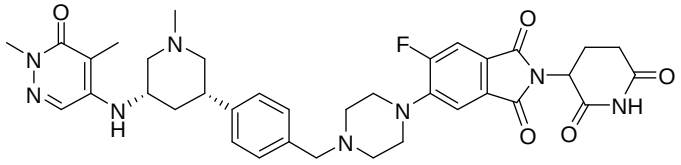
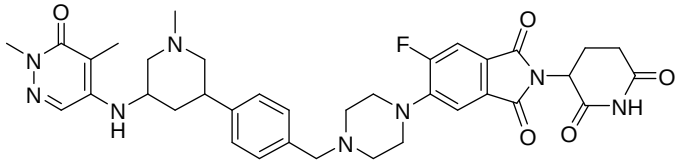
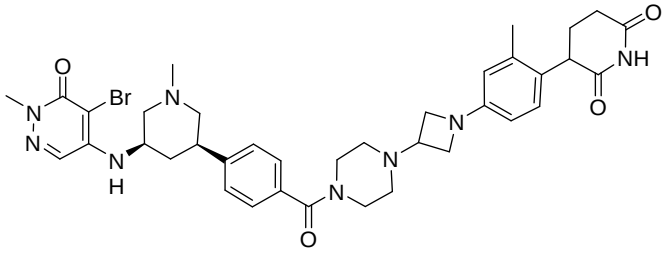
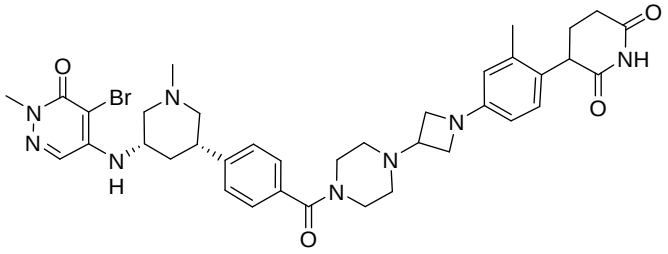
Núm. de compuesto	Estructura
294a	
294b	
295	
295a	
295b	
296	

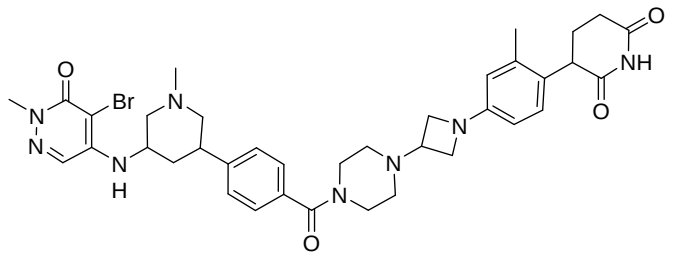
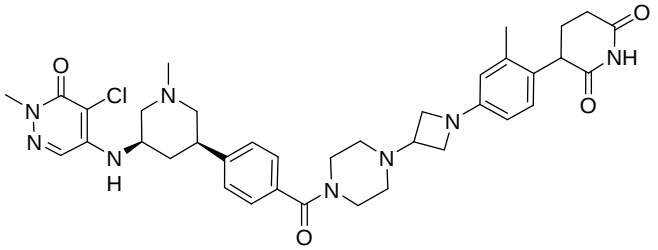
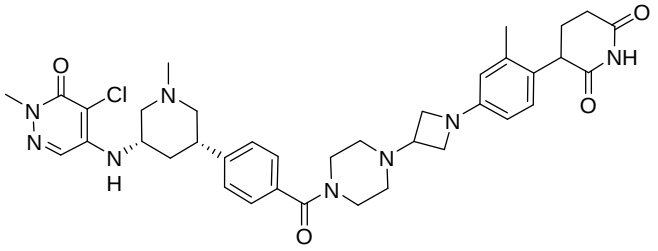
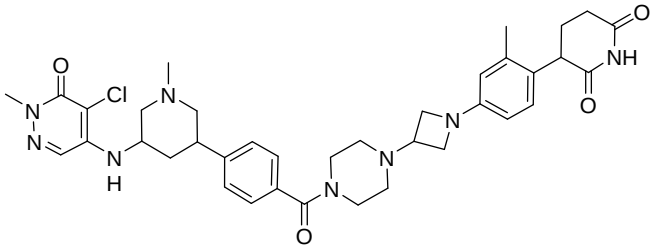
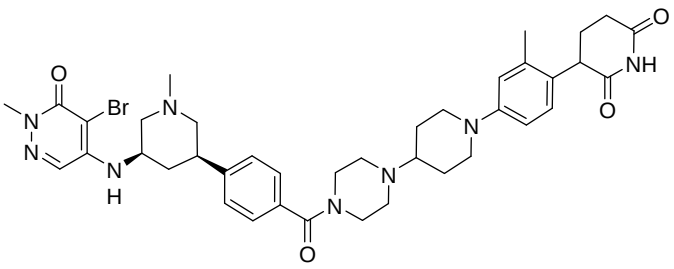
Núm. de compuesto	Estructura
296a	
296b	
297	
297a	
297b	
298	

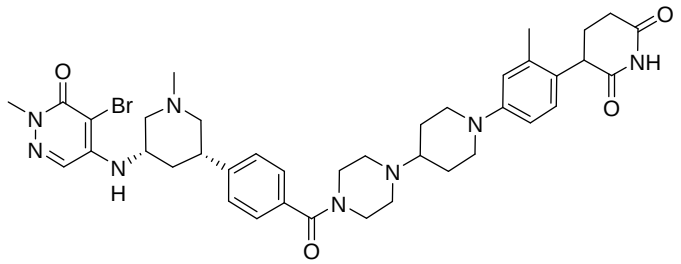
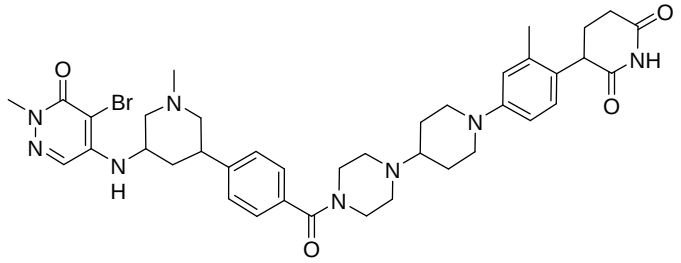
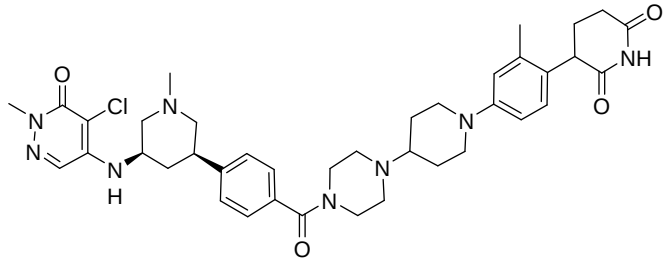
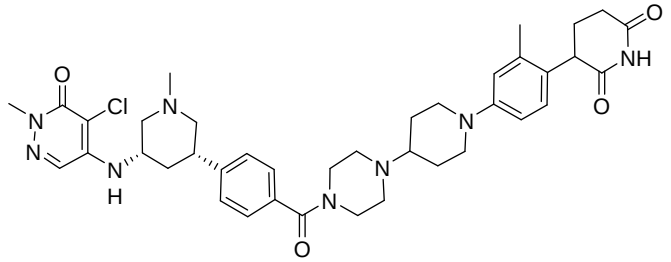
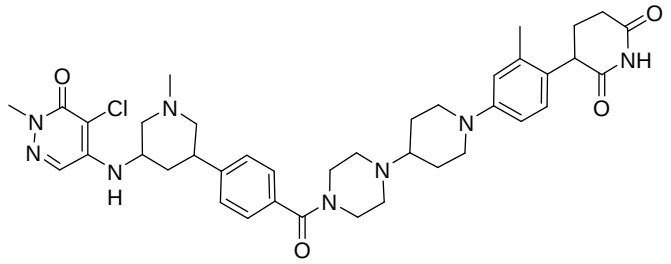
Núm. de compuesto	Estructura
298a	
298b	
299	
299a	
299b	
300	
300a	

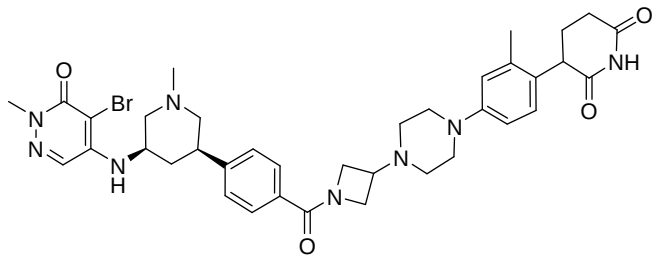
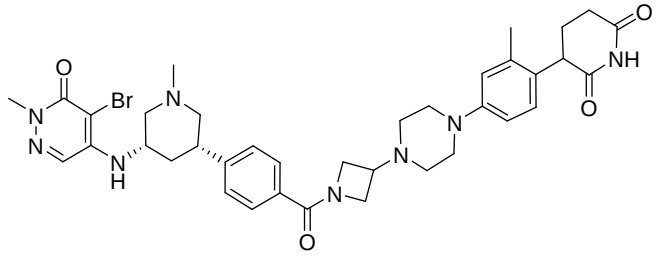
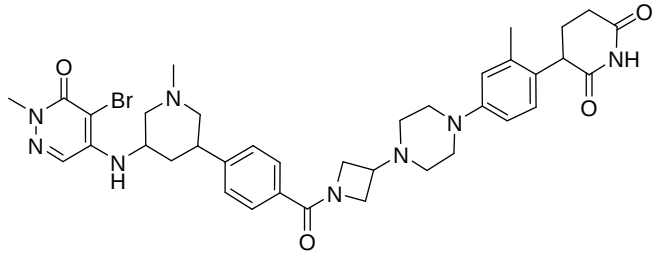
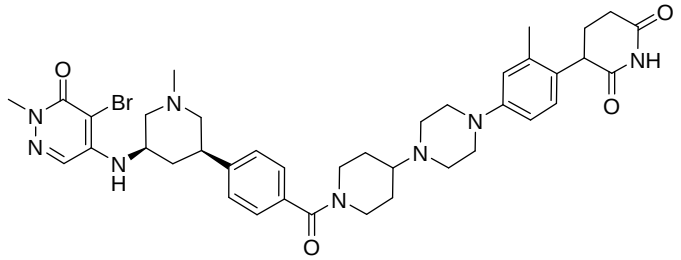
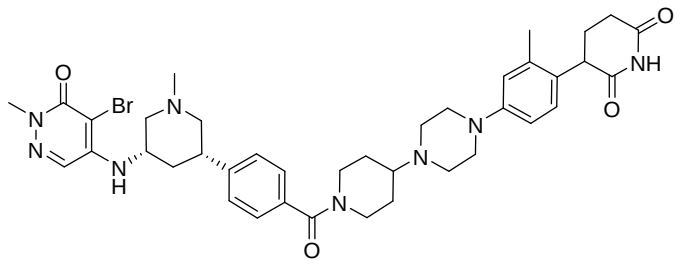
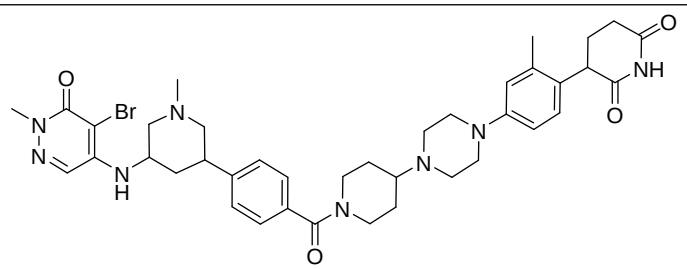
Núm. de compuesto	Estructura
300b	
301	
301a	
301b	
302	
302a	

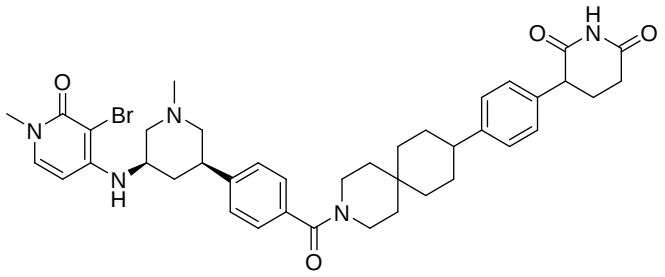
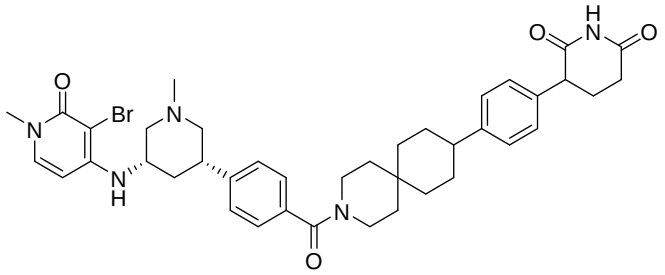
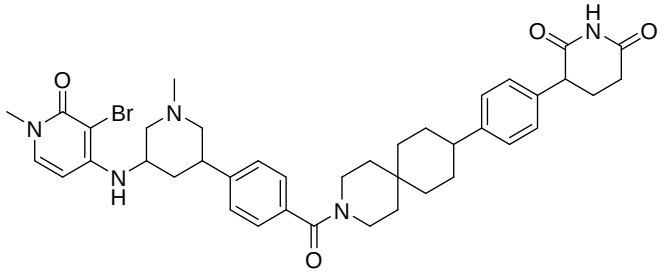
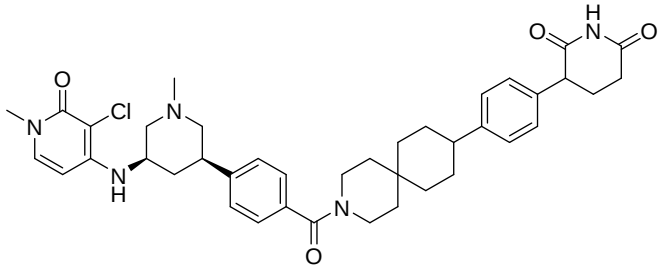
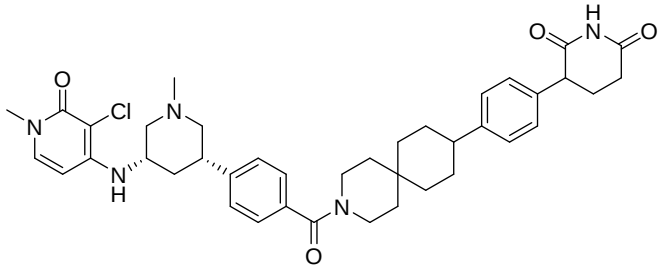
Núm. de compuesto	Estructura
302b	
303	
303a	
303b	
304	
304a	
304b	
305	

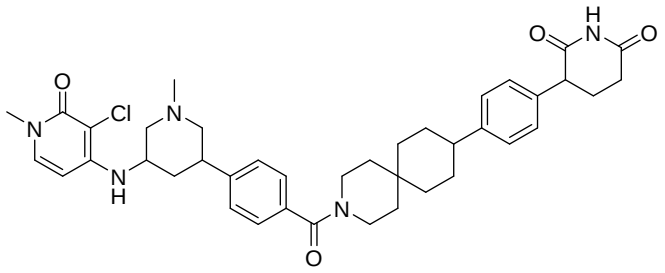
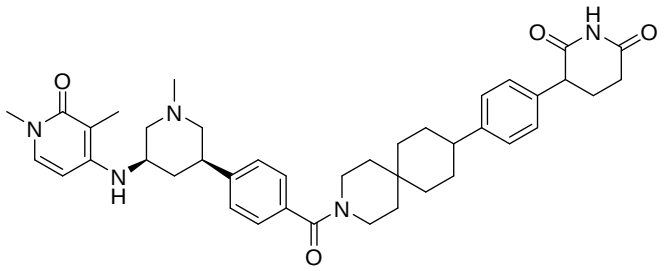
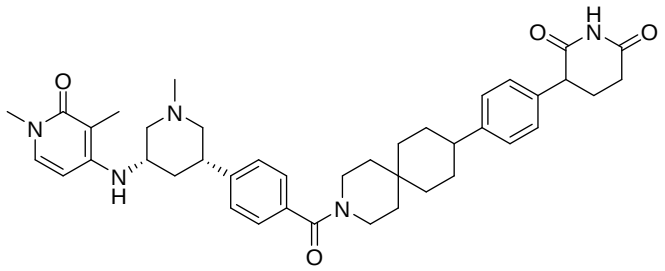
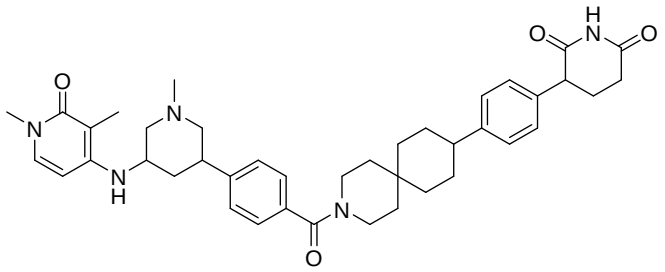
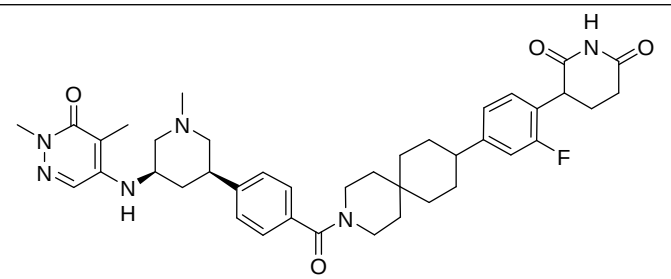
Núm. de compuesto	Estructura
305a	
305b	
306	
306a	
306b	
307	
307a	

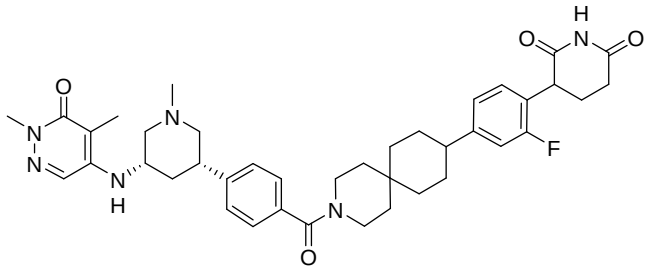
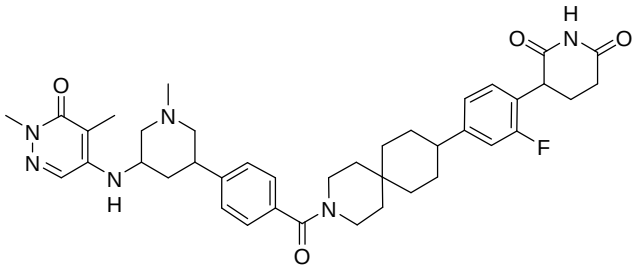
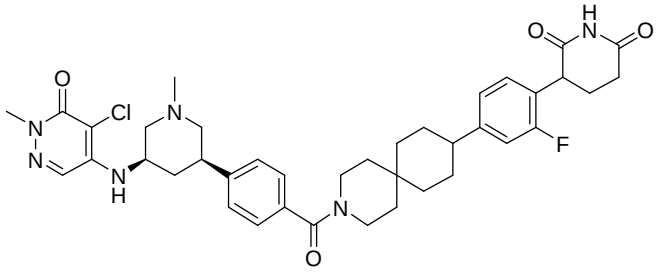
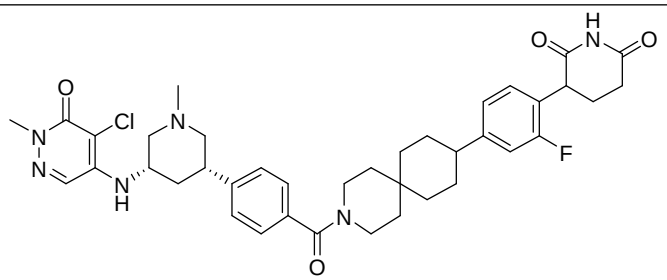
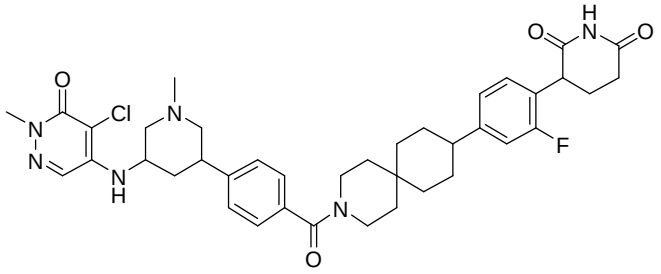
Núm. de compuesto	Estructura
307b	
308	
308a	
308b	
309	

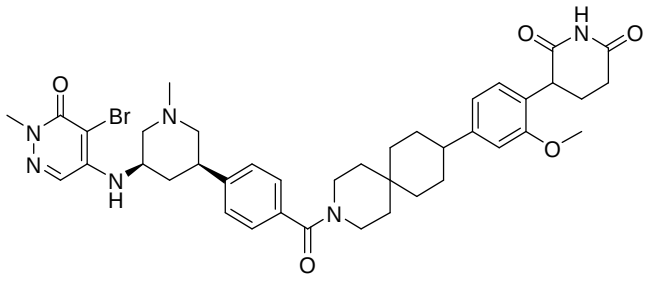
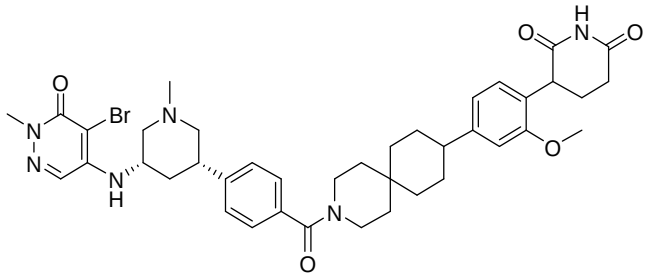
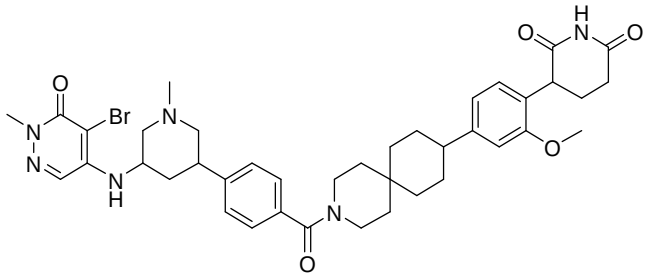
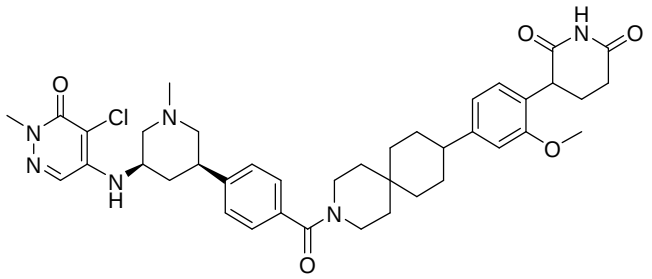
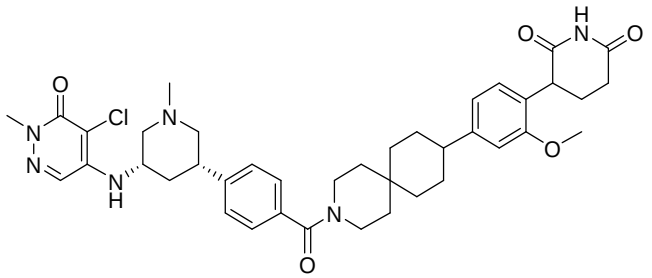
Núm. de compuesto	Estructura
309a	
309b	
310	
310a	
310b	

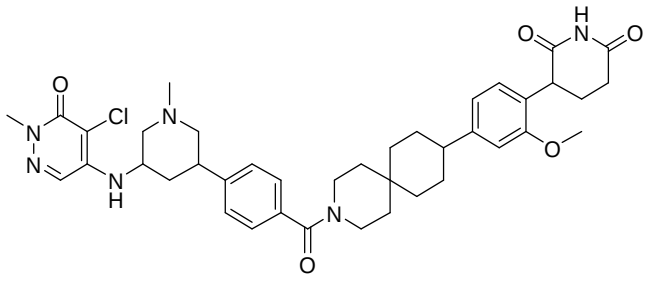
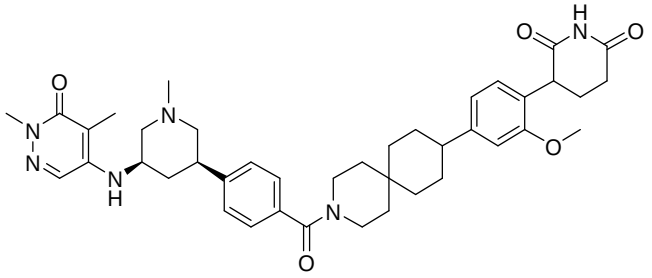
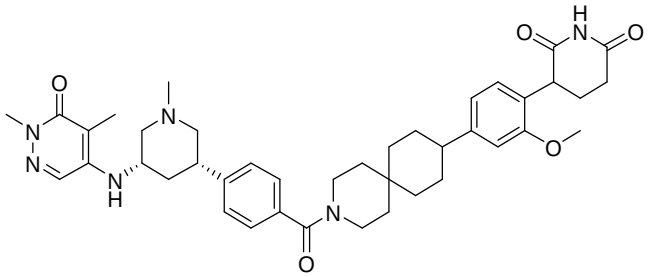
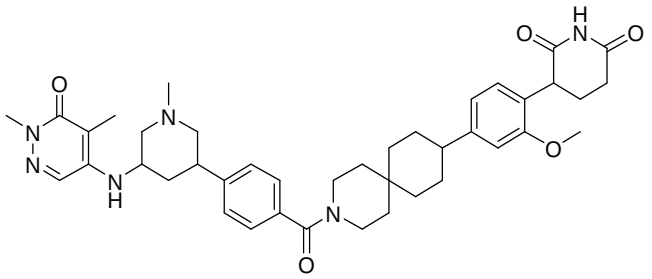
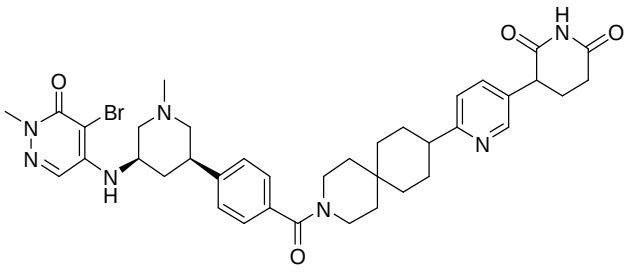
Núm. de compuesto	Estructura
311	
311a	
311b	
312	
312a	
312b	

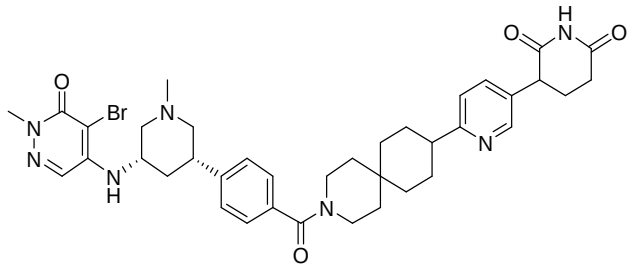
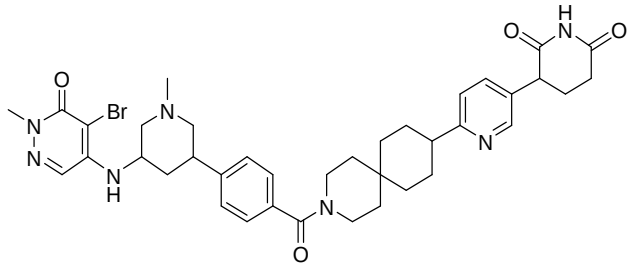
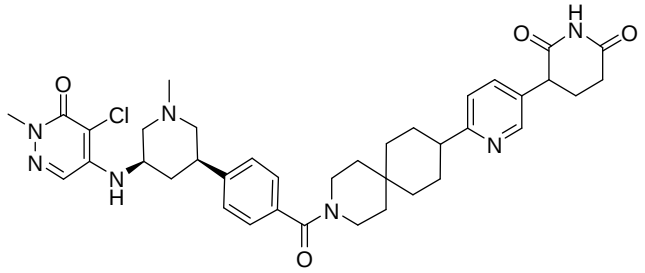
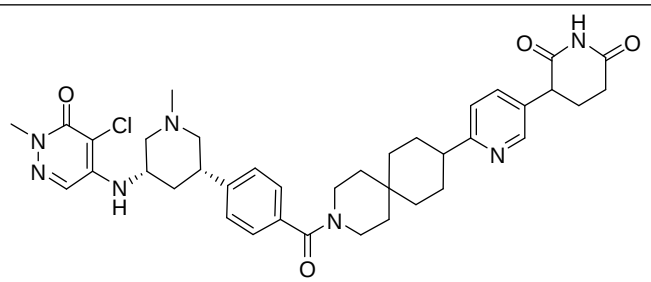
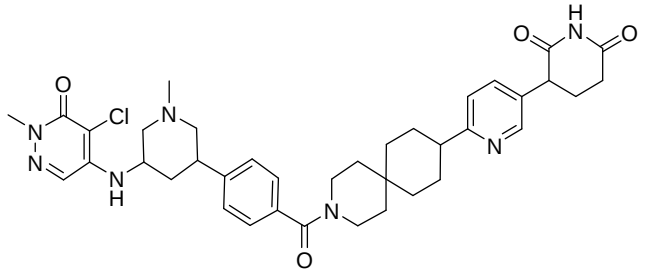
Núm. de compuesto	Estructura
313	
313a	
313b	
314	
314a	

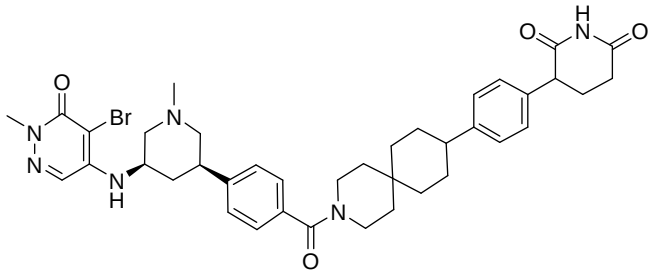
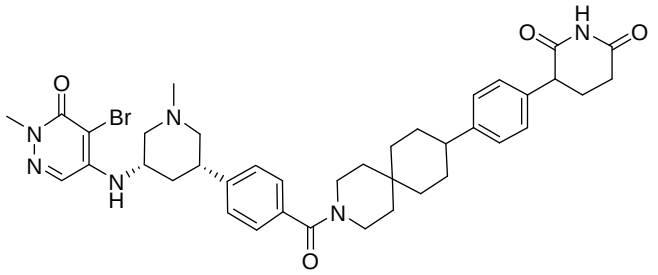
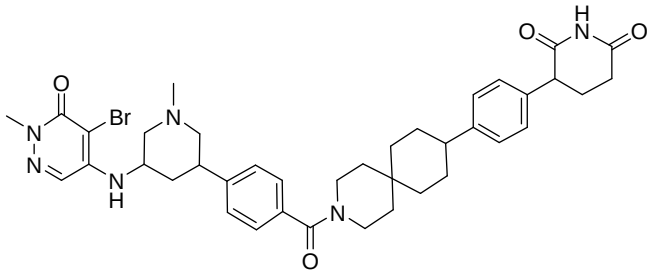
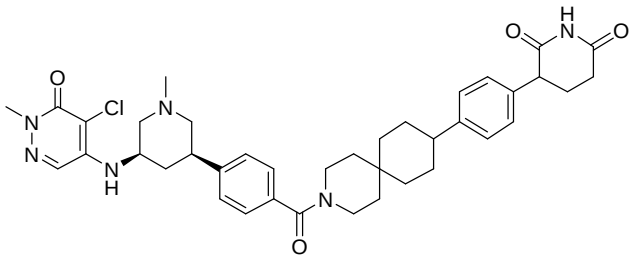
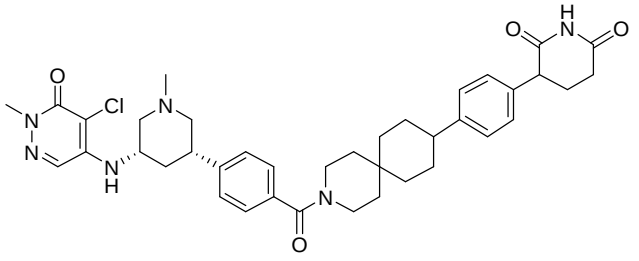
Núm. de compuesto	Estructura
314b	
315	
315a	
315b	
316	

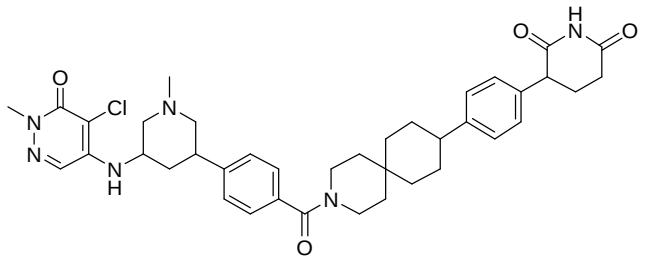
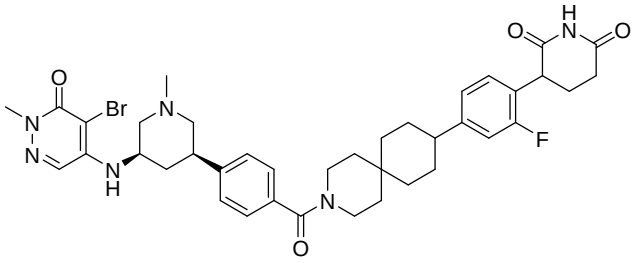
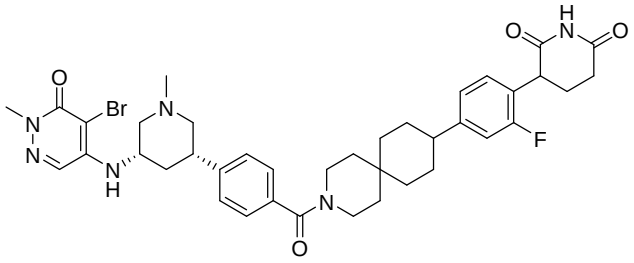
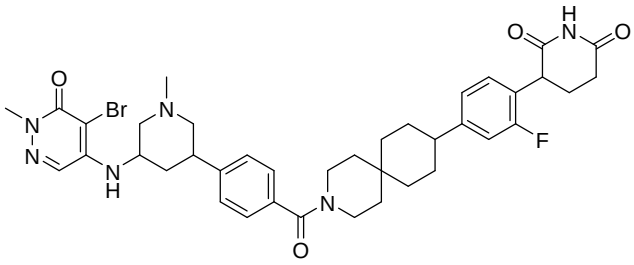
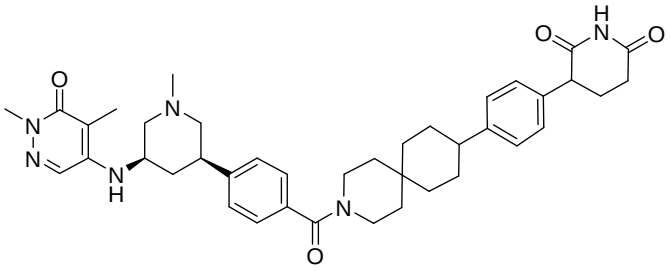
Núm. de compuesto	Estructura
316a	
316b	
317	
317a	
317b	

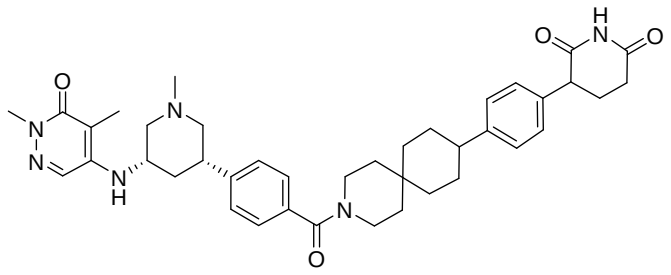
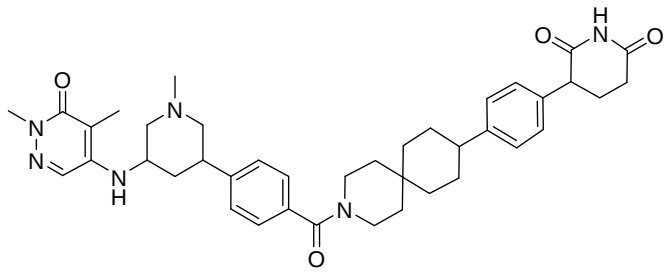
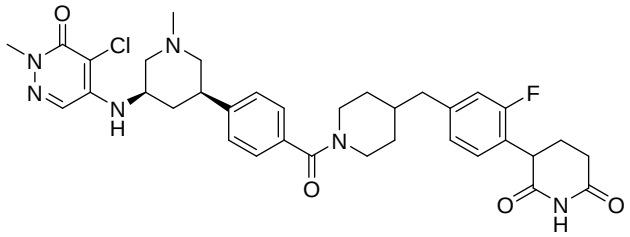
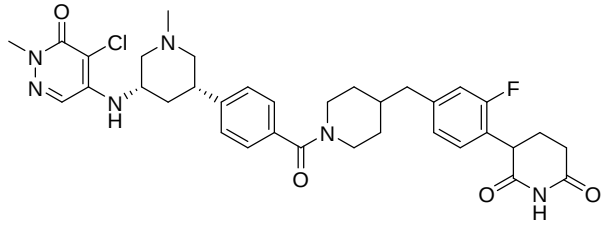
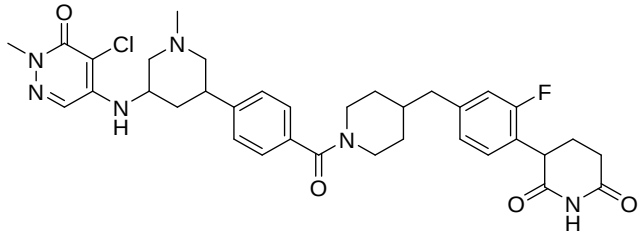
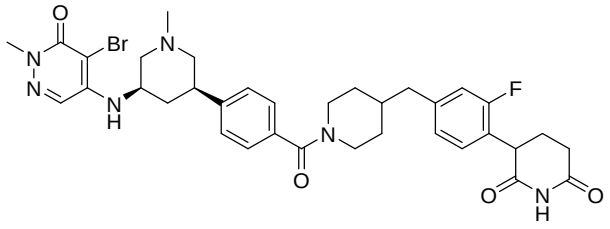
Núm. de compuesto	Estructura
318	
318a	
318b	
319	
319a	

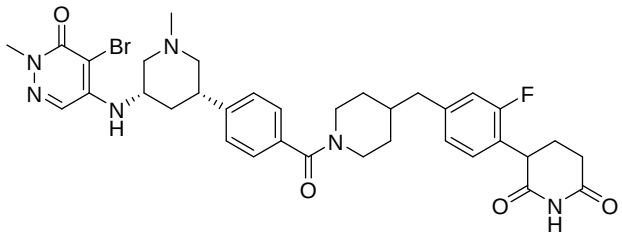
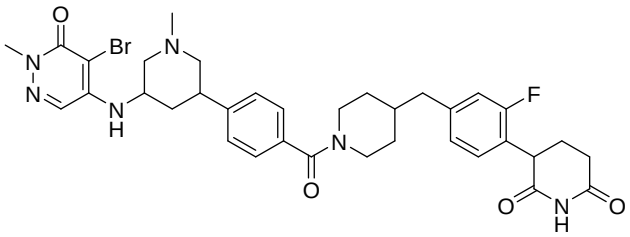
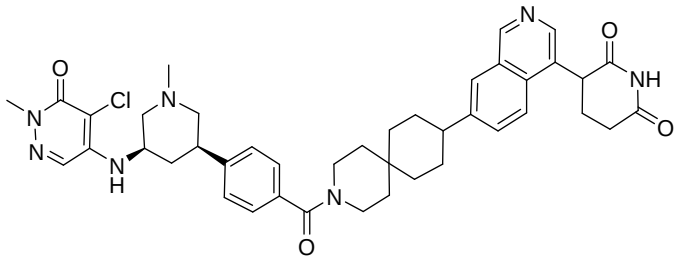
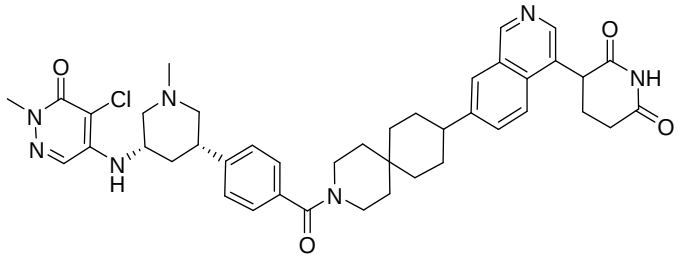
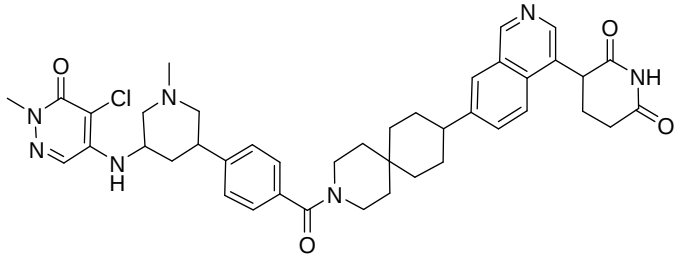
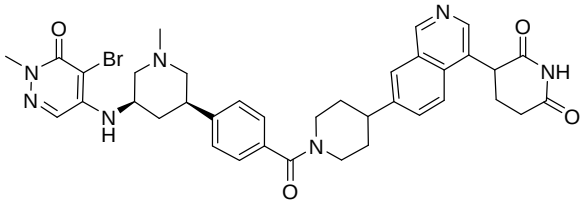
Núm. de compuesto	Estructura
319b	
320	
320a	
320b	
321	

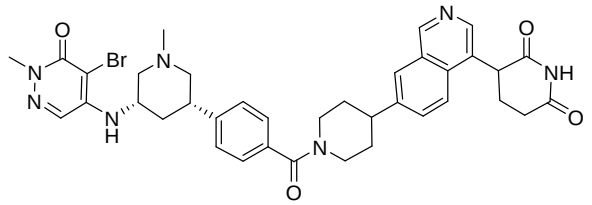
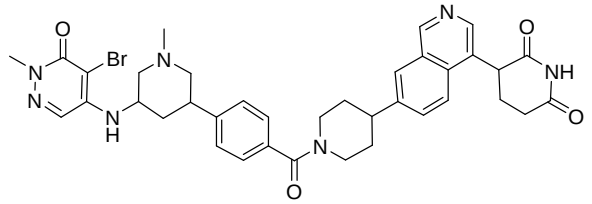
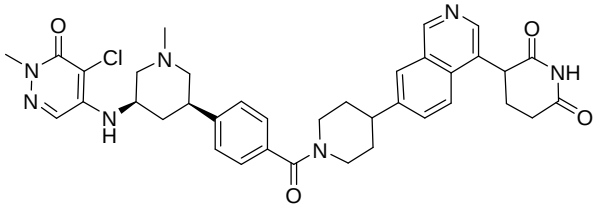
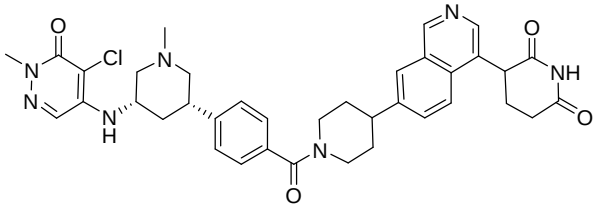
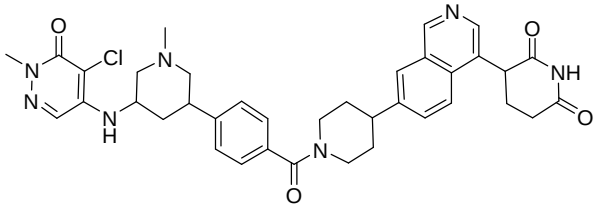
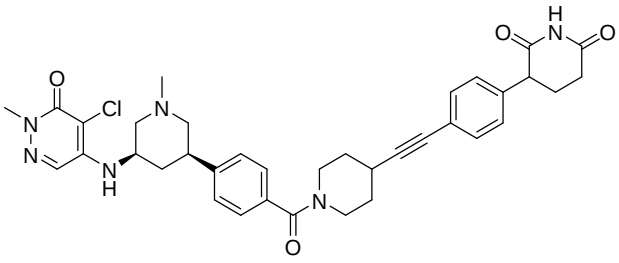
Núm. de compuesto	Estructura
321a	
321b	
322	
322a	
322b	

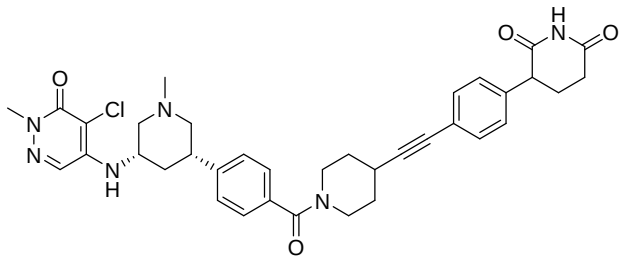
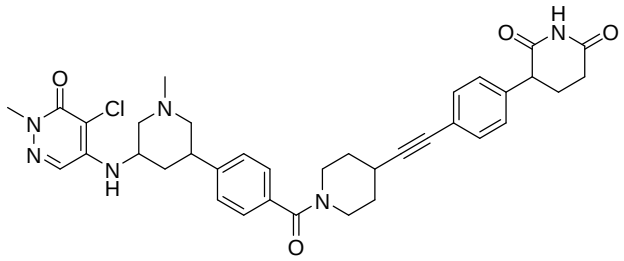
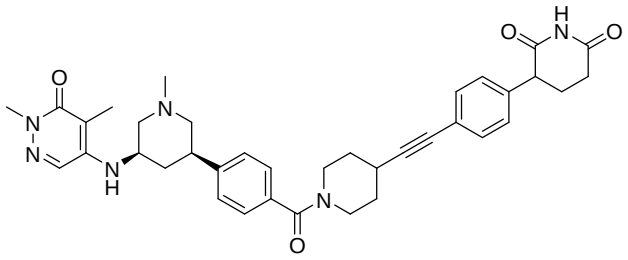
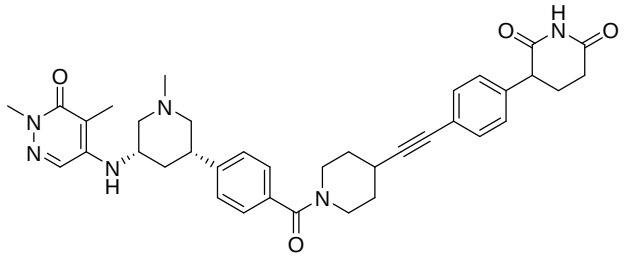
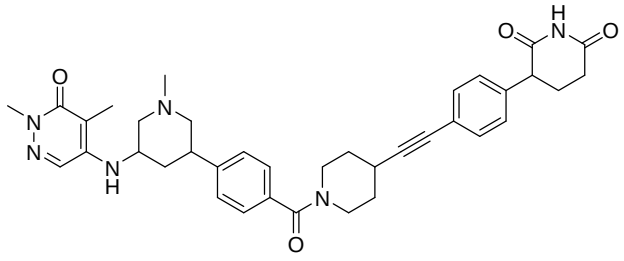
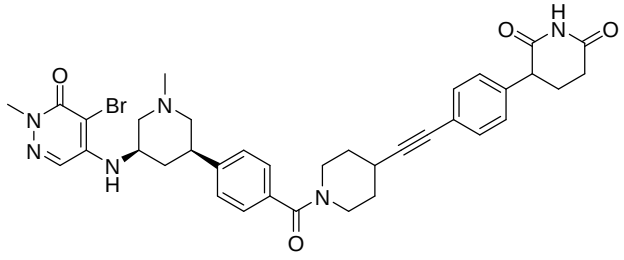
Núm. de compuesto	Estructura
323	
323a	
323b	
324	
324a	

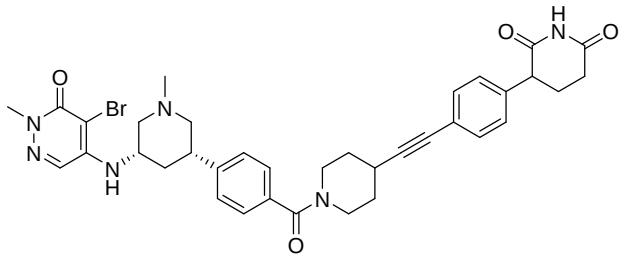
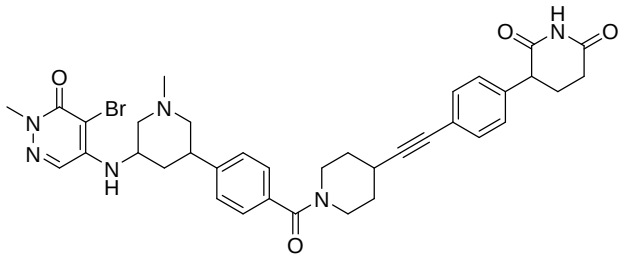
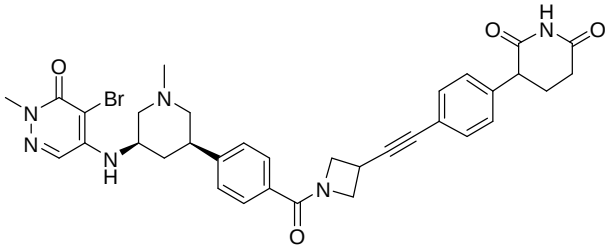
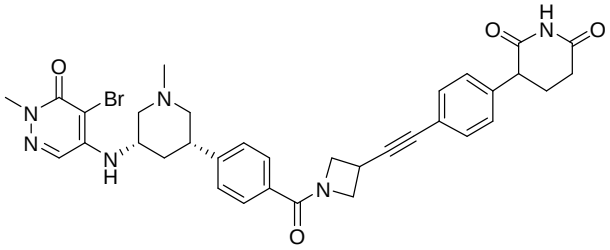
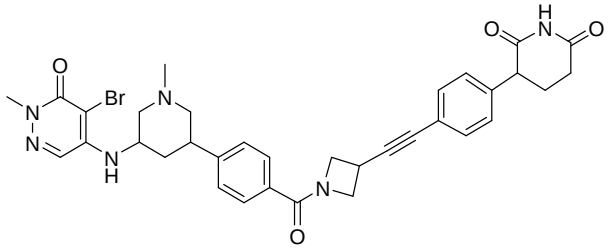
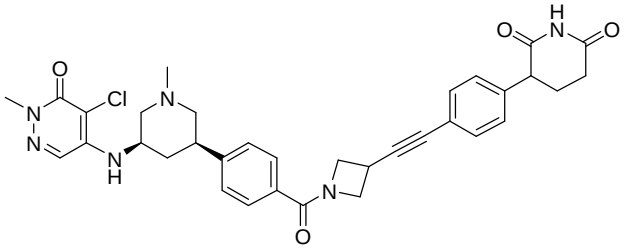
Núm. de compuesto	Estructura
324b	
325	
325a	
325b	
326	

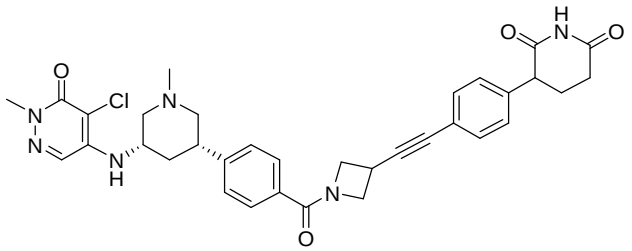
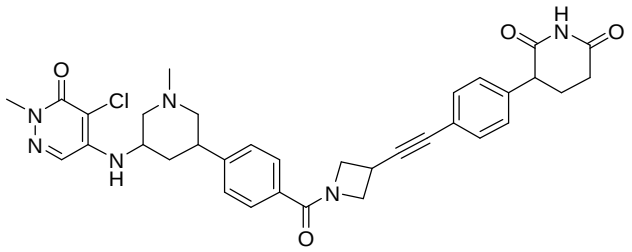
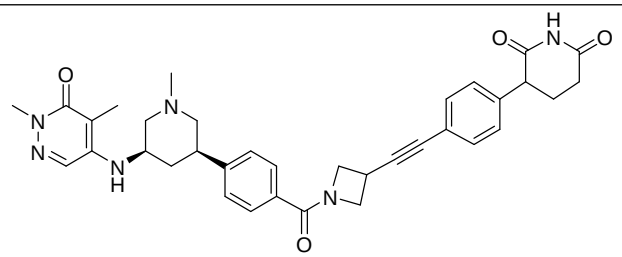
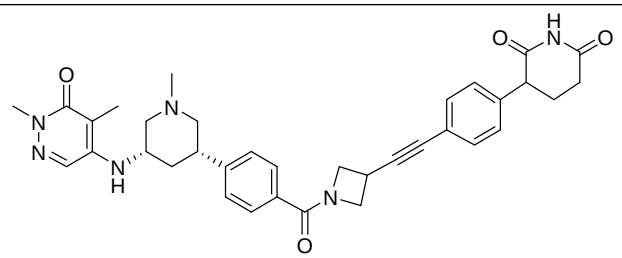
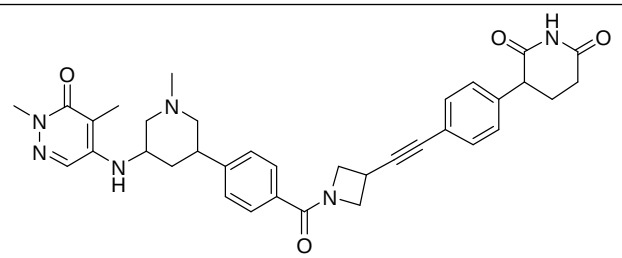
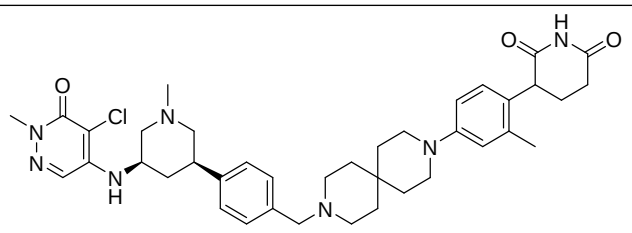
Núm. de compuesto	Estructura
326a	
326b	
327	
327a	
327b	
328	

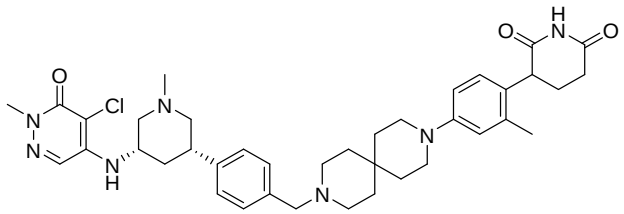
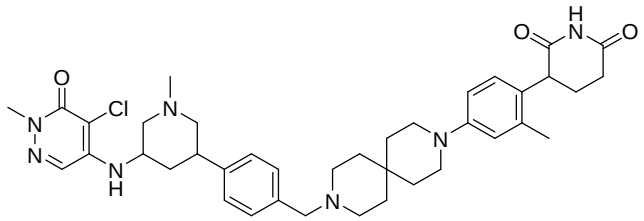
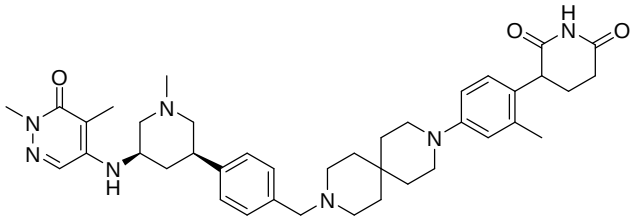
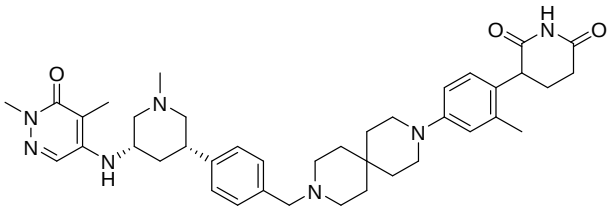
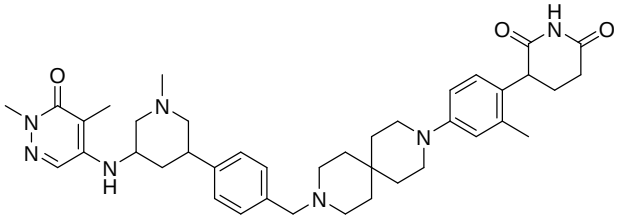
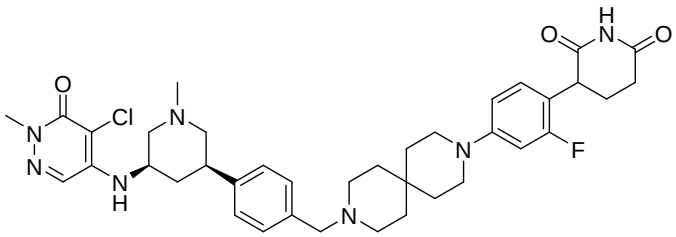
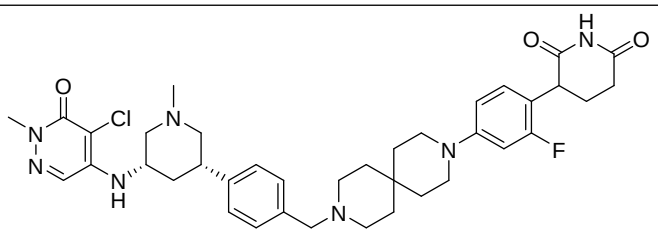
Núm. de compuesto	Estructura
328a	
328b	
329	
329a	
329b	
330	

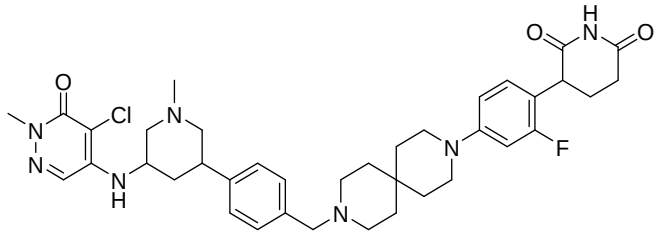
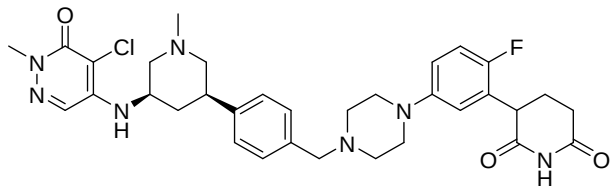
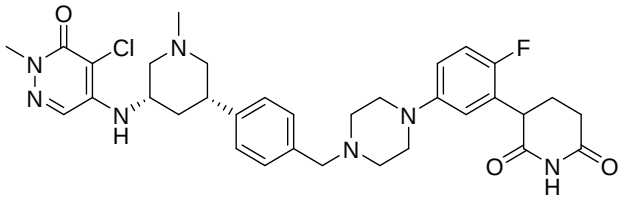
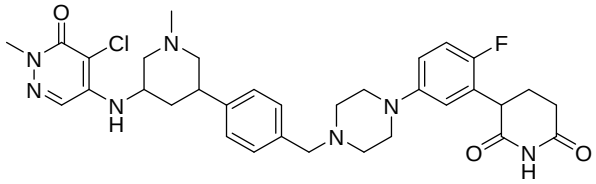
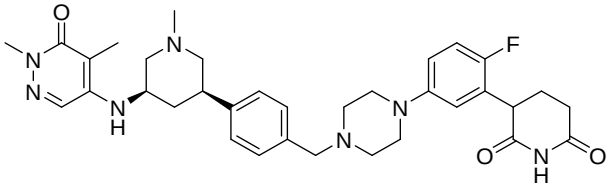
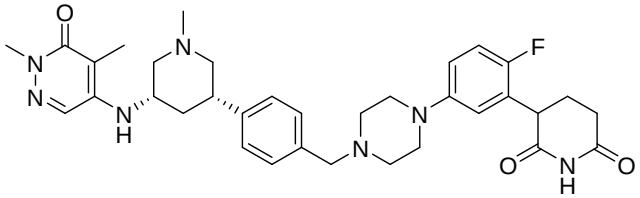
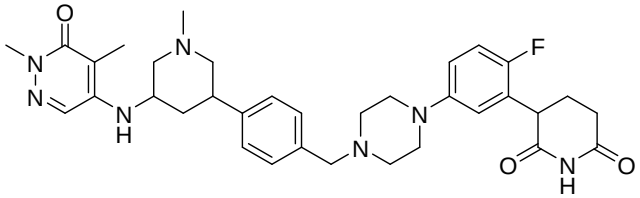
Núm. de compuesto	Estructura
330a	
330b	
331	
331a	
331b	
332	

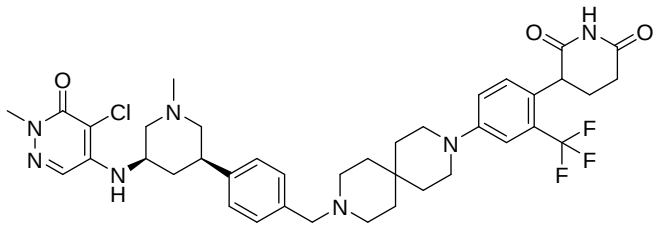
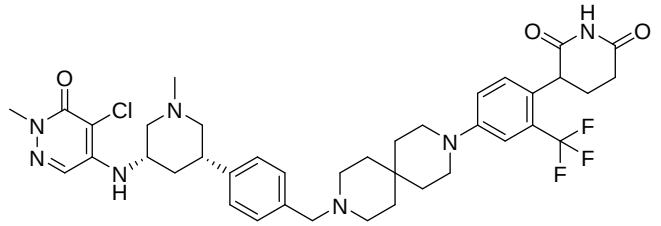
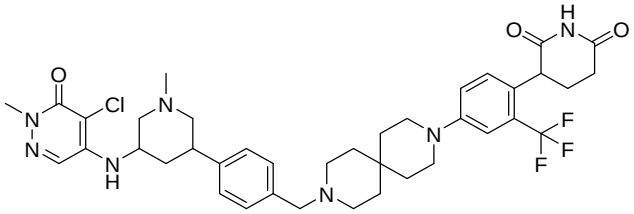
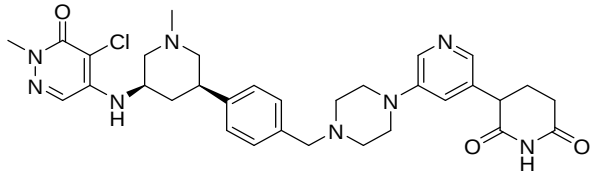
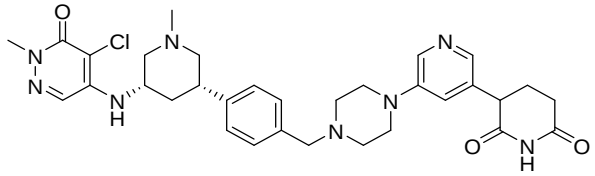
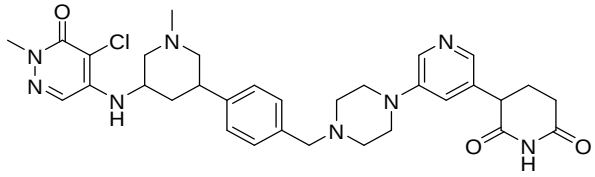
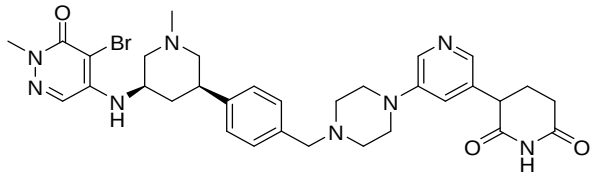
Núm. de compuesto	Estructura
332a	
332b	
333	
333a	
333b	
334	

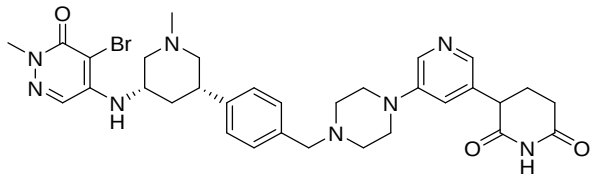
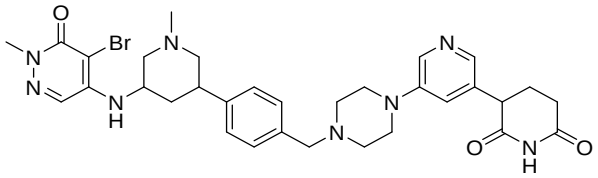
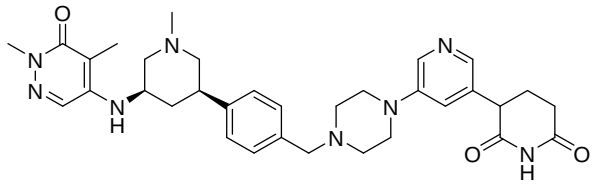
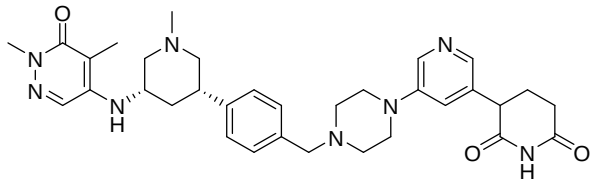
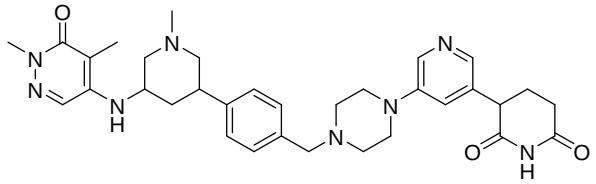
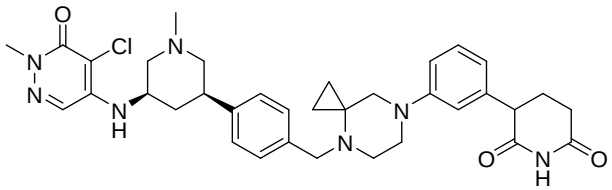
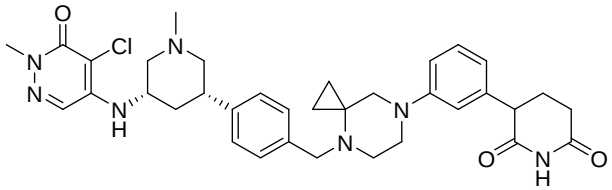
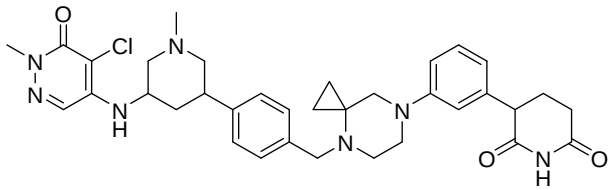
Núm. de compuesto	Estructura
334a	
334b	
335	
335a	
335b	
336	

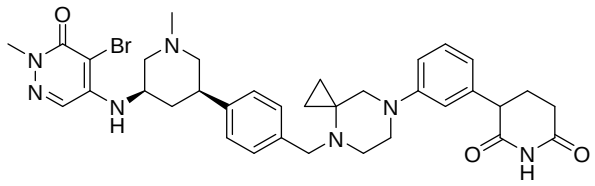
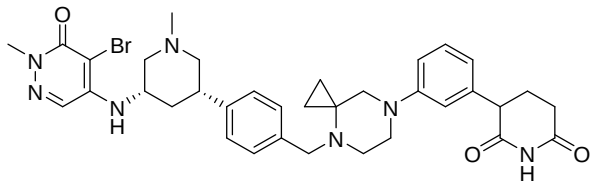
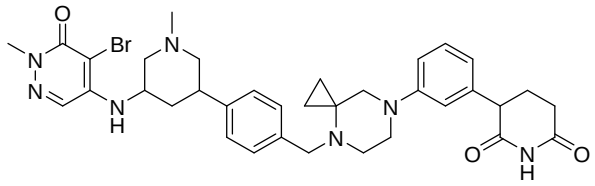
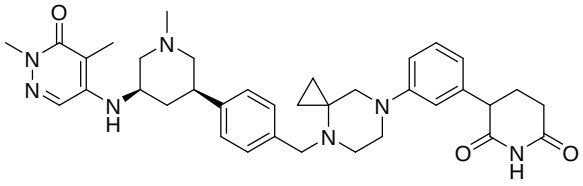
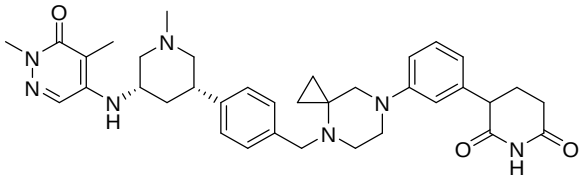
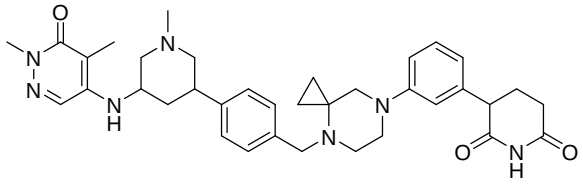
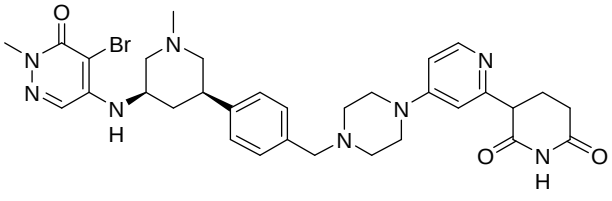
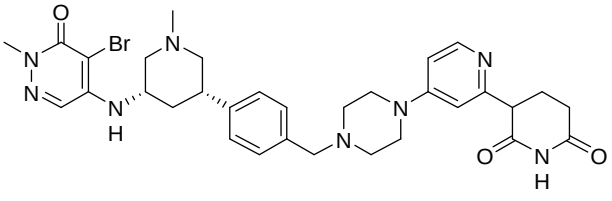
Núm. de compuesto	Estructura
336a	
336b	
337	
337a	
337b	
338	

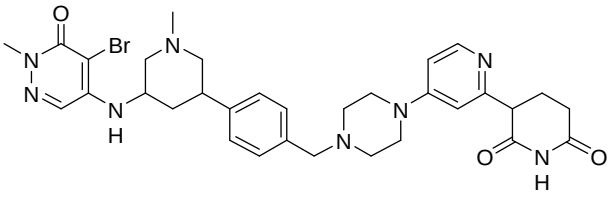
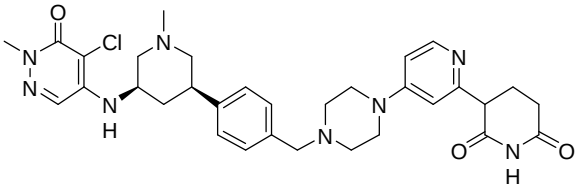
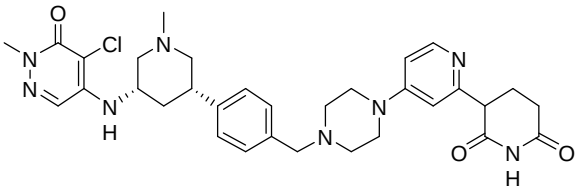
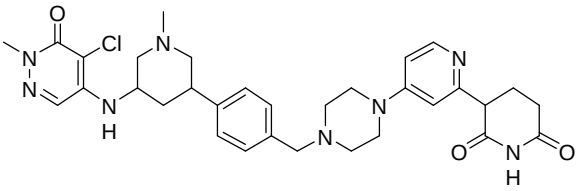
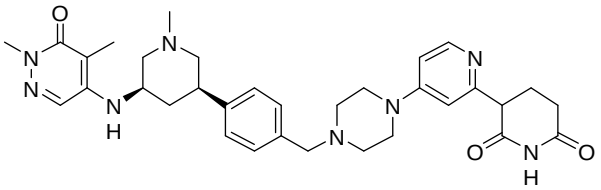
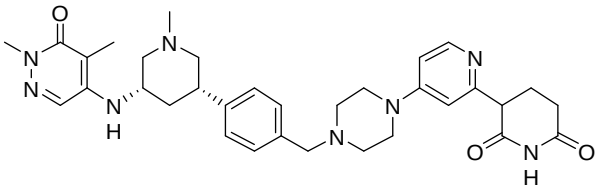
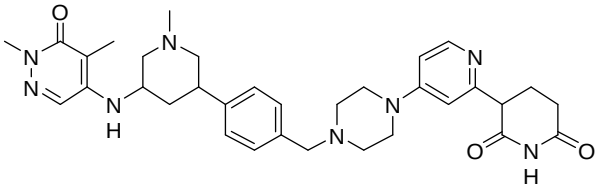
Núm. de compuesto	Estructura
338a	
338b	
339	
339a	
339b	
340	
340a	

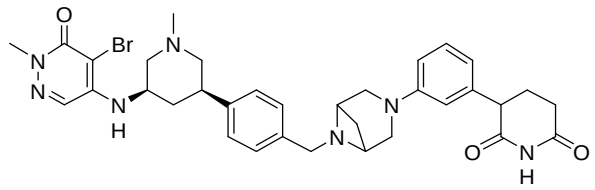
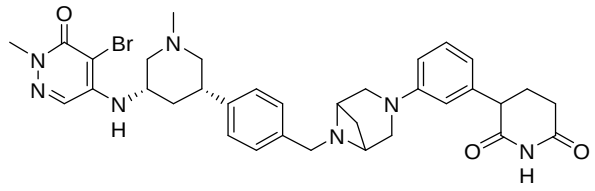
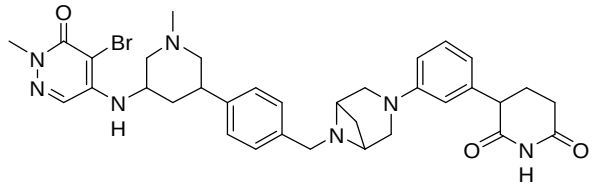
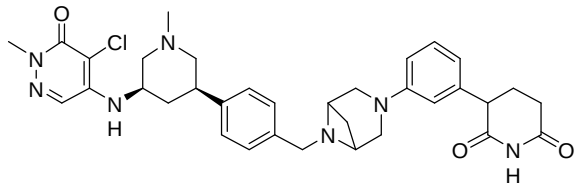
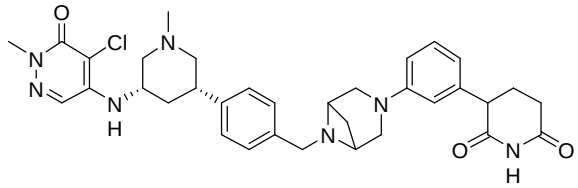
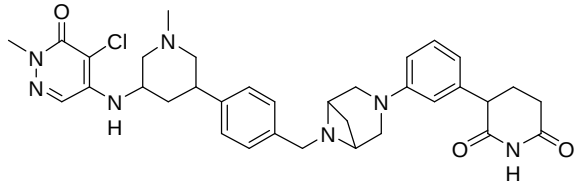
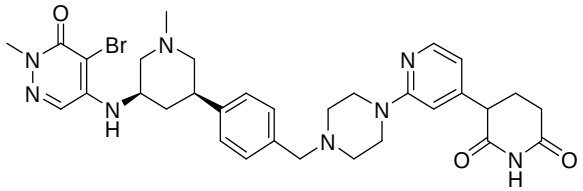
Núm. de compuesto	Estructura
340b	
341	
341a	
341b	
342	
342a	
342b	

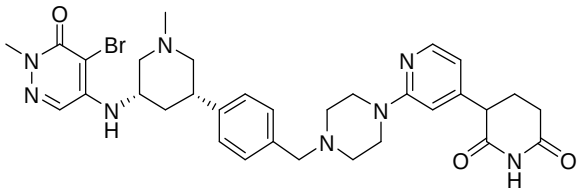
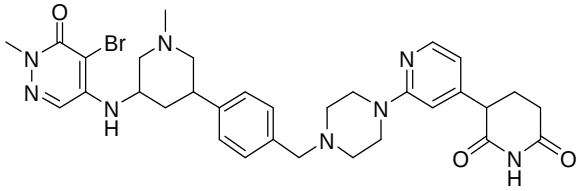
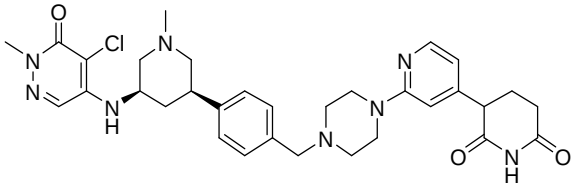
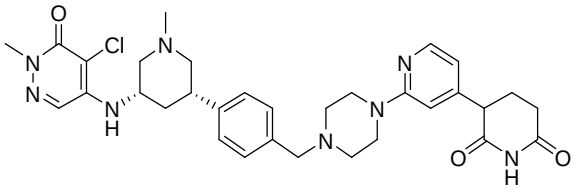
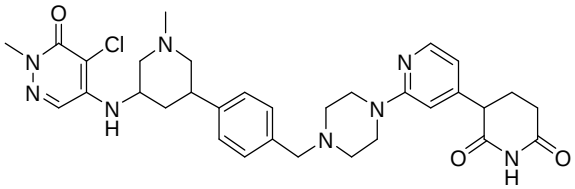
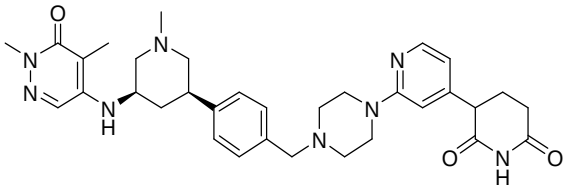
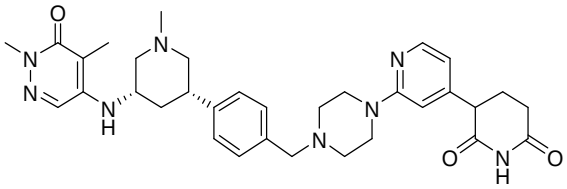
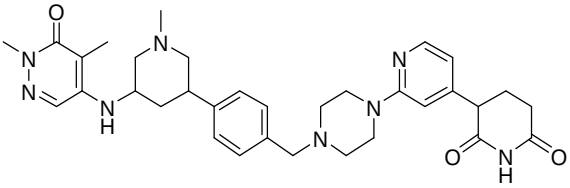
Núm. de compuesto	Estructura
343	
343a	
343b	
344	
344a	
344b	
345	

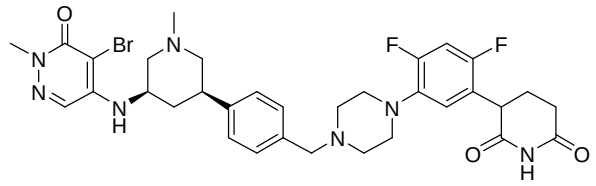
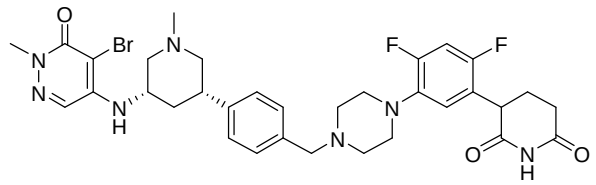
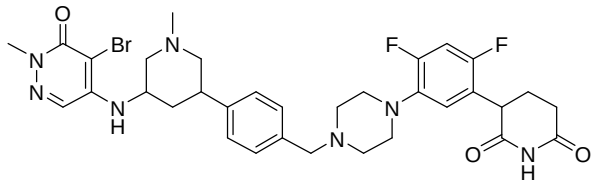
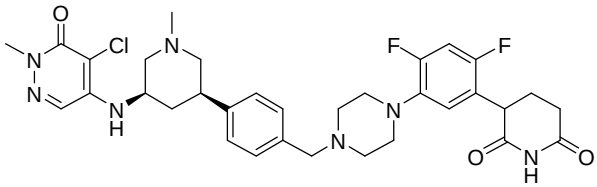
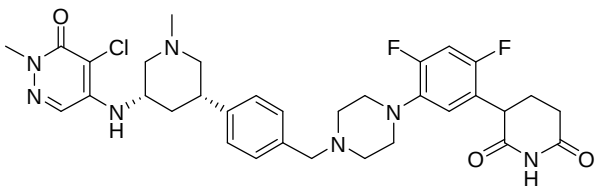
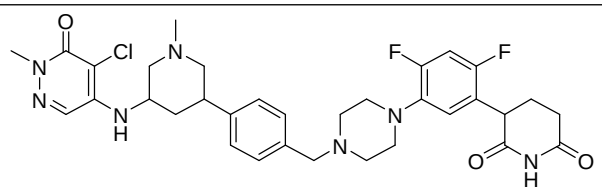
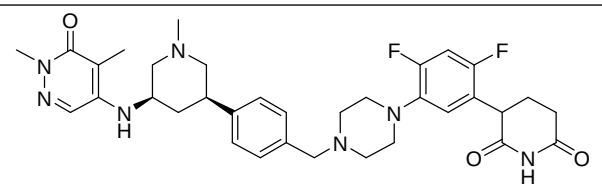
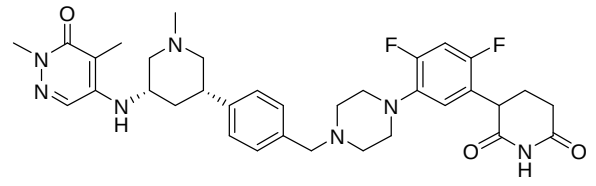
Núm. de compuesto	Estructura
345a	
345b	
346	
346a	
346b	
347	
347a	
347b	

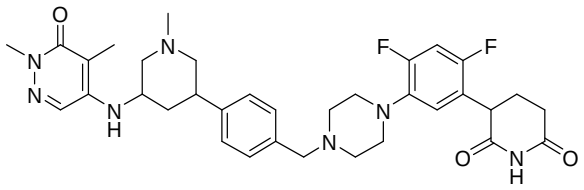
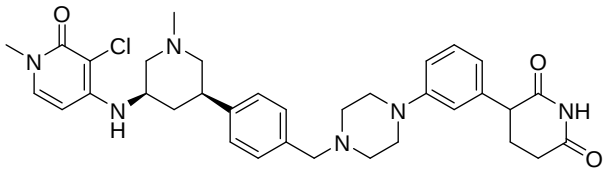
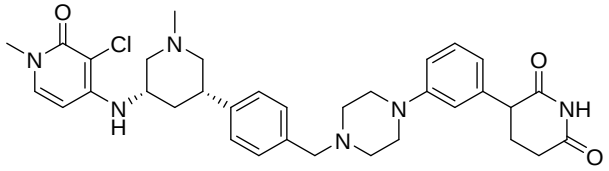
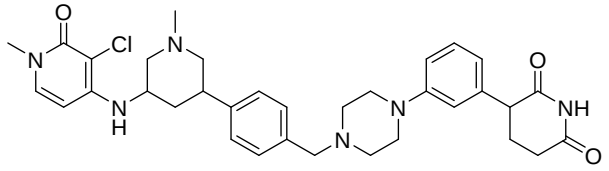
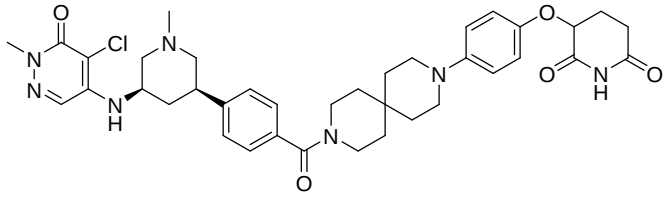
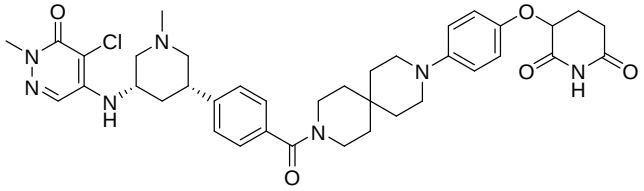
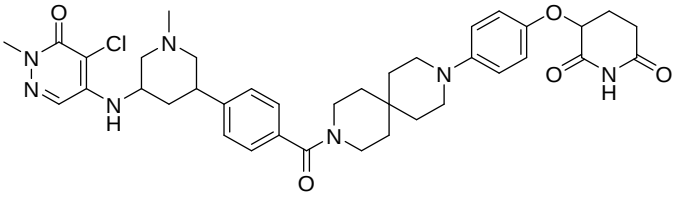
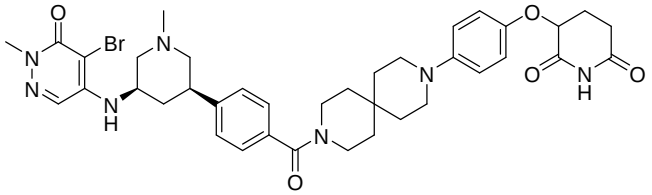
Núm. de compuesto	Estructura
348	
348a	
348b	
349	
349a	
349b	
350	
350a	

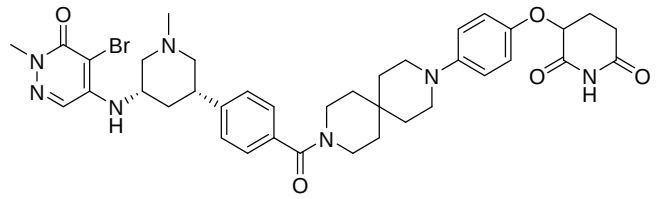
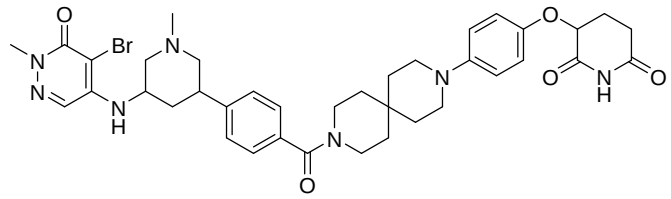
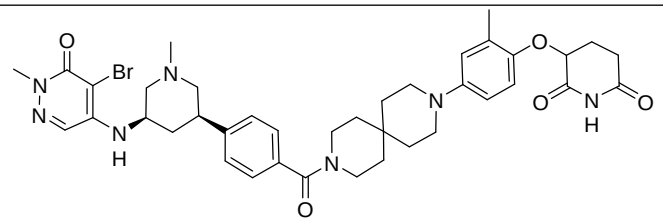
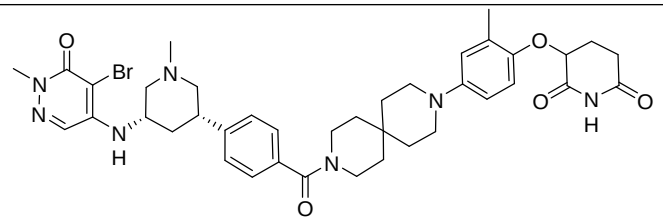
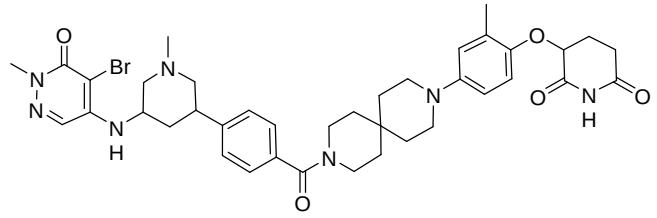
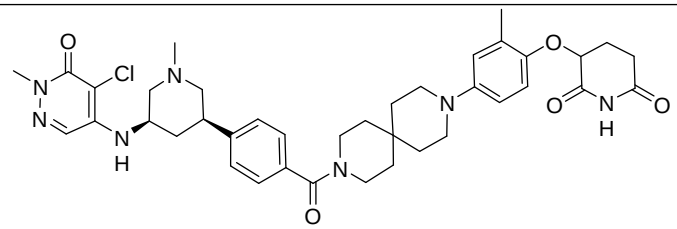
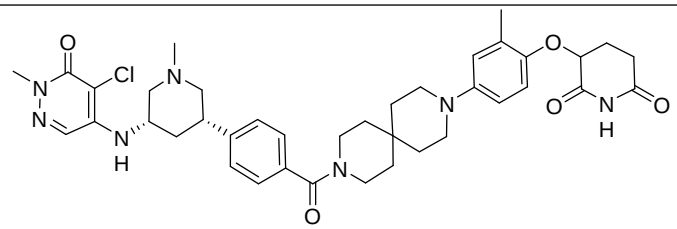
Núm. de compuesto	Estructura
350b	
351	
351a	
351b	
352	
352a	
352b	

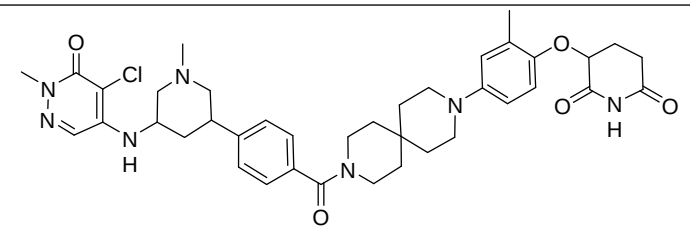
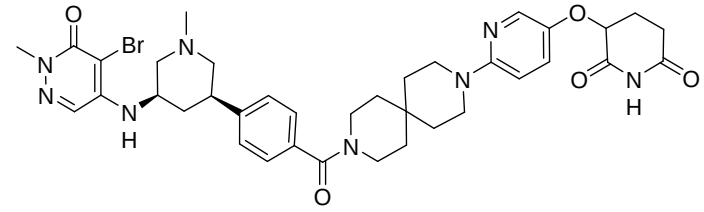
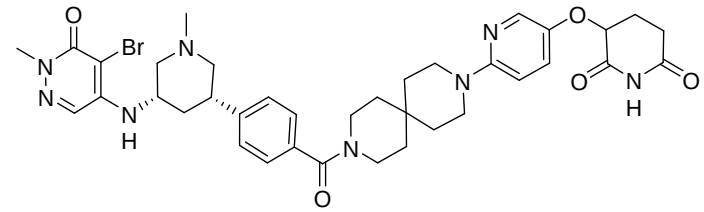
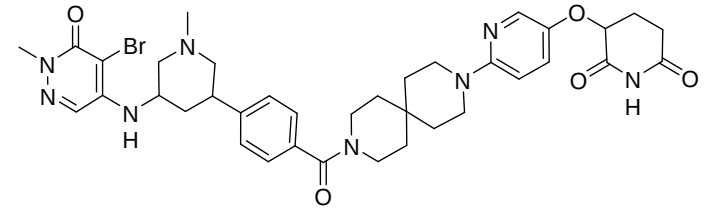
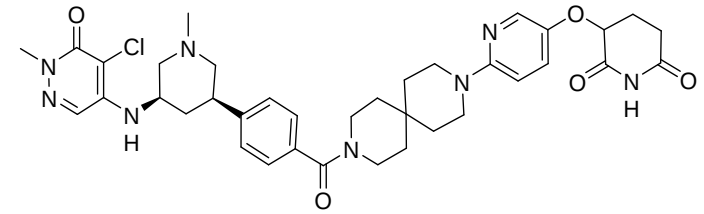
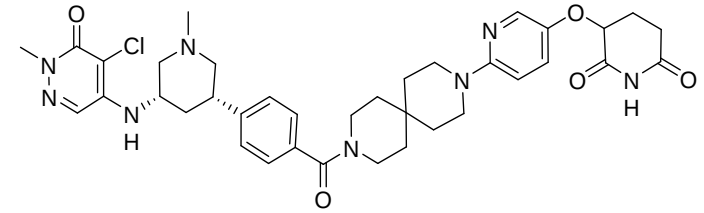
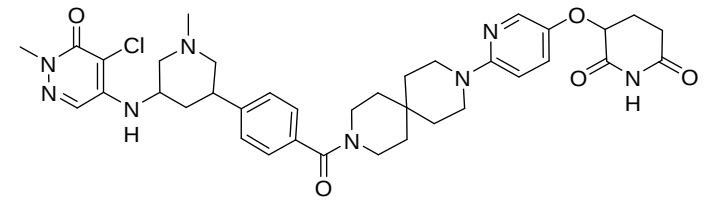
Núm. de compuesto	Estructura
353	
353a	
353b	
354	
354a	
354b	
355	

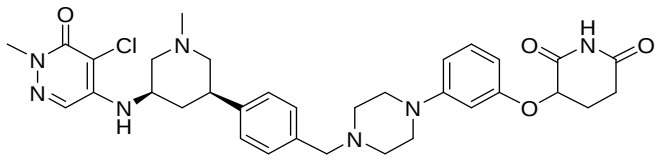
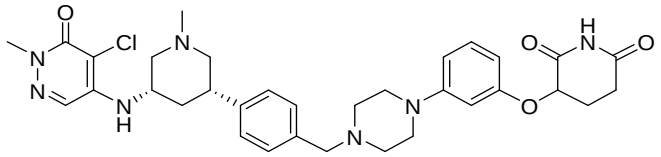
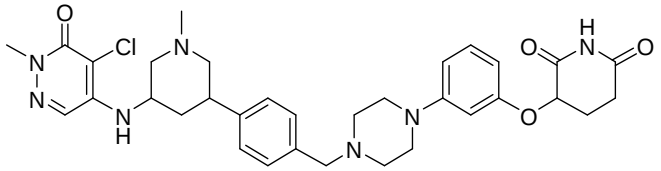
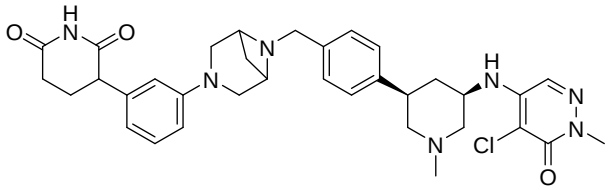
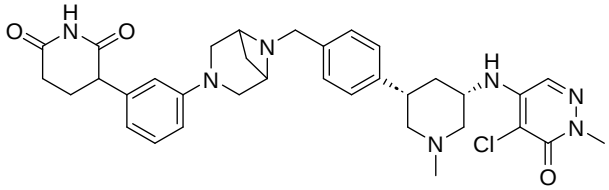
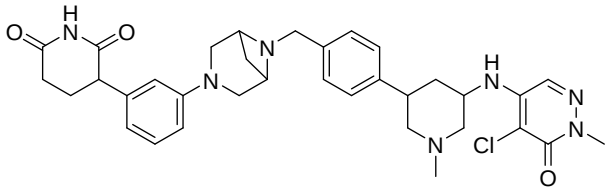
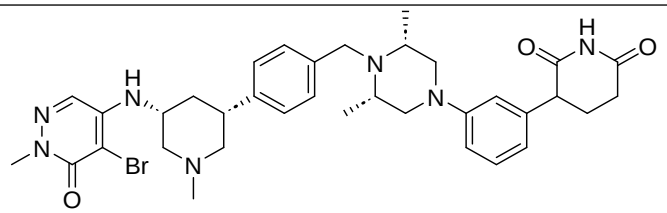
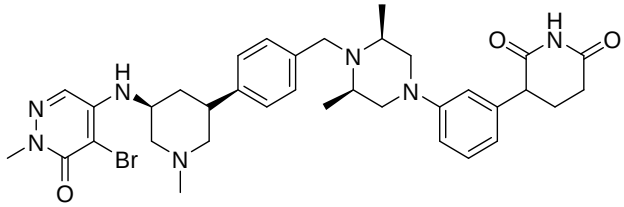
Núm. de compuesto	Estructura
355a	
355b	
356	
356a	
356b	
357	
357a	
357b	

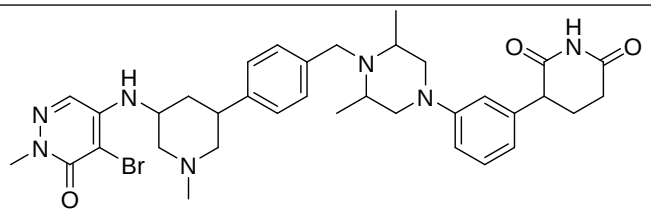
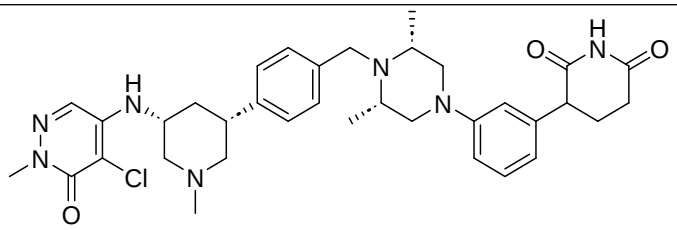
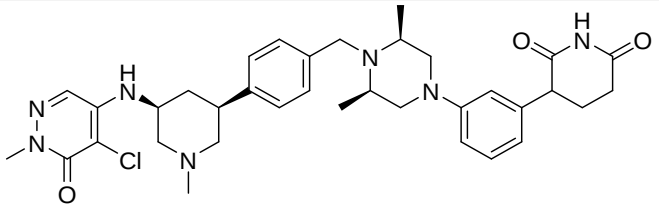
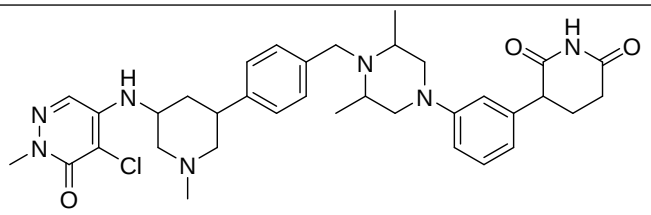
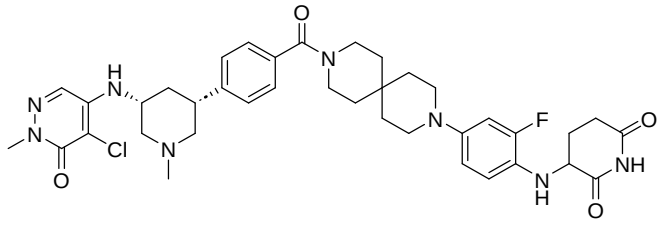
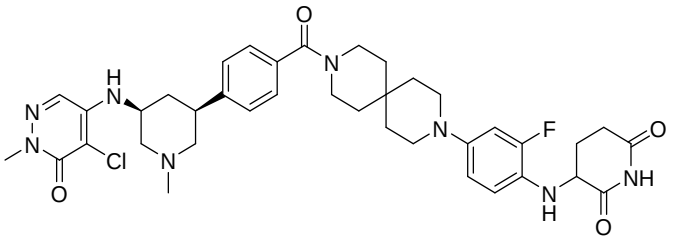
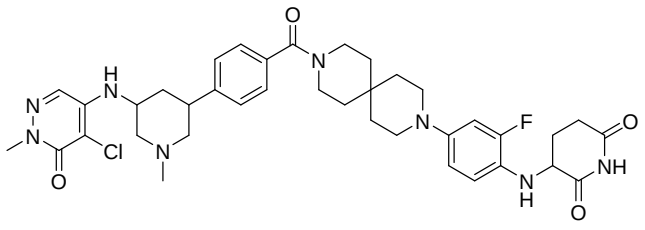
Núm. de compuesto	Estructura
358	
358a	
358b	
359	
359a	
359b	
360	
360a	

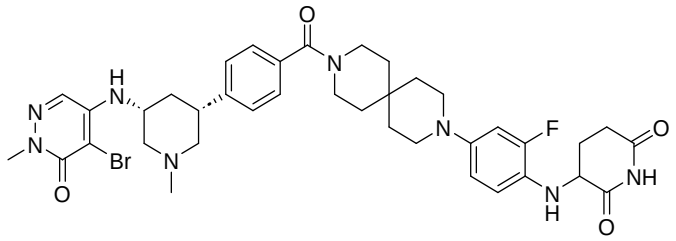
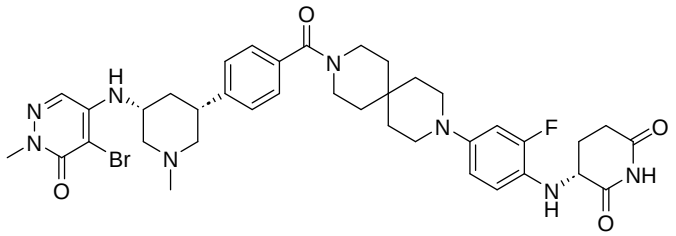
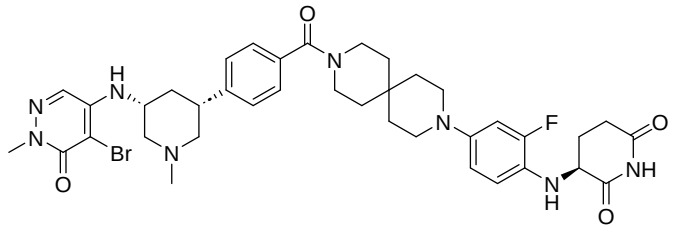
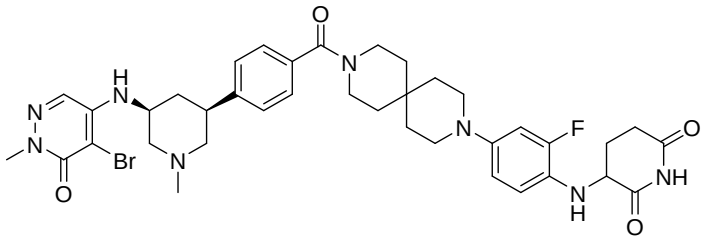
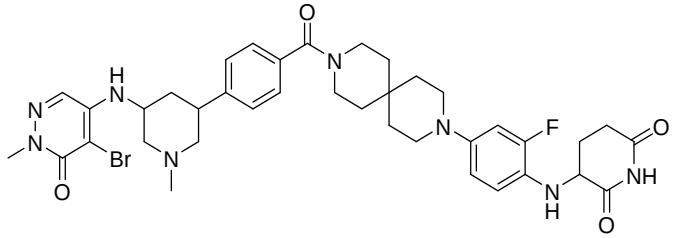
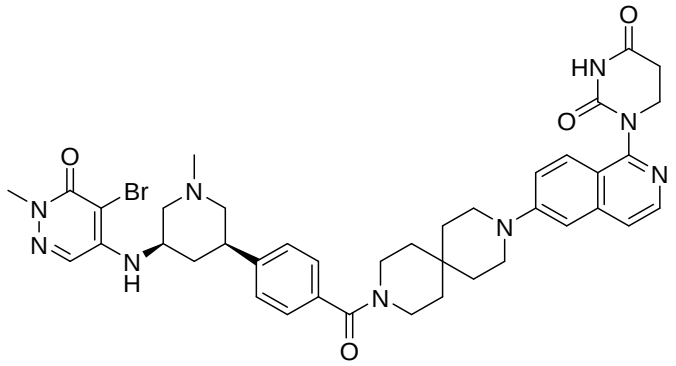
Núm. de compuesto	Estructura
360b	
361	
361a	
361b	
362	
362a	
362b	
363	

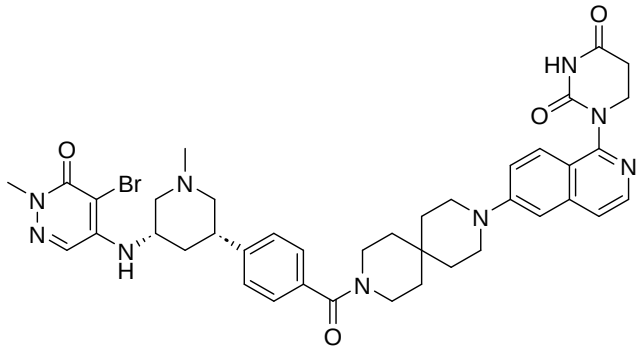
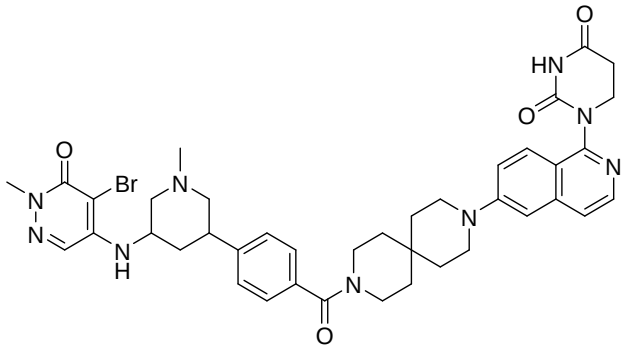
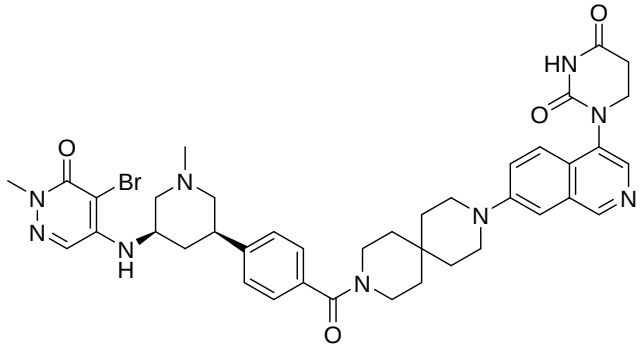
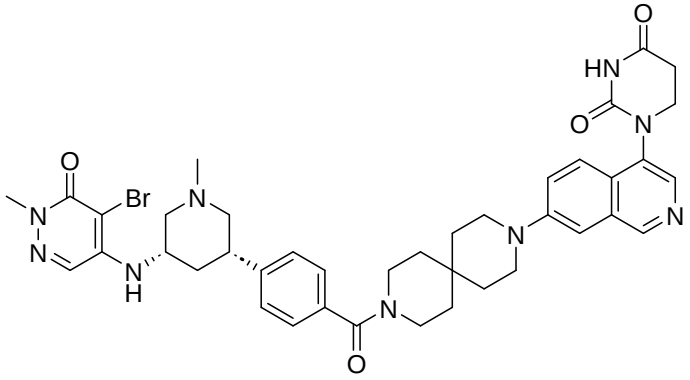
Núm. de compuesto	Estructura
363a	
363b	
364	
364a	
364b	
365	
365a	

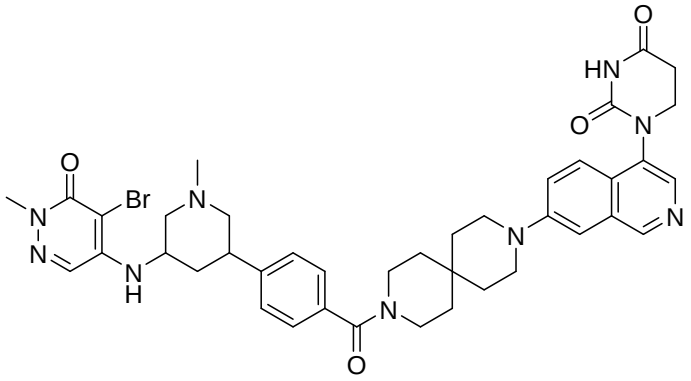
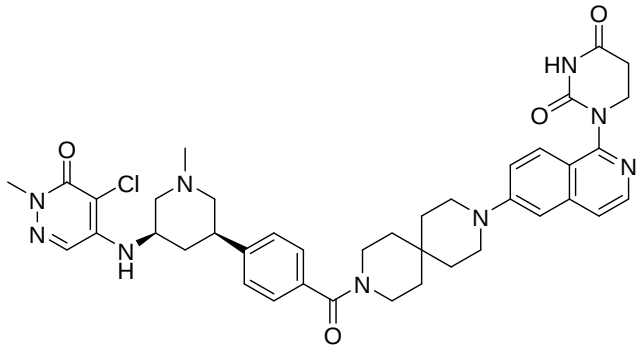
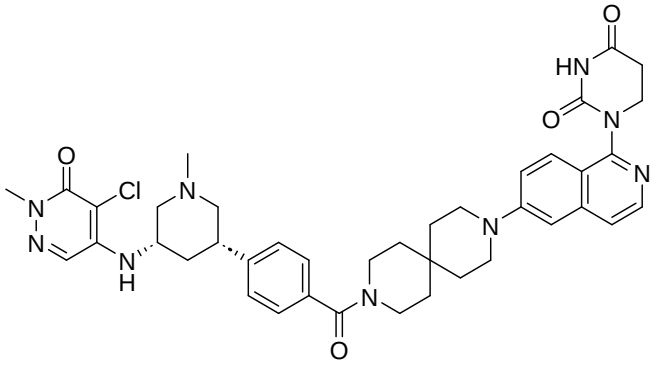
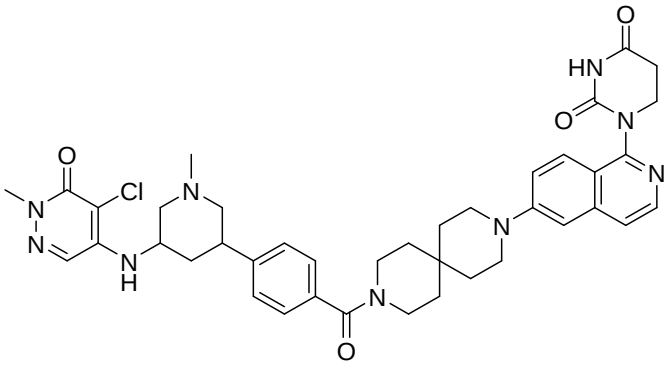
Núm. de compuesto	Estructura
365b	
366	
366a	
366b	
367	
367a	
367b	

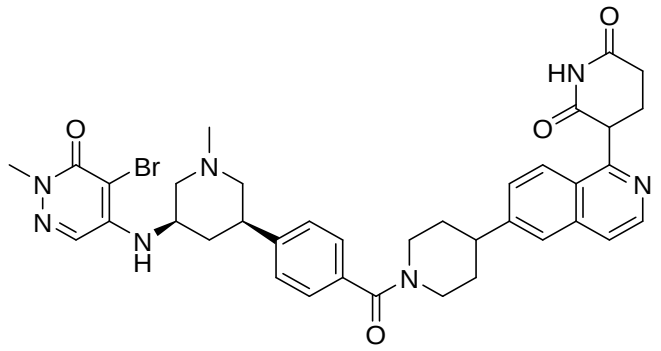
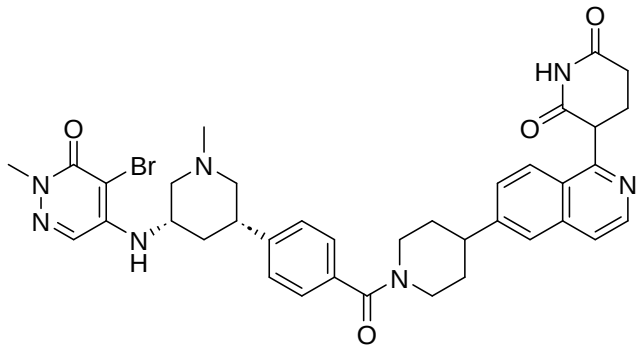
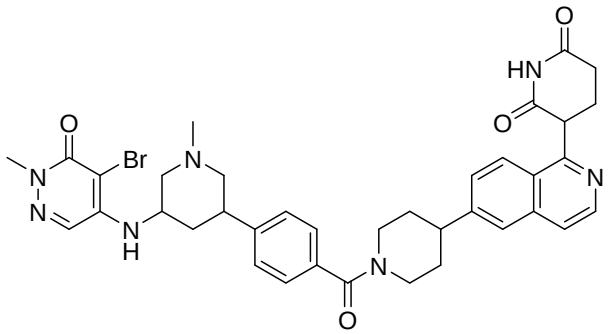
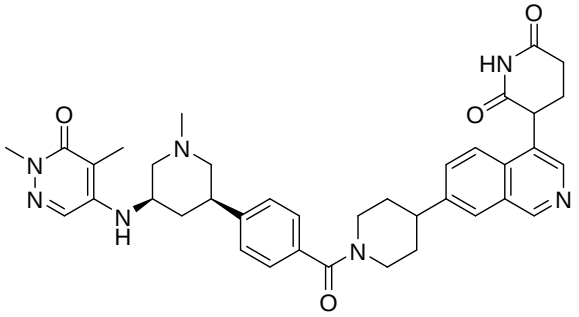
Núm. de compuesto	Estructura
368	
368a	
368b	
369	
369a	
369b	
370	
370a	

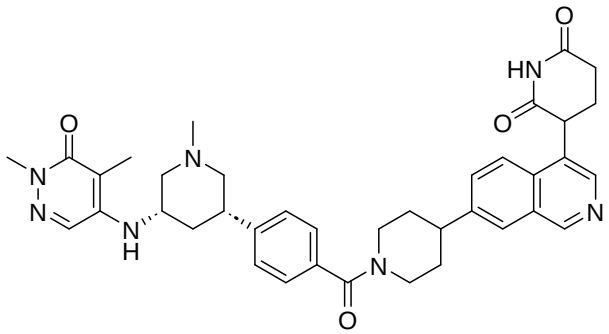
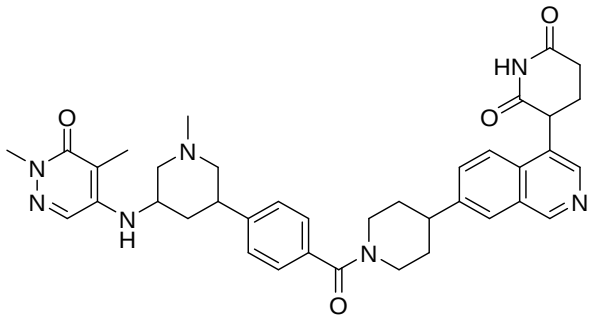
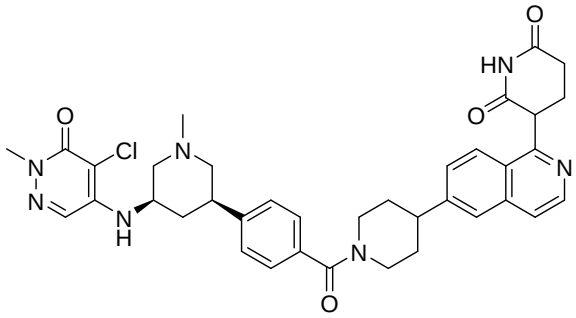
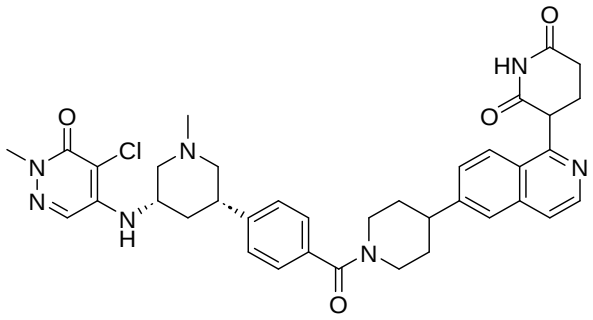
Núm. de compuesto	Estructura
370b	
371	
371a	
371b	
372	
372a	
372b	

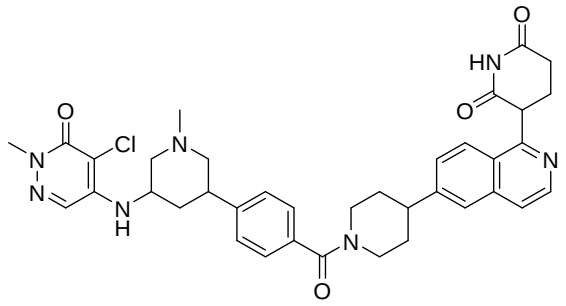
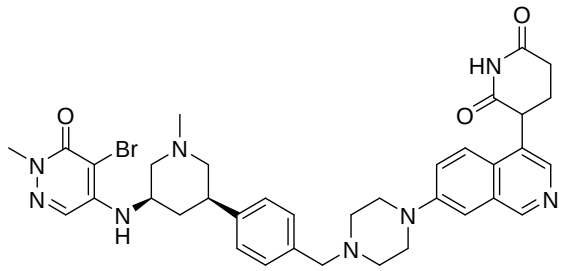
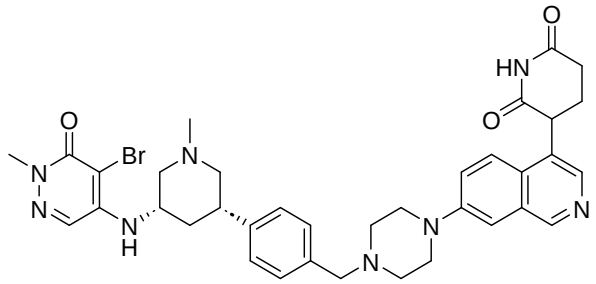
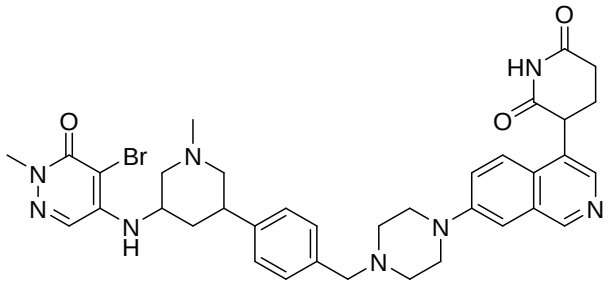
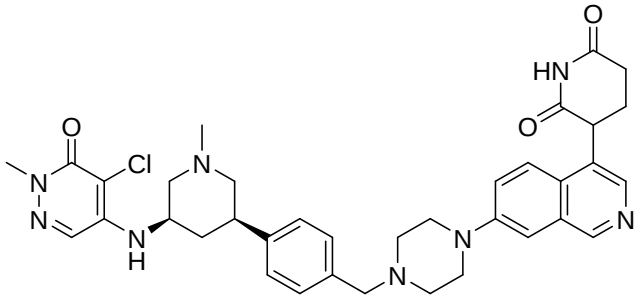
Núm. de compuesto	Estructura
373	
373-1	
373-2	
373a	
373b	
374	

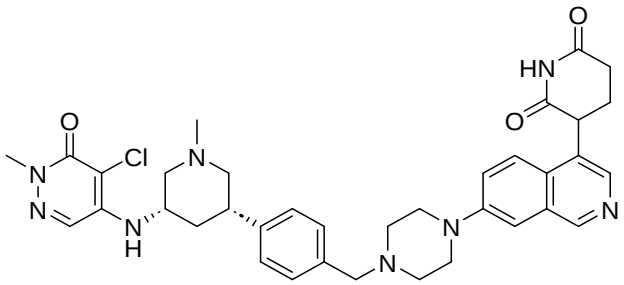
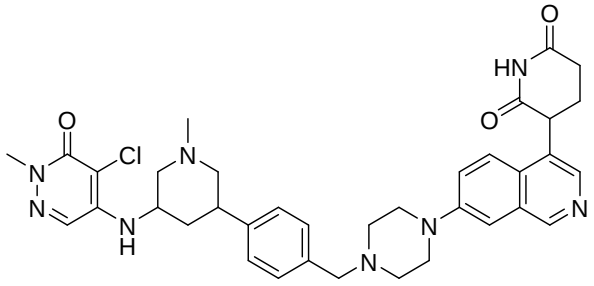
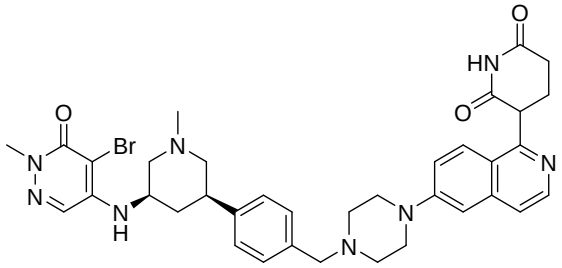
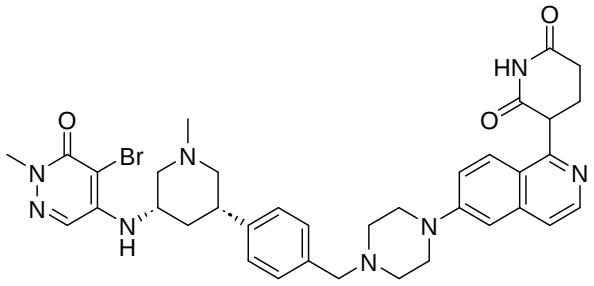
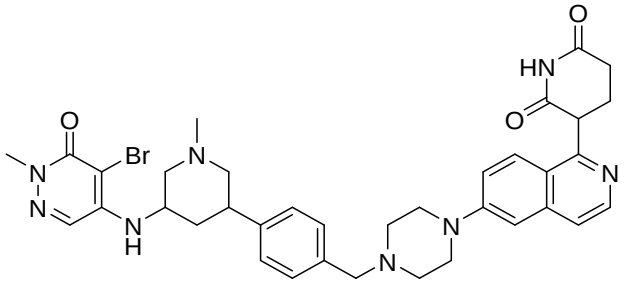
Núm. de compuesto	Estructura
374a	
374b	
375	
375a	

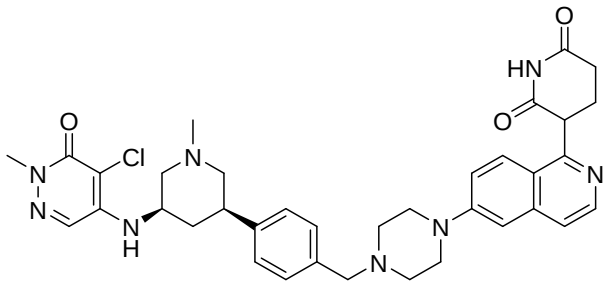
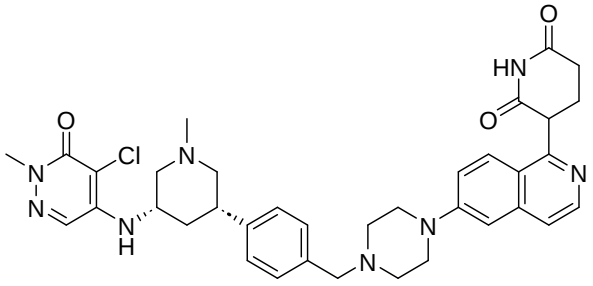
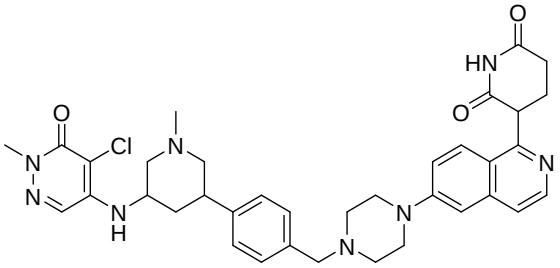
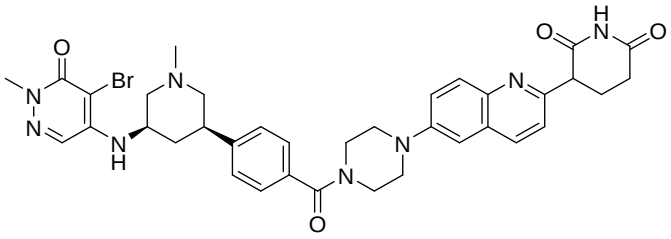
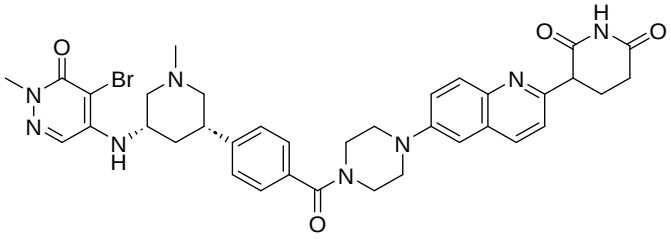
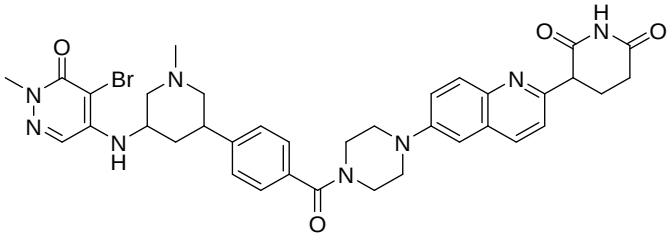
Núm. de compuesto	Estructura
375b	
376	
376a	
376b	

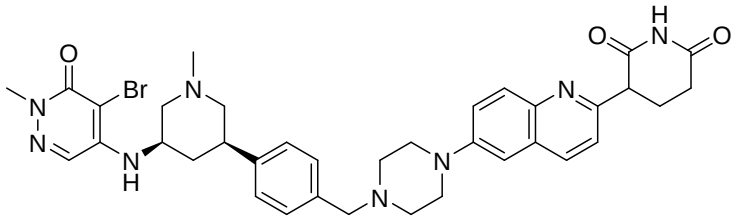
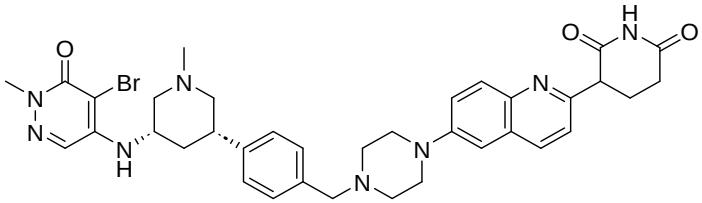
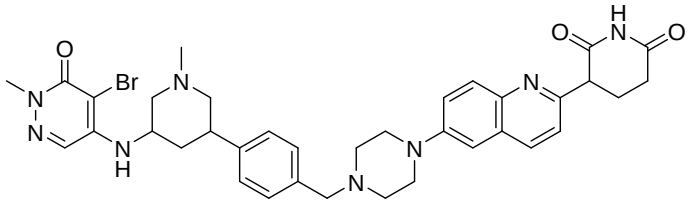
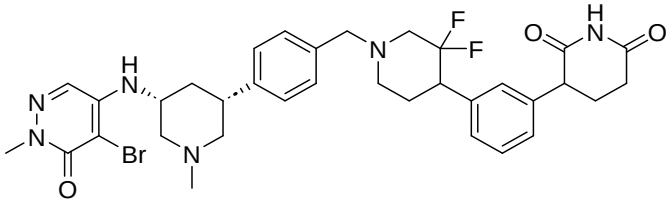
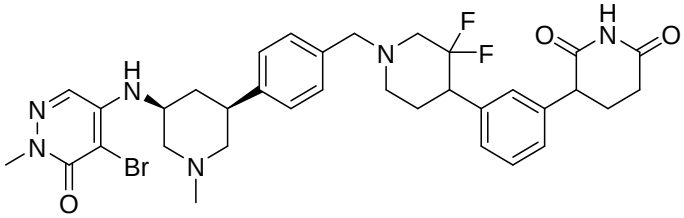
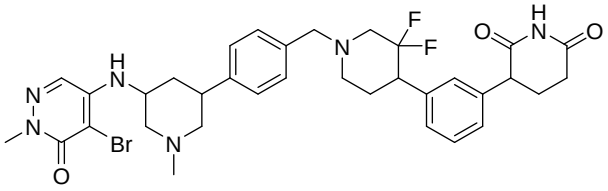
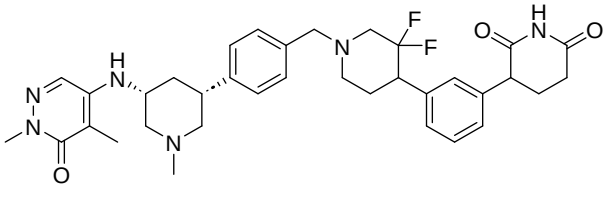
Núm. de compuesto	Estructura
377	
377a	
377b	
378	

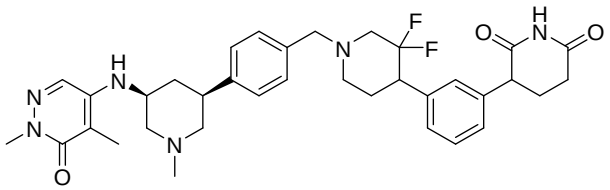
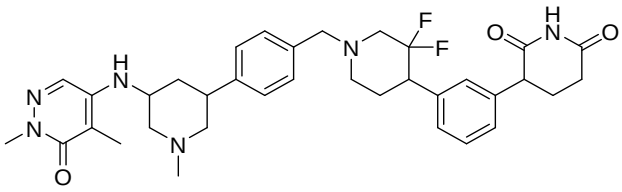
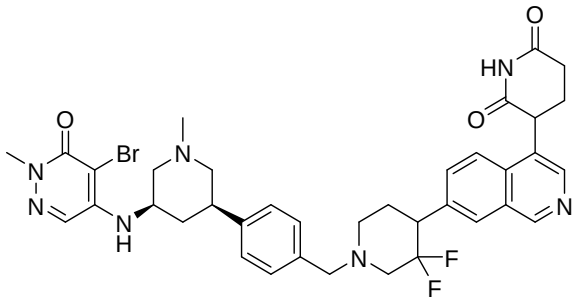
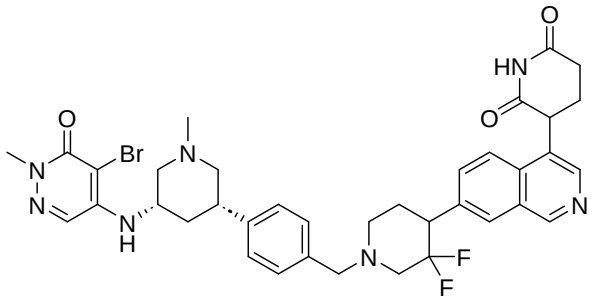
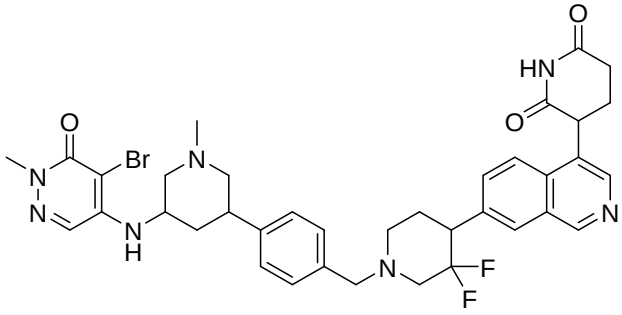
Núm. de compuesto	Estructura
378a	
378b	
379	
379a	

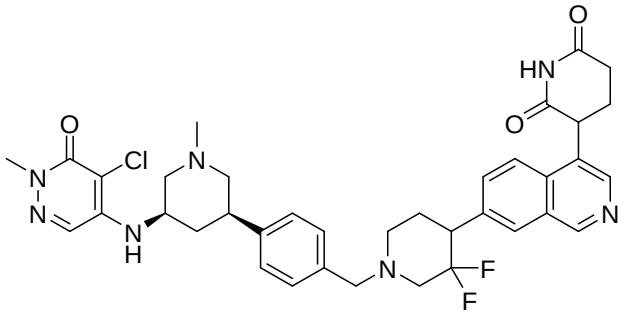
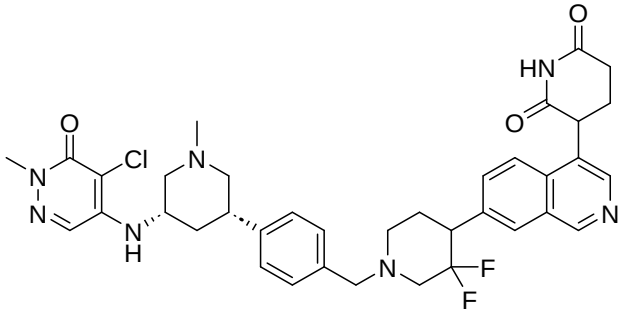
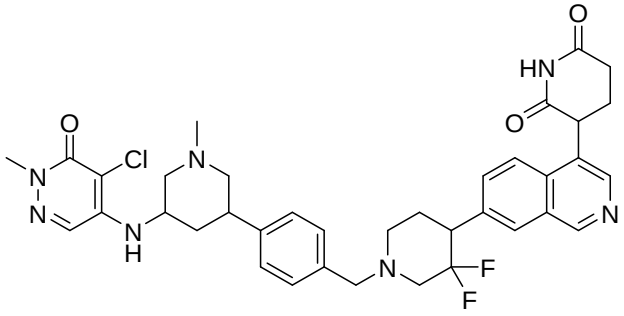
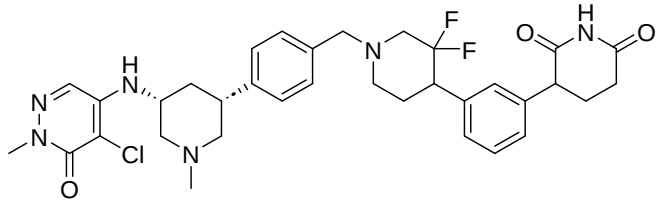
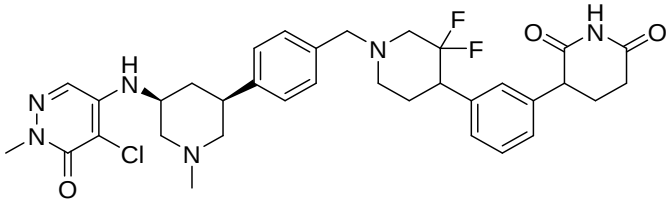
Núm. de compuesto	Estructura
379b	
380	
380a	
380b	
381	

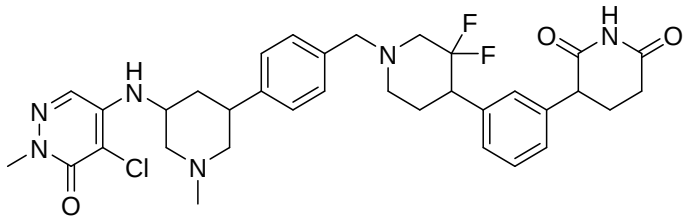
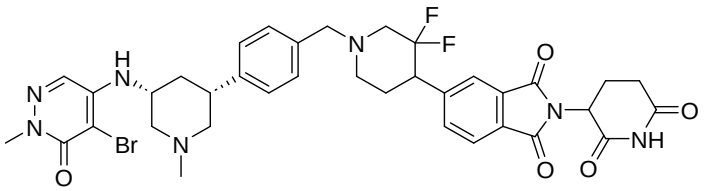
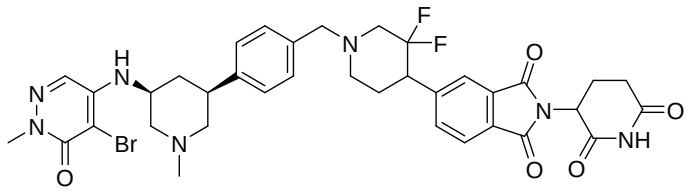
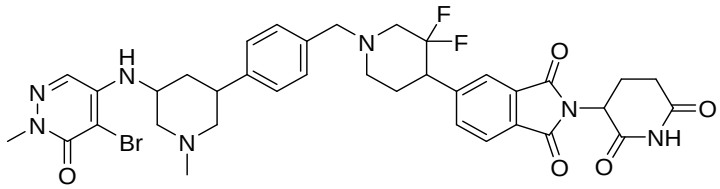
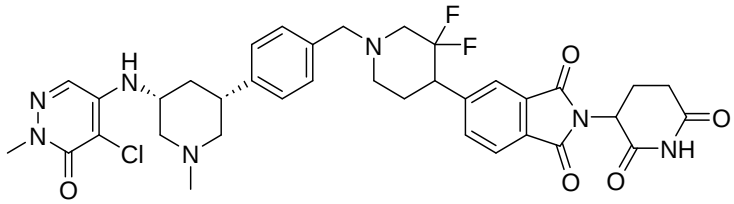
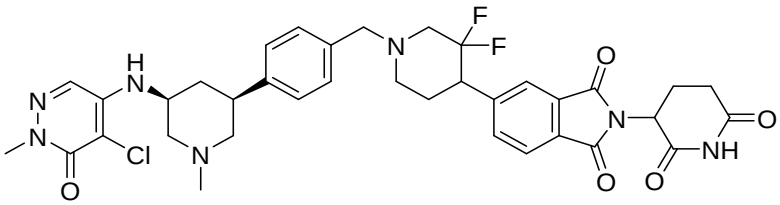
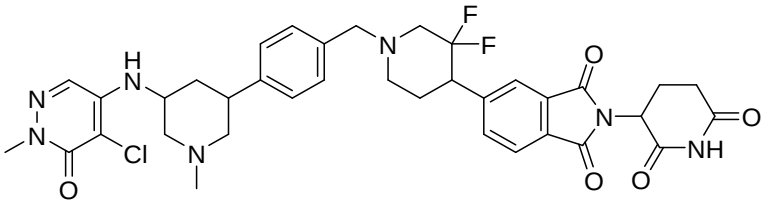
Núm. de compuesto	Estructura
381a	
381b	
382	
382a	
382b	

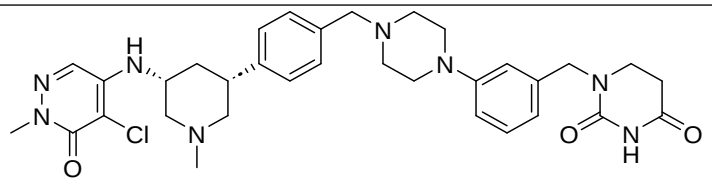
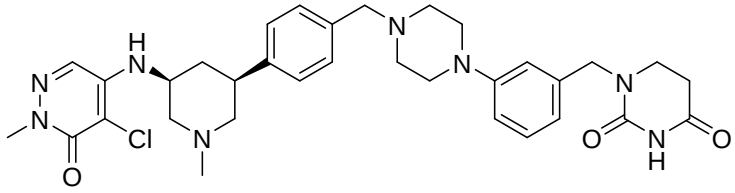
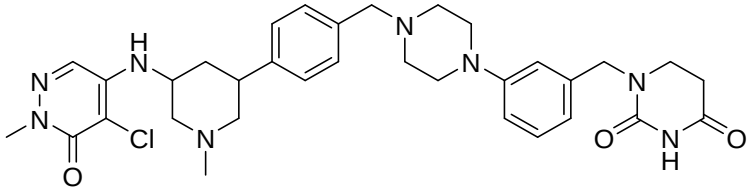
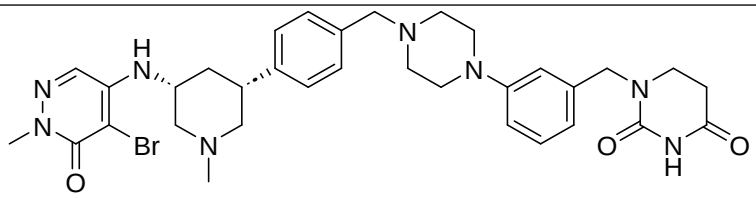
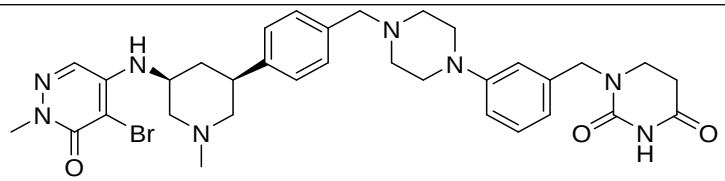
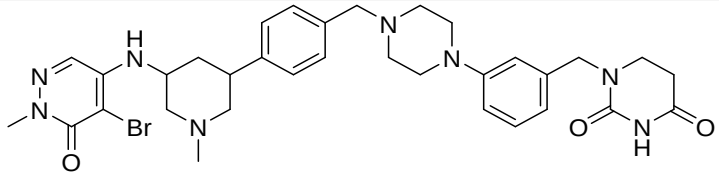
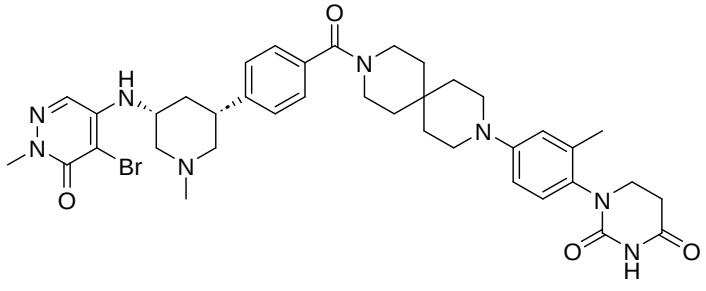
Núm. de compuesto	Estructura
383	
383a	
383b	
384	
384a	
384b	

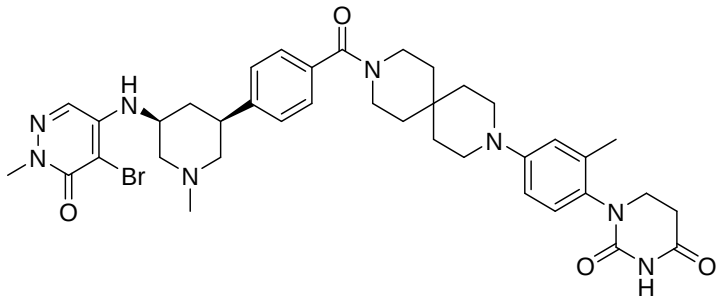
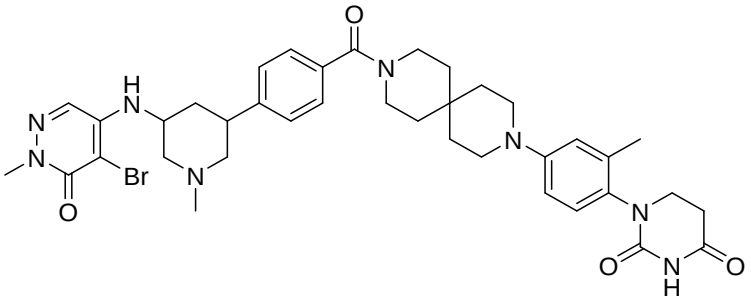
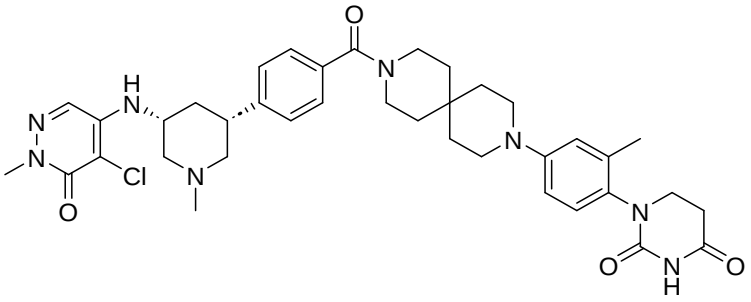
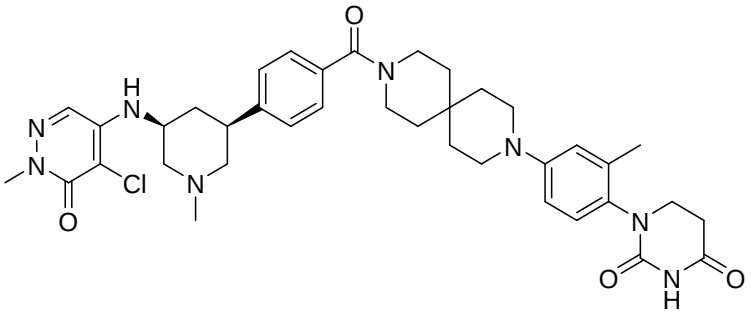
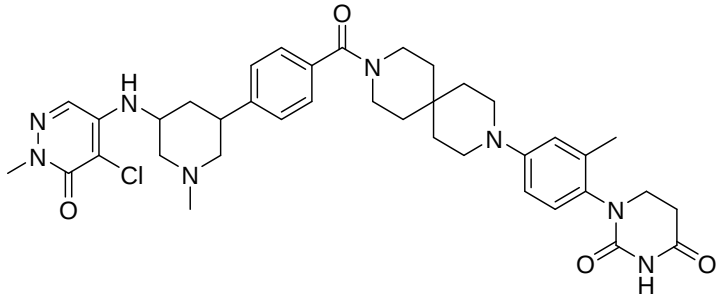
Núm. de compuesto	Estructura
385	
385a	
385b	
386	
386a	
386b	
387	

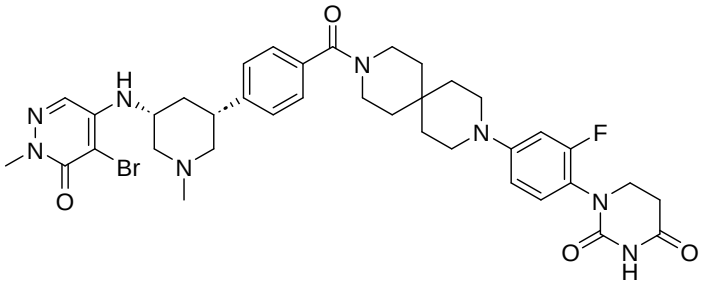
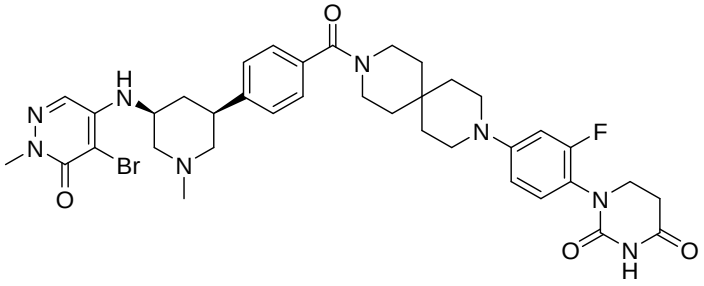
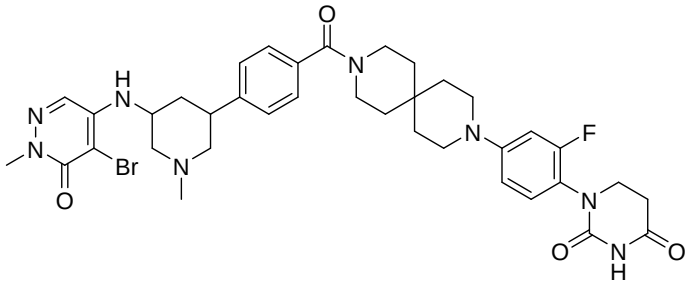
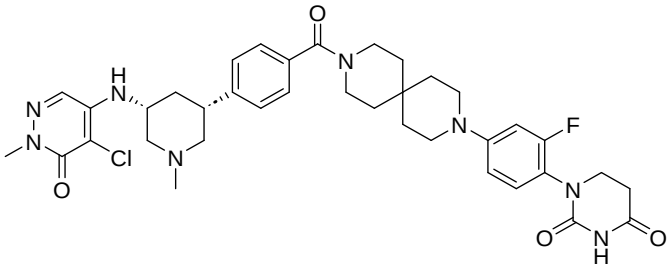
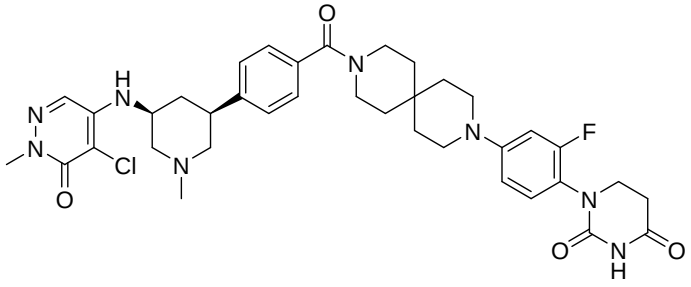
Núm. de compuesto	Estructura
387a	
387b	
388	
388a	
388b	

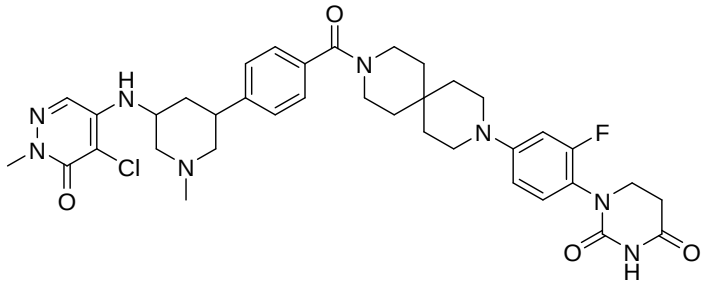
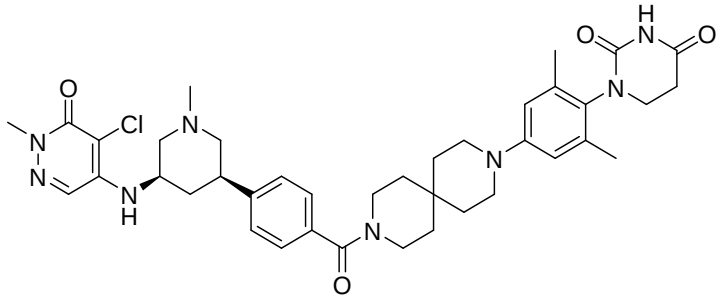
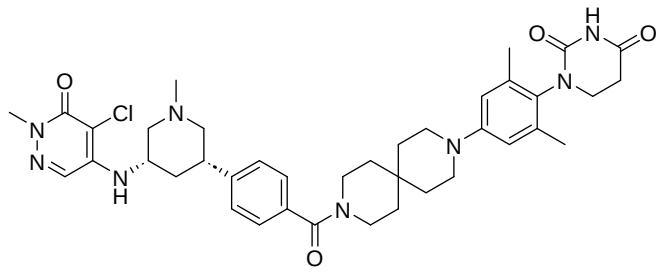
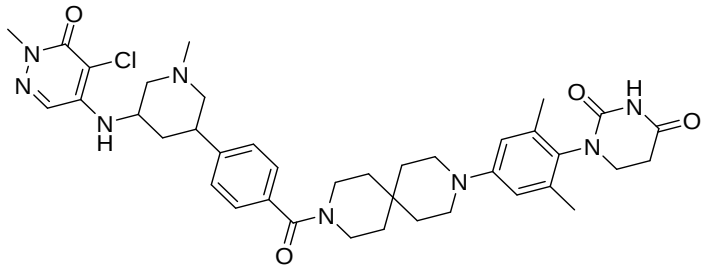
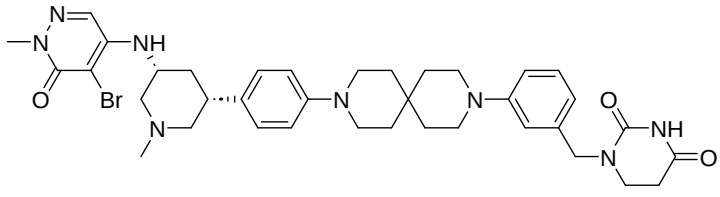
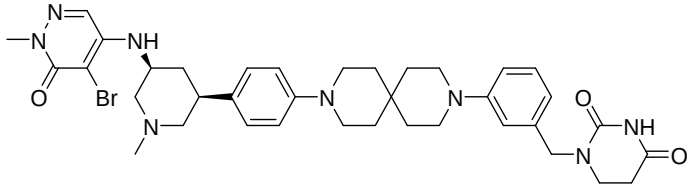
Núm. de compuesto	Estructura
389	
389a	
389b	
390	
390a	

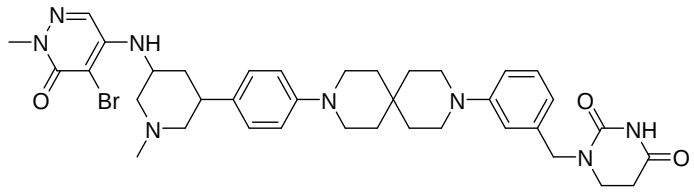
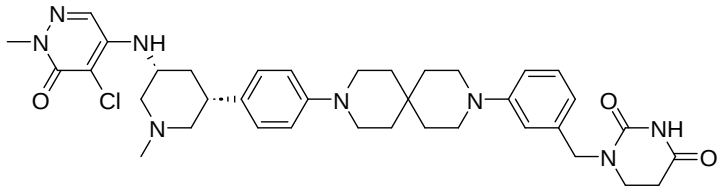
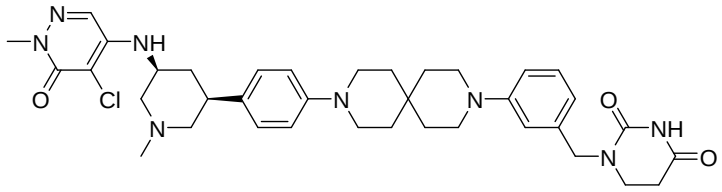
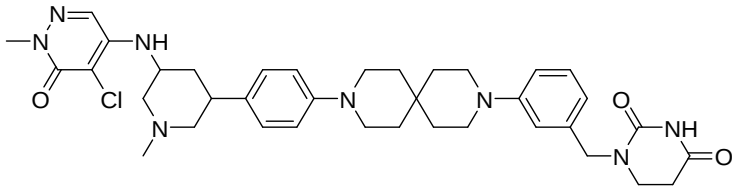
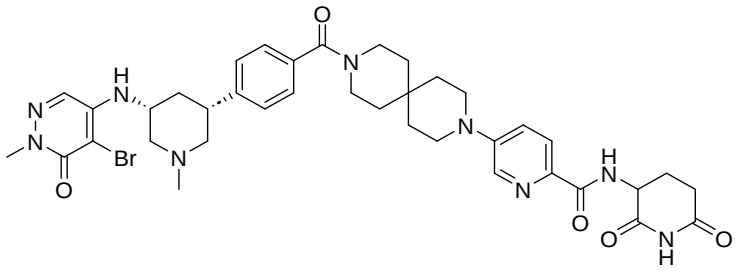
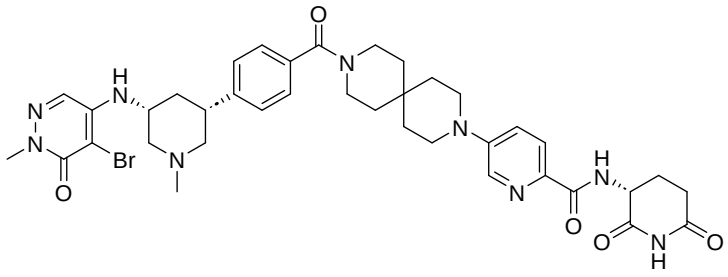
Núm. de compuesto	Estructura
390b	
391	
391a	
391b	
392	
392a	
392b	

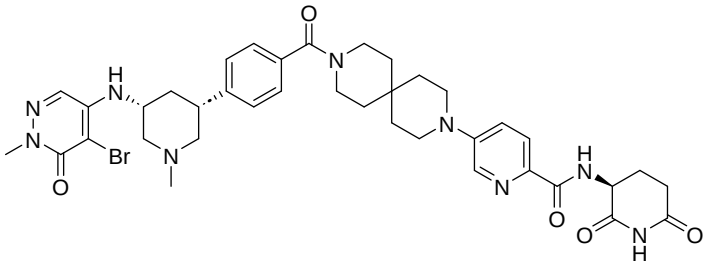
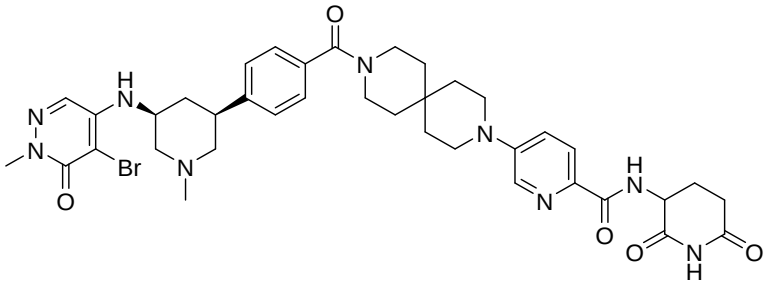
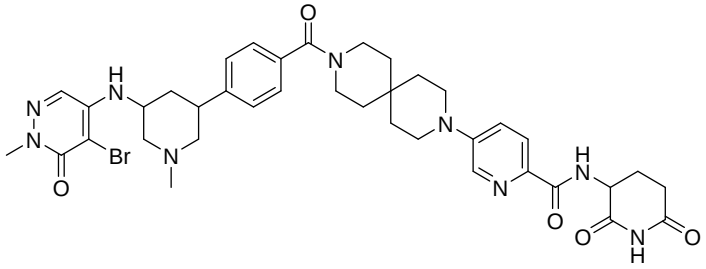
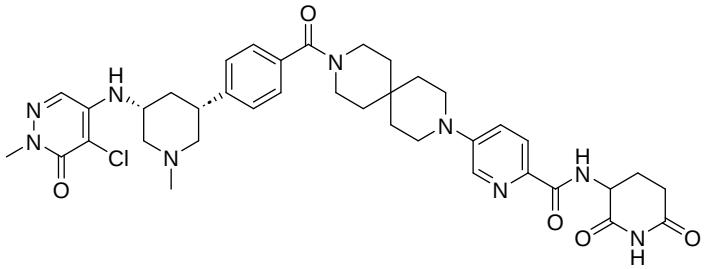
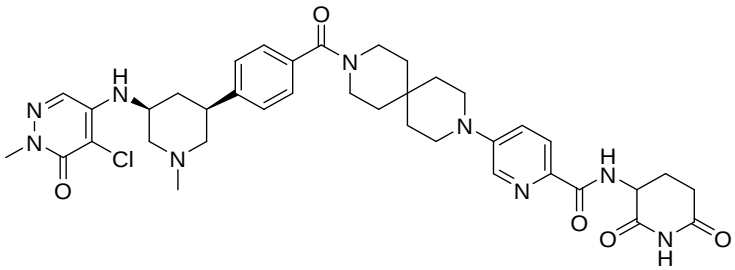
Núm. de compuesto	Estructura
393	
393a	
393b	
394	
394a	
394b	
395	

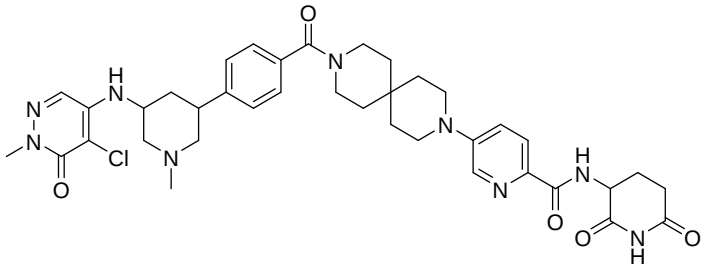
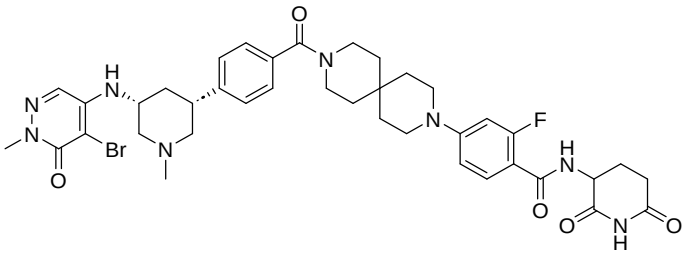
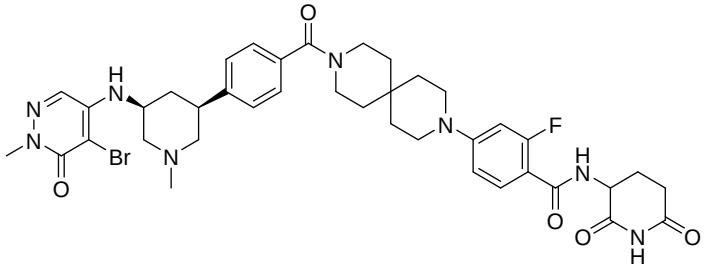
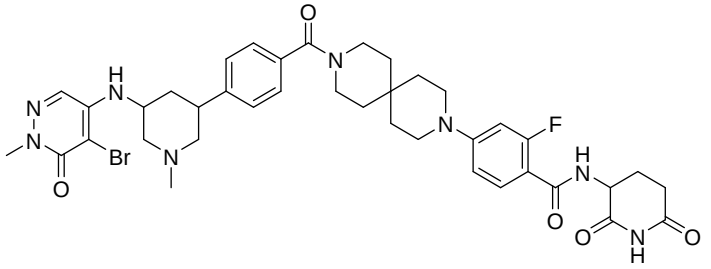
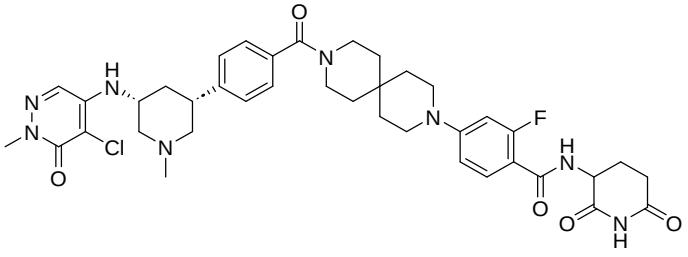
Núm. de compuesto	Estructura
395a	
395b	
396	
396a	
396b	

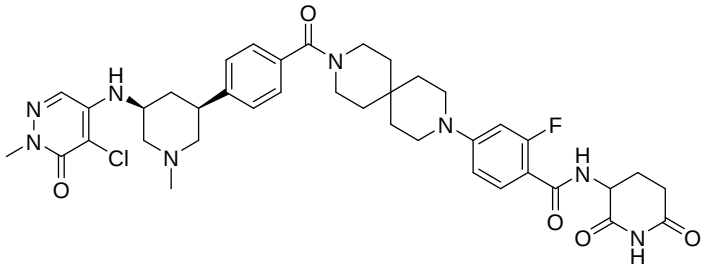
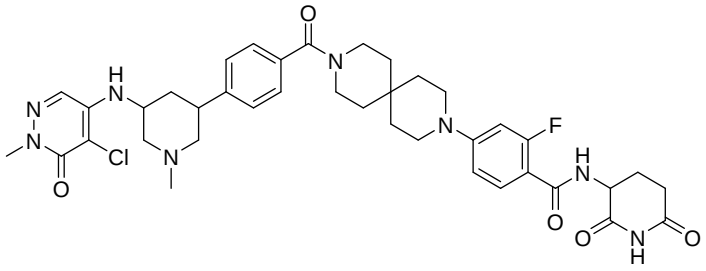
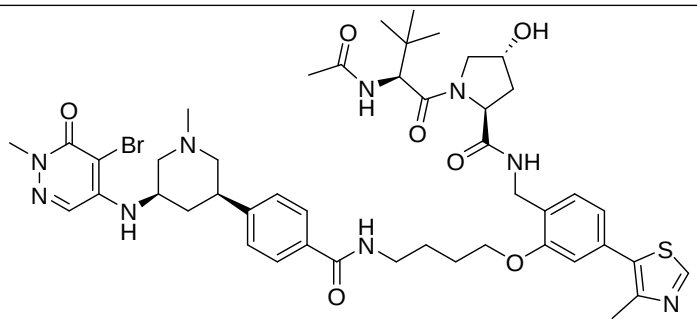
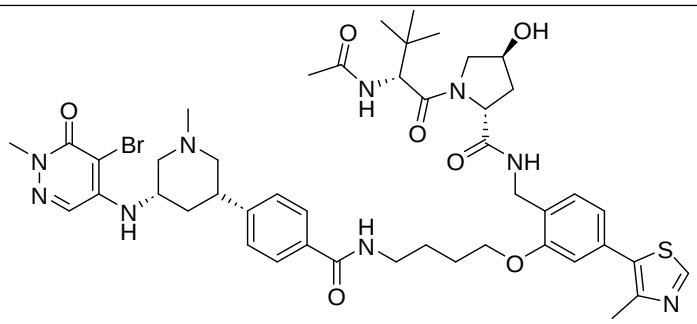
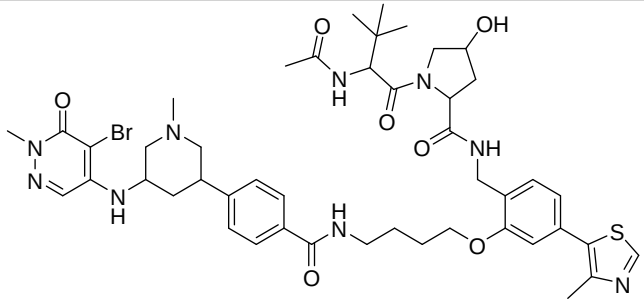
Núm. de compuesto	Estructura
397	
397a	
397b	
398	
398a	

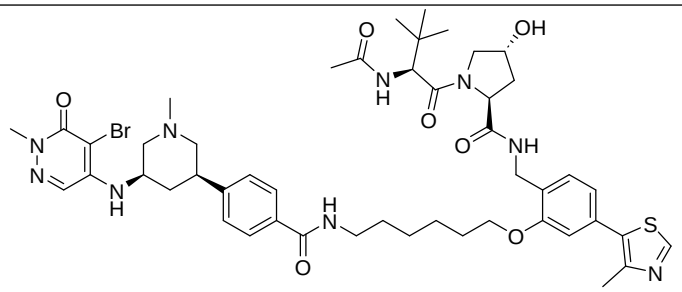
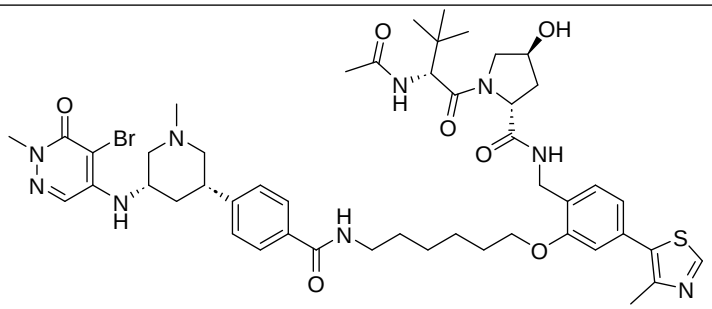
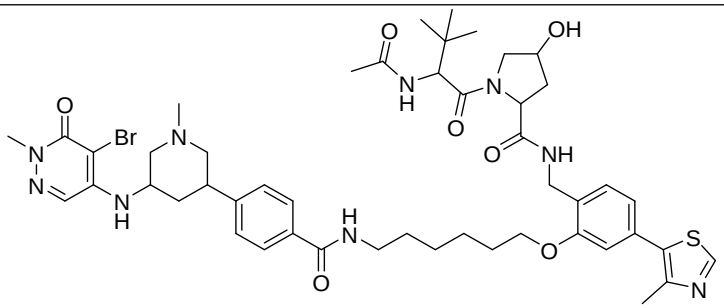
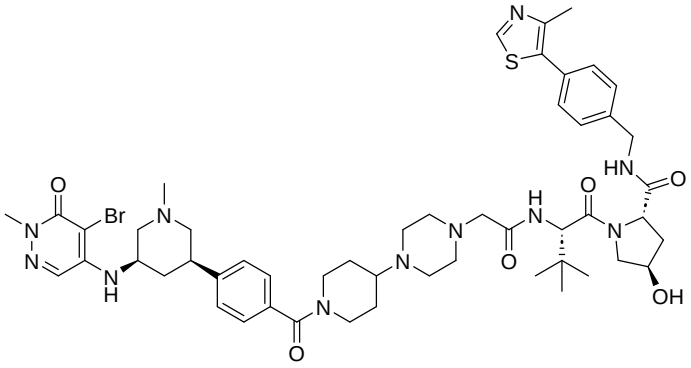
Núm. de compuesto	Estructura
398b	
399	
399a	
399b	
400	
400a	

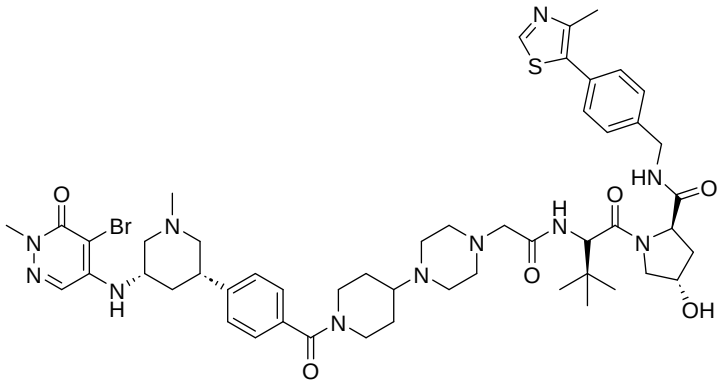
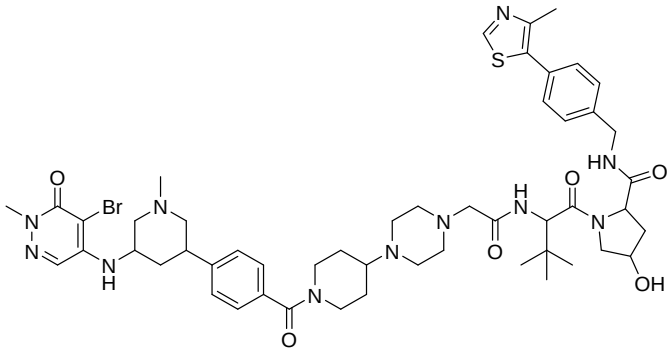
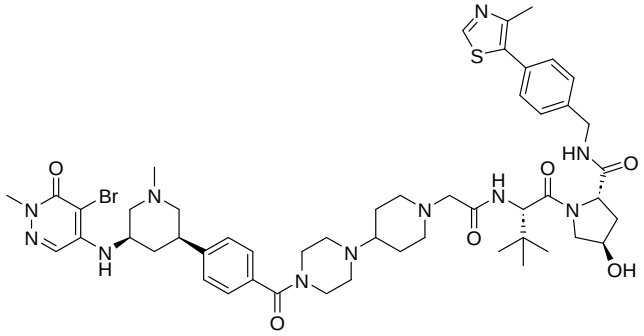
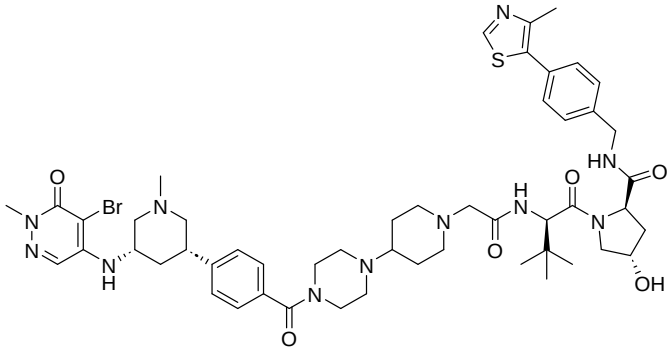
Núm. de compuesto	Estructura
400b	
401	
401a	
401b	
402	
402-1	

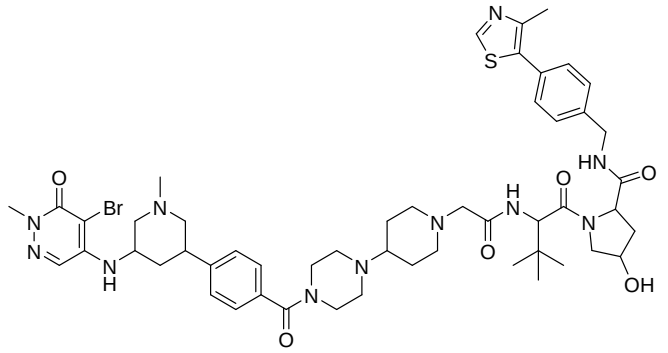
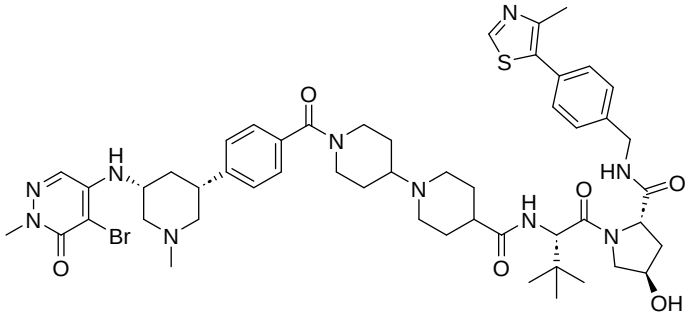
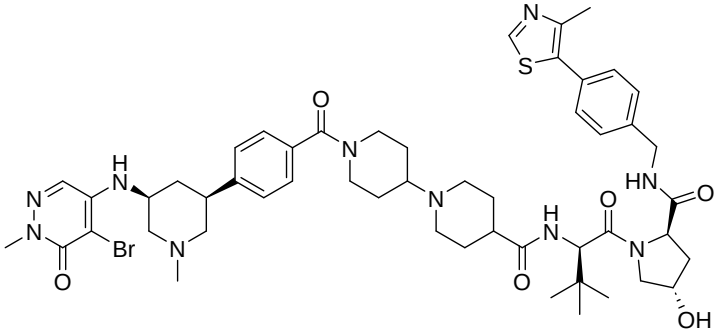
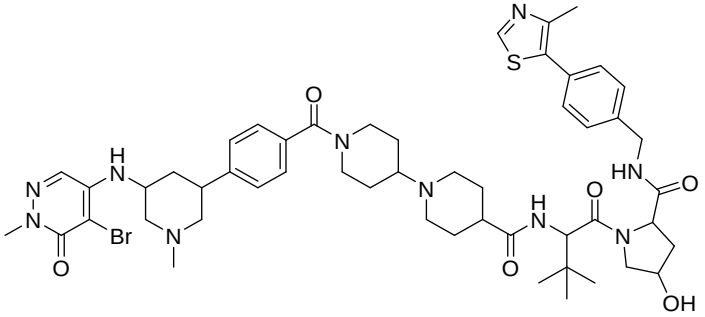
Núm. de compuesto	Estructura
402-2	
402a	
402b	
403	
403a	

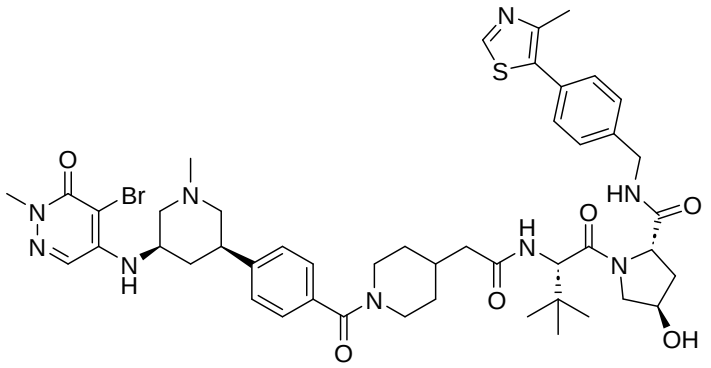
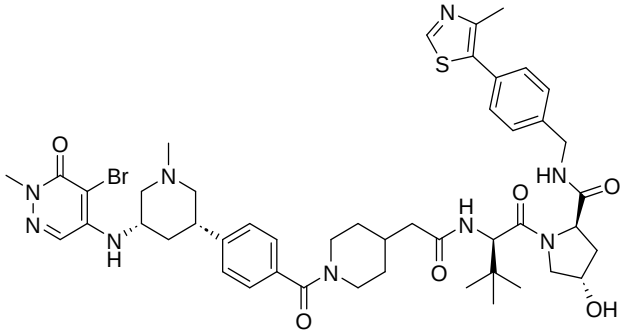
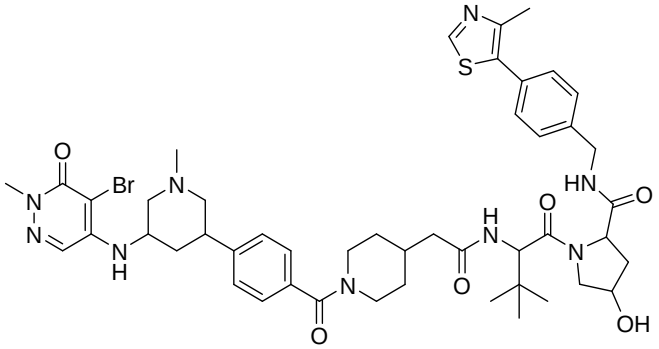
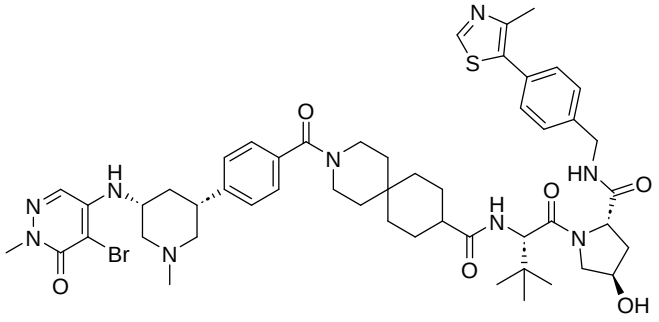
Núm. de compuesto	Estructura
403b	
404	
404a	
404b	
405	

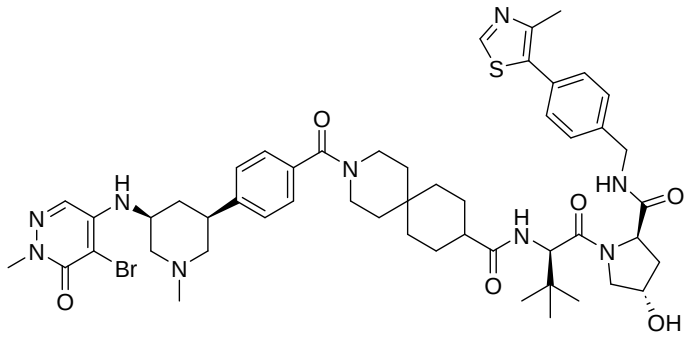
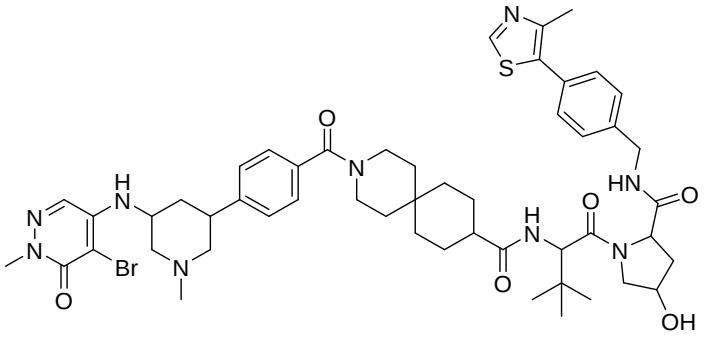
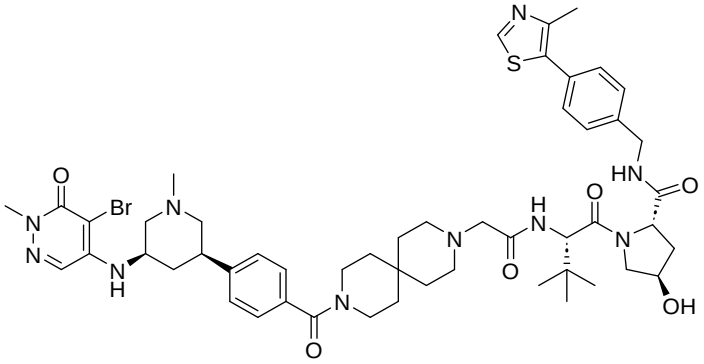
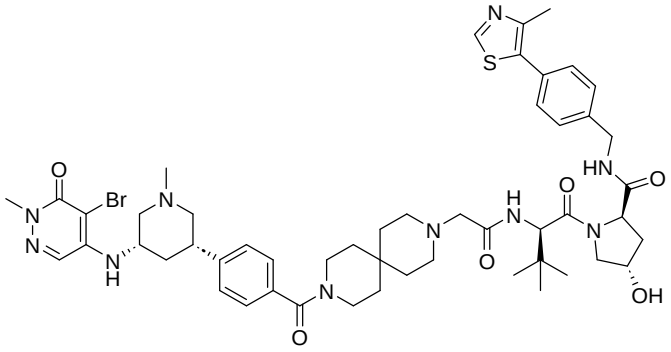
Núm. de compuesto	Estructura
405a	
405b	
406	
406a	
406b	

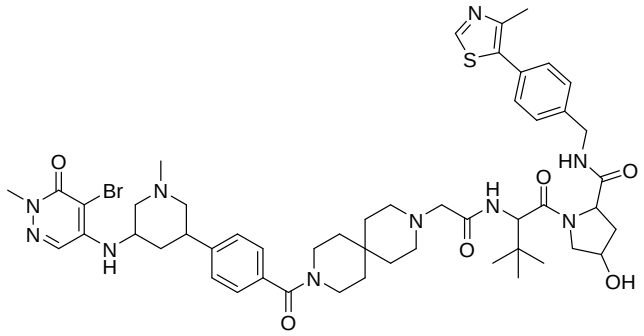
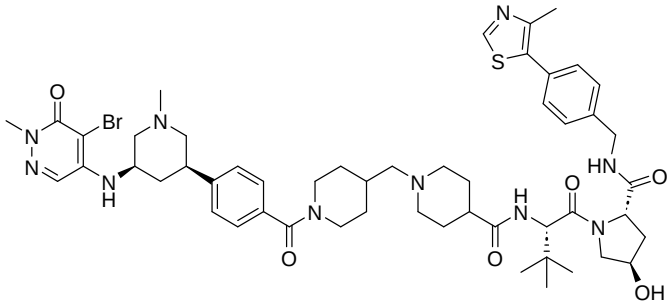
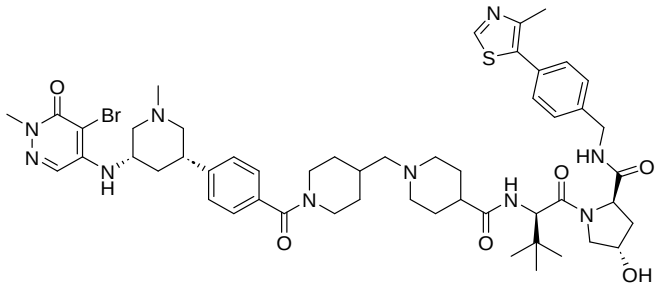
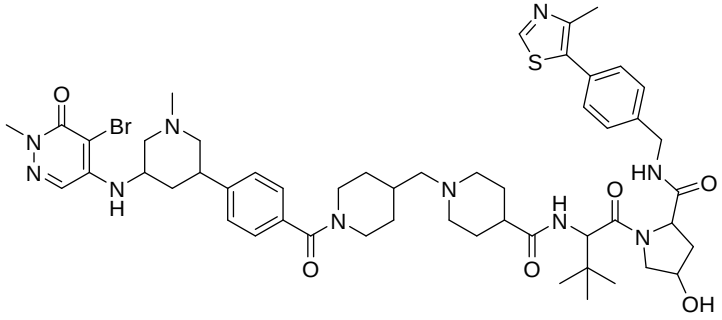
Núm. de compuesto	Estructura
407	
407a	
407b	
408	

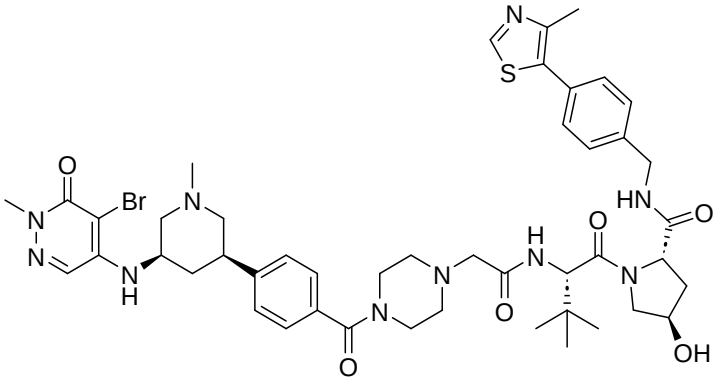
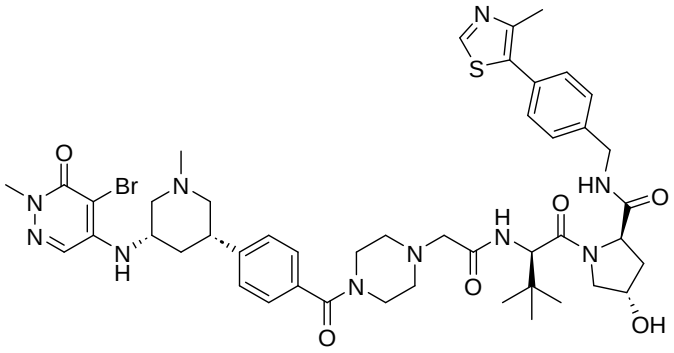
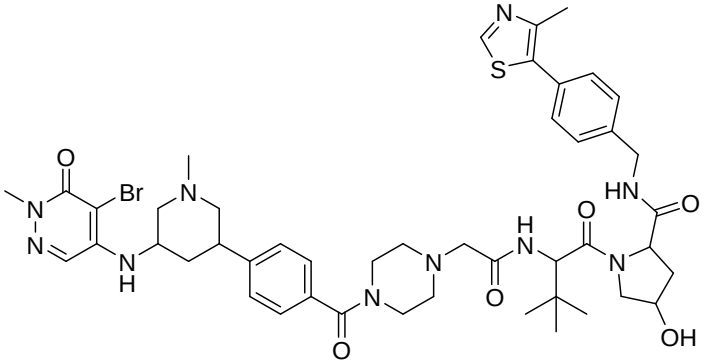
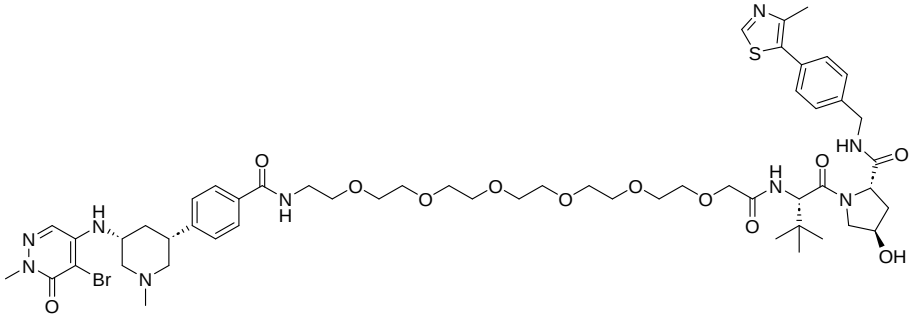
Núm. de compuesto	Estructura
408a	
408b	
409	
409a	

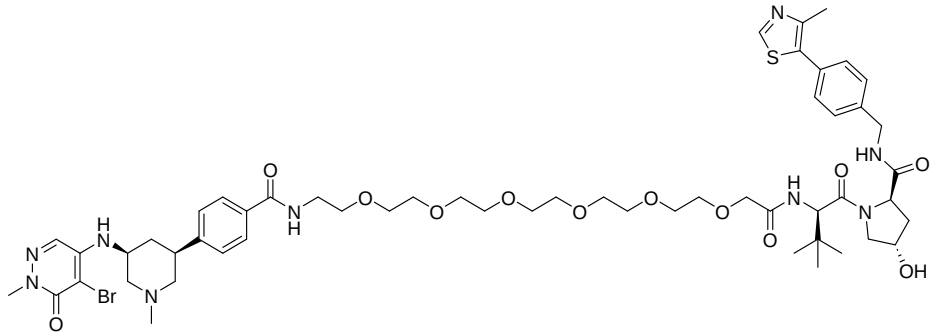
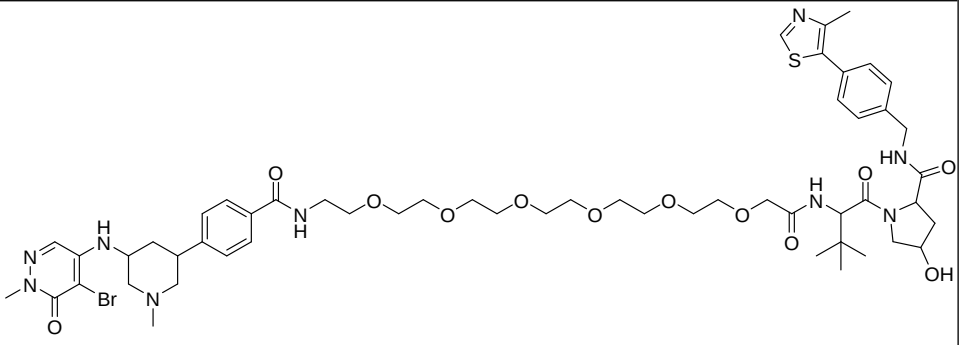
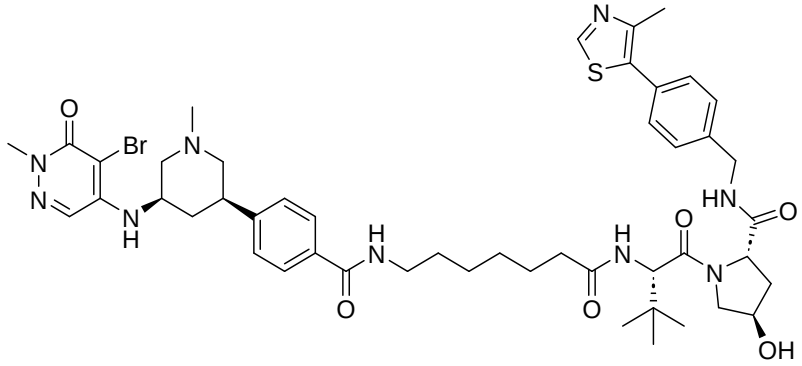
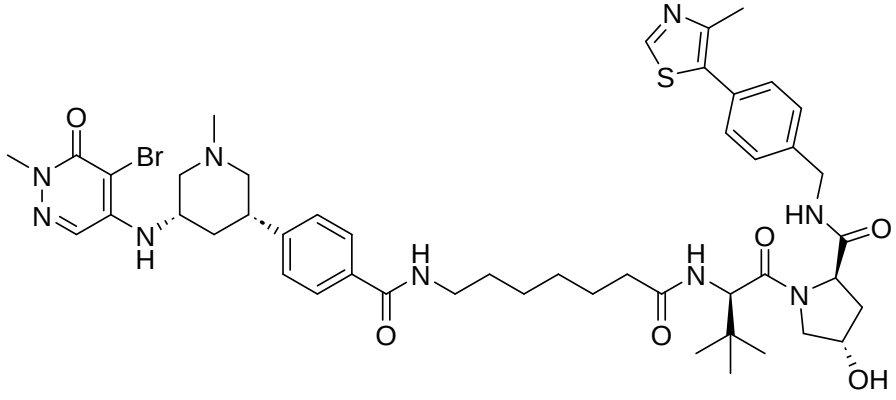
Núm. de compuesto	Estructura
409b	
410	
410a	
410b	

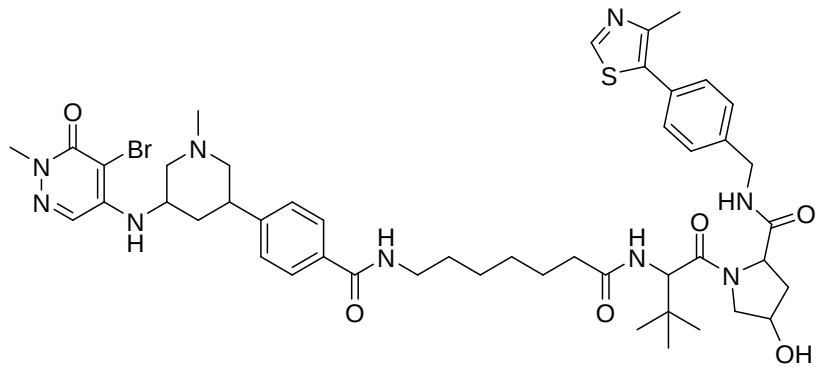
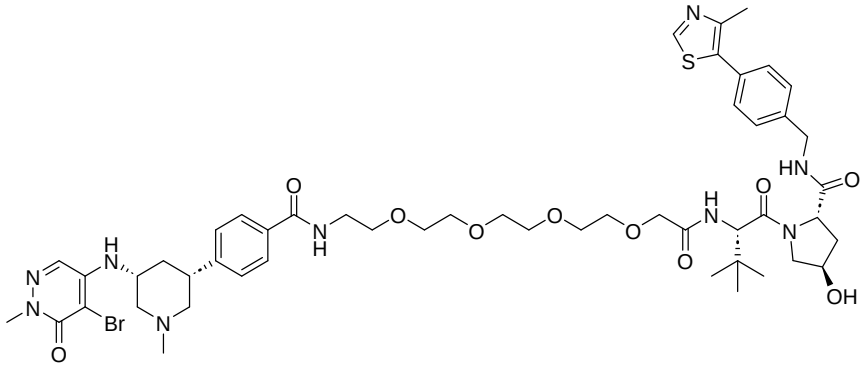
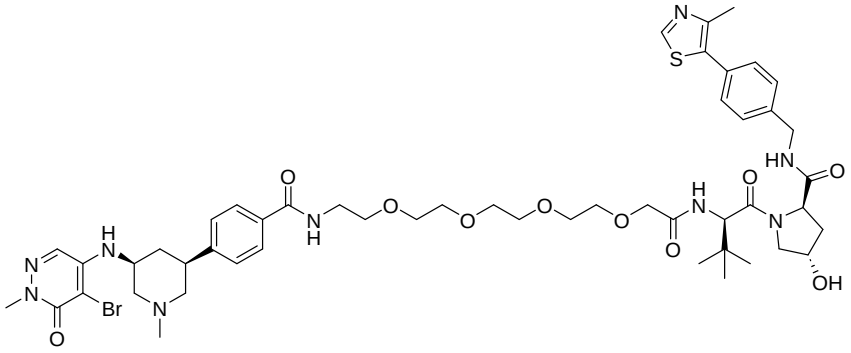
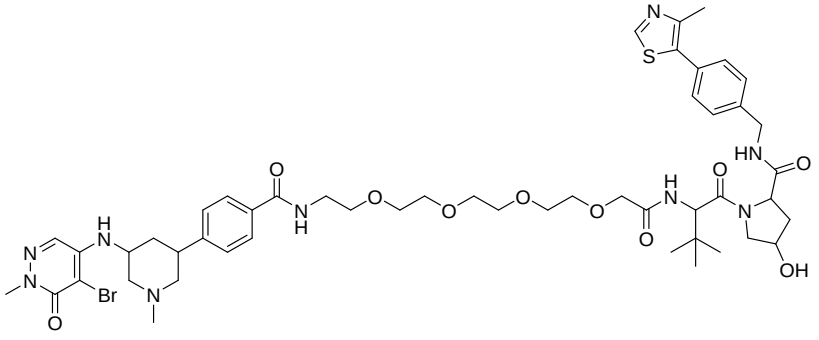
Núm. de compuesto	Estructura
411	
411a	
411b	
412	

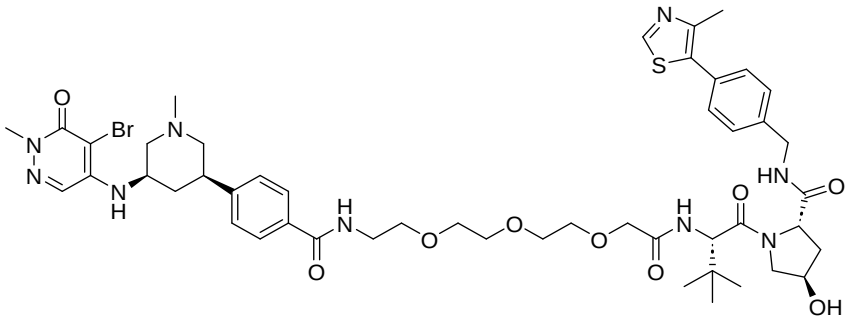
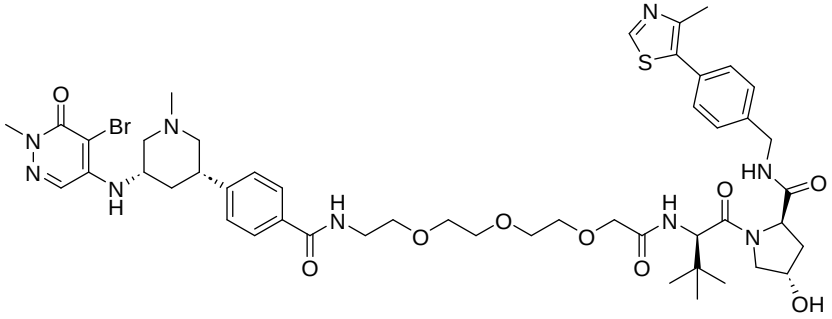
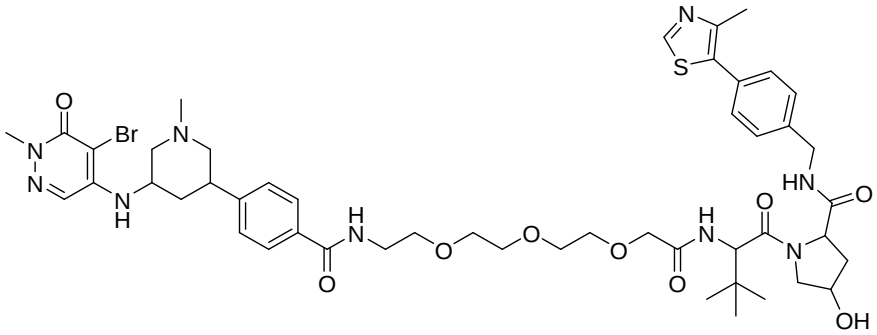
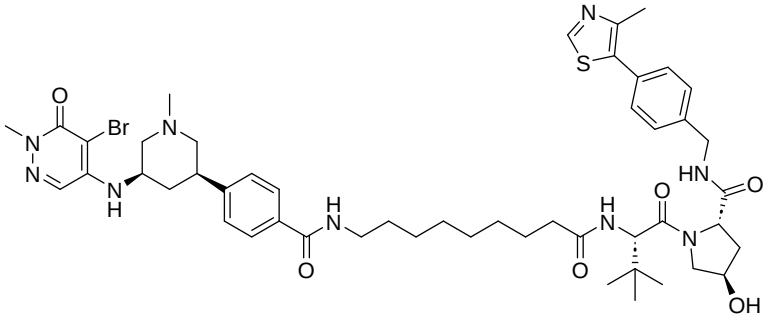
Núm. de compuesto	Estructura
412a	
412b	
413	
413a	

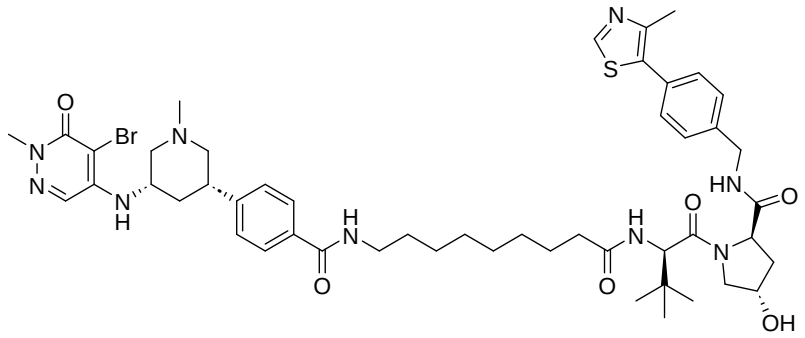
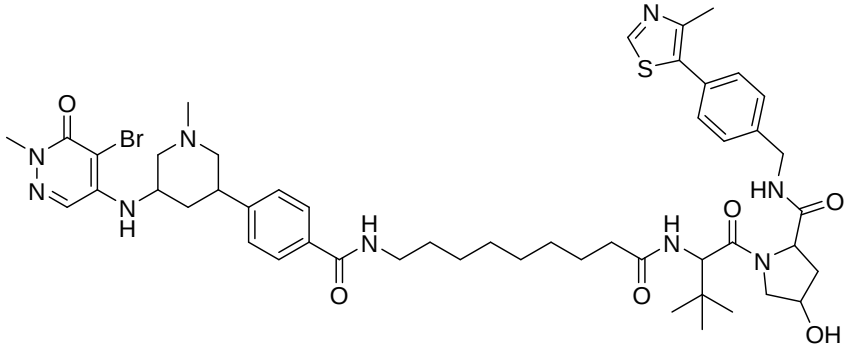
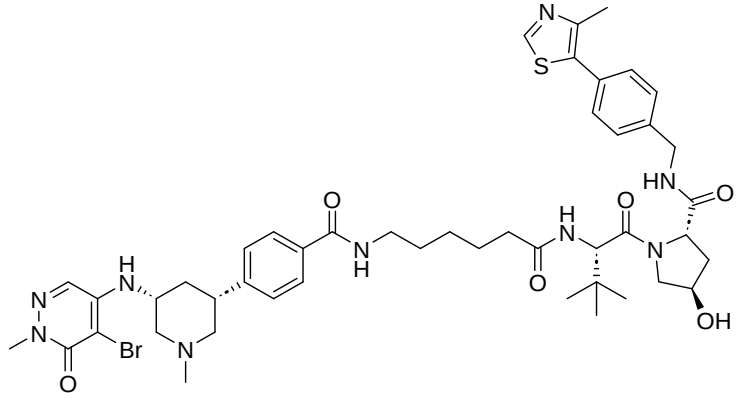
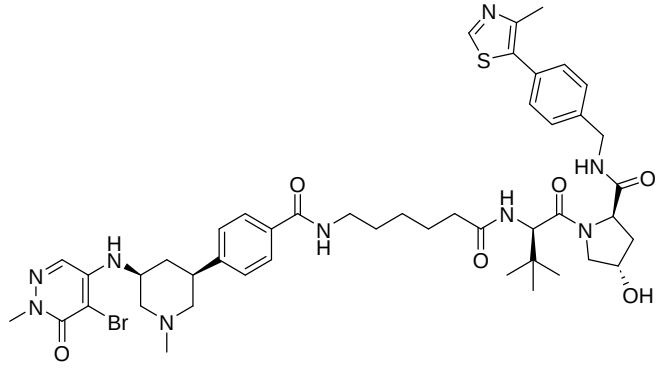
Núm. de compuesto	Estructura
413b	
414	
414a	
414b	

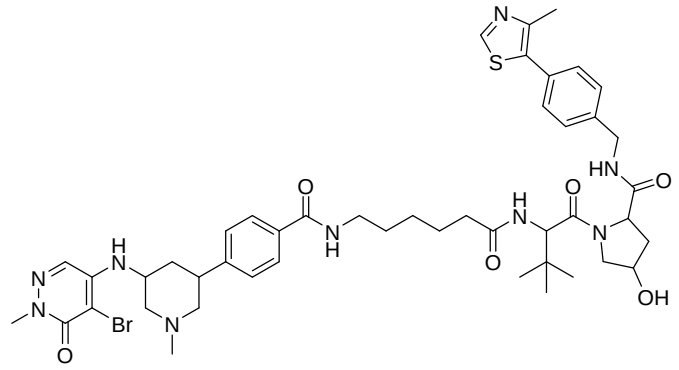
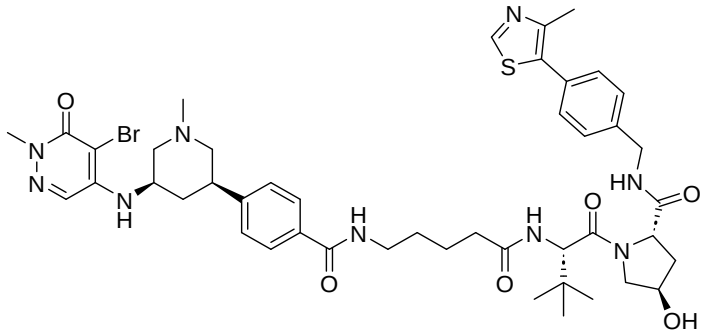
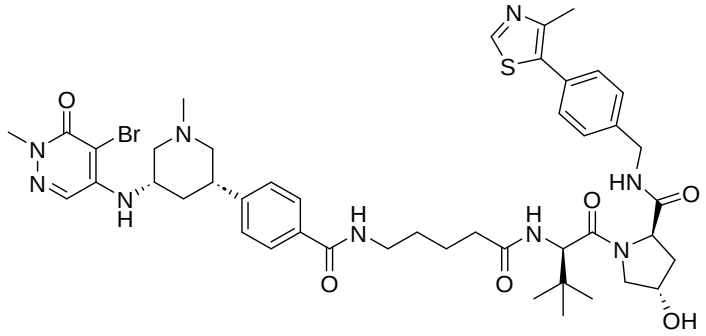
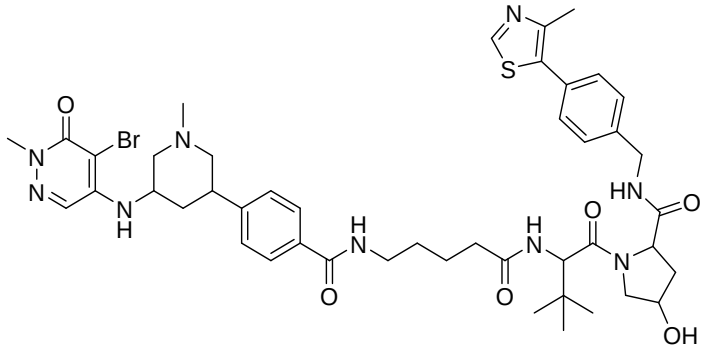
Núm. de compuesto	Estructura
415	
415a	
415b	
416	

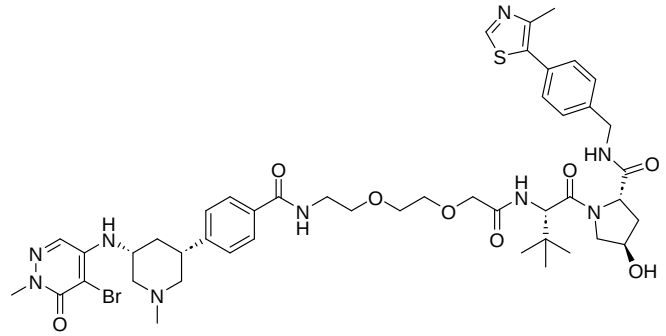
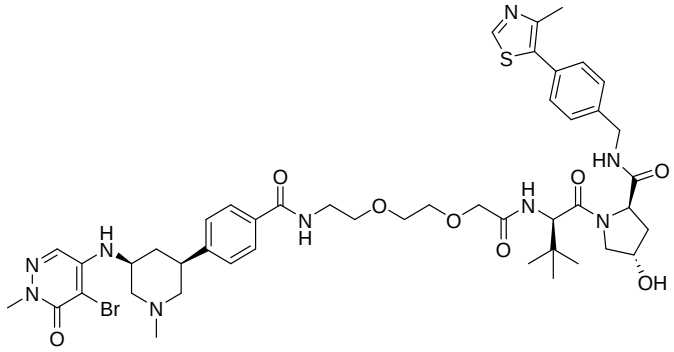
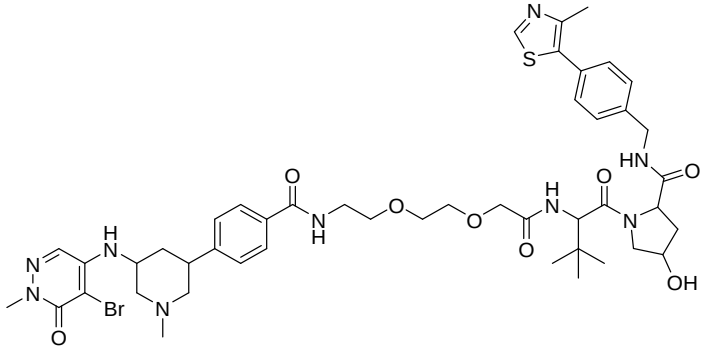
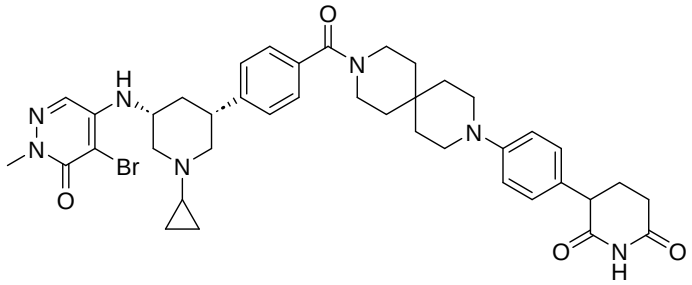
Núm. de compuesto	Estructura
416a	
416b	
417	
417a	

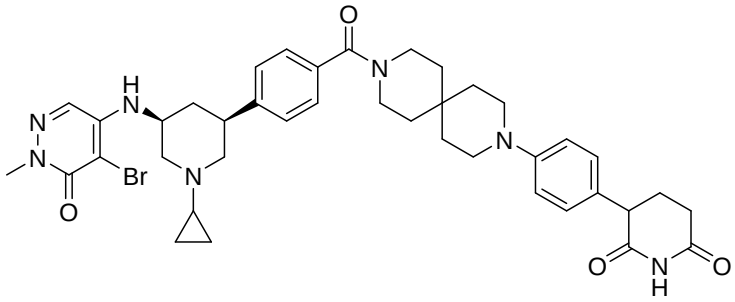
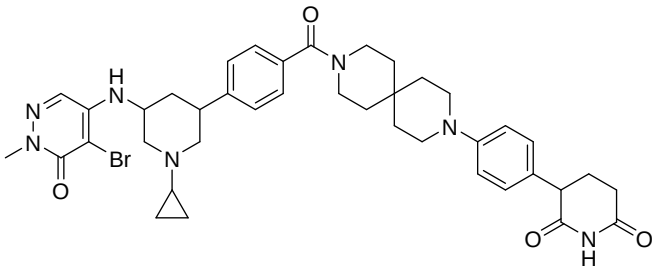
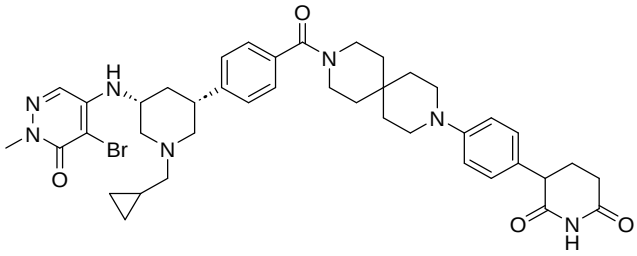
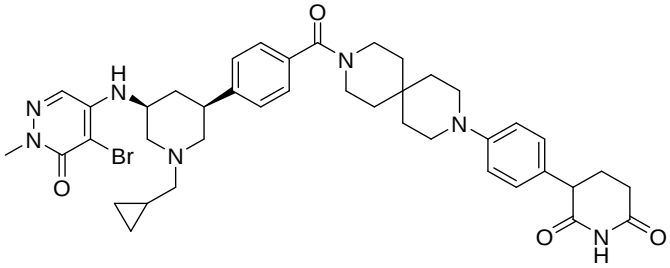
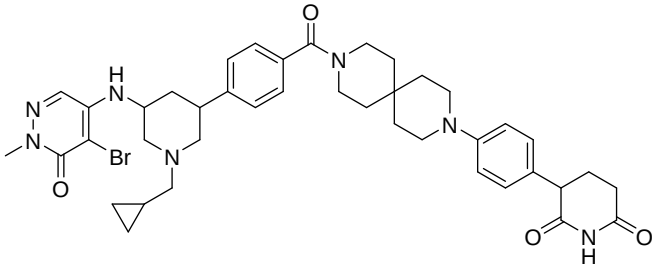
Núm. de compuesto	Estructura
417b	
418	
418a	
418b	

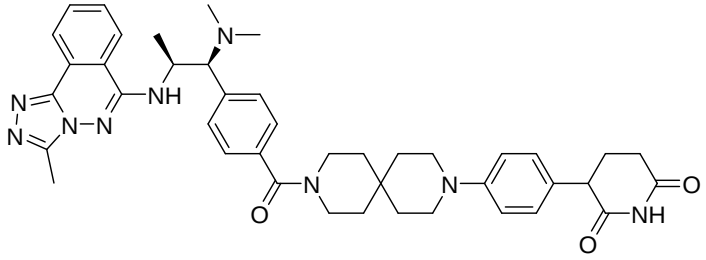
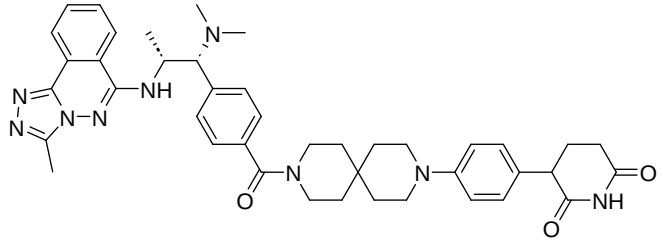
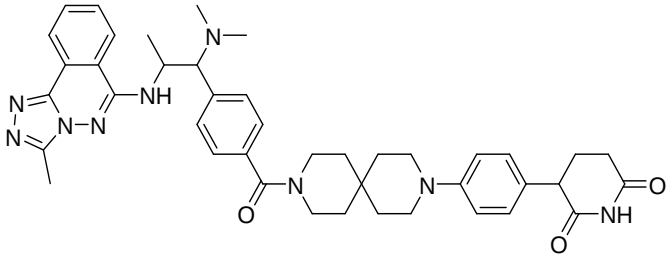
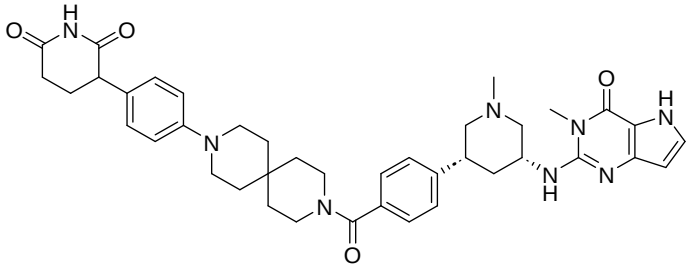
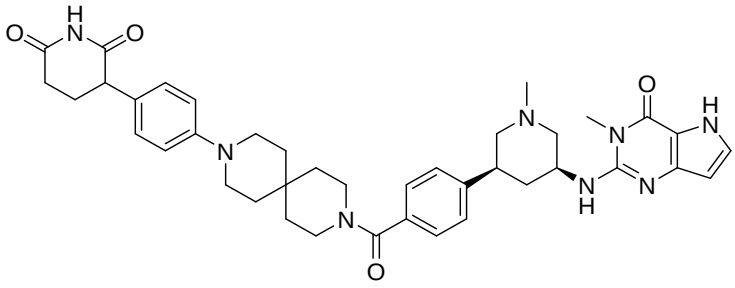
Núm. de compuesto	Estructura
419	
419a	
419b	
420	

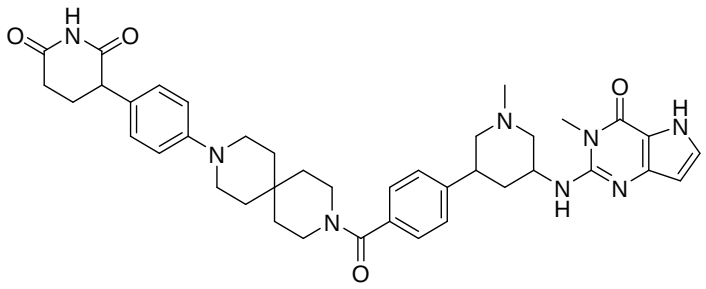
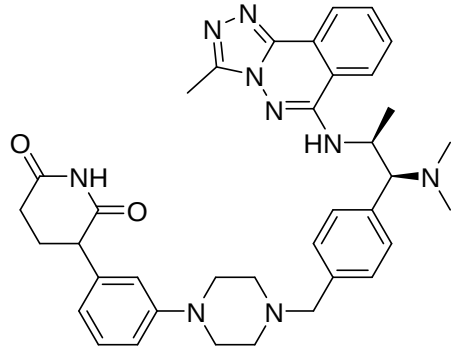
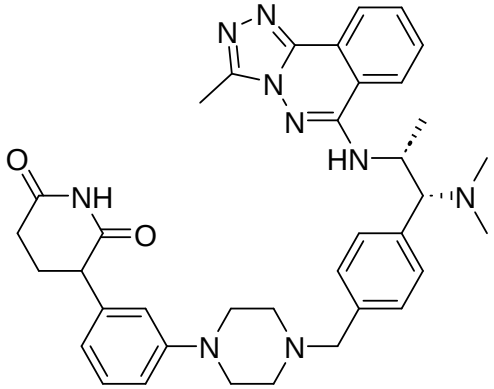
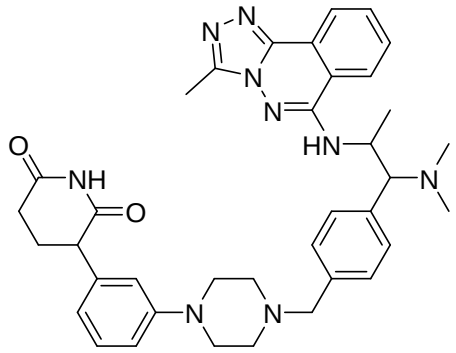
Núm. de compuesto	Estructura
420a	
420b	
421	
421a	

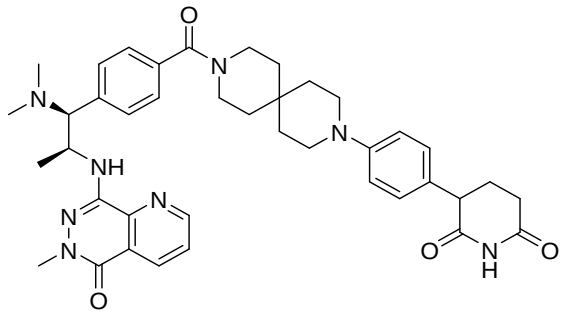
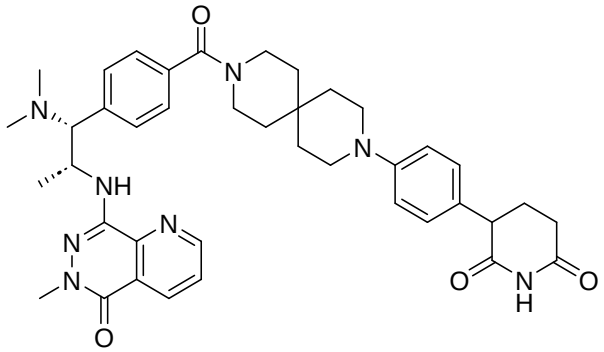
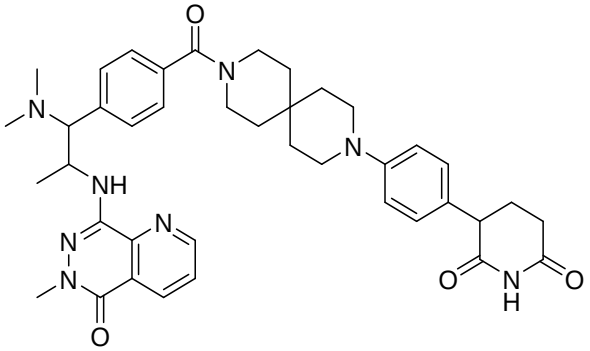
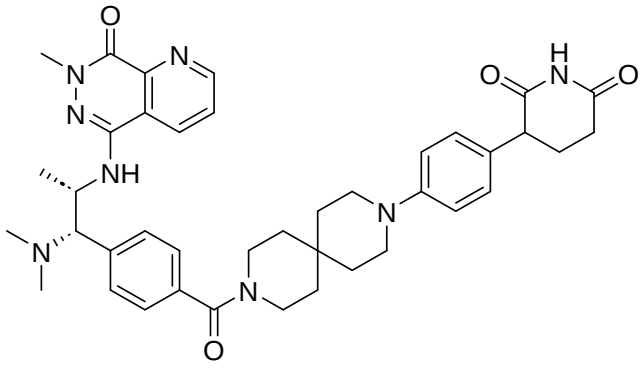
Núm. de compuesto	Estructura
421b	
422	
422a	
422b	

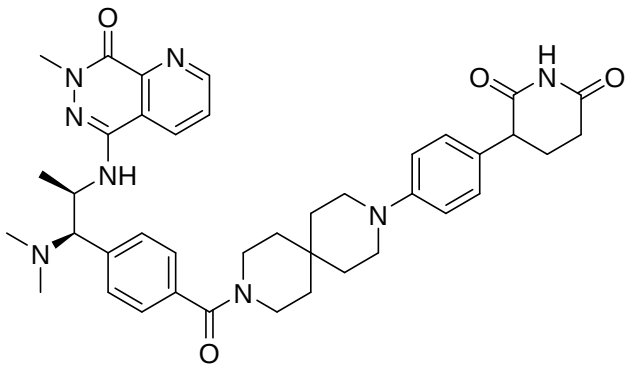
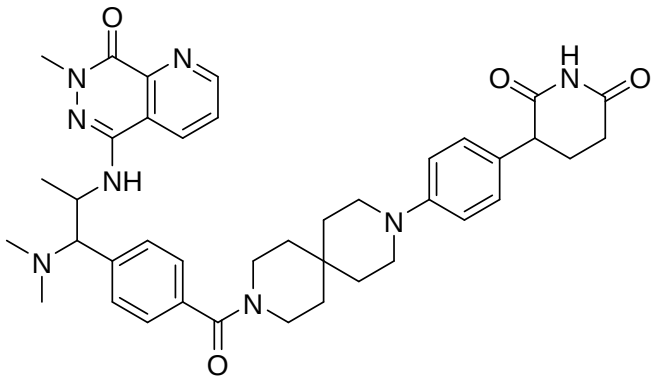
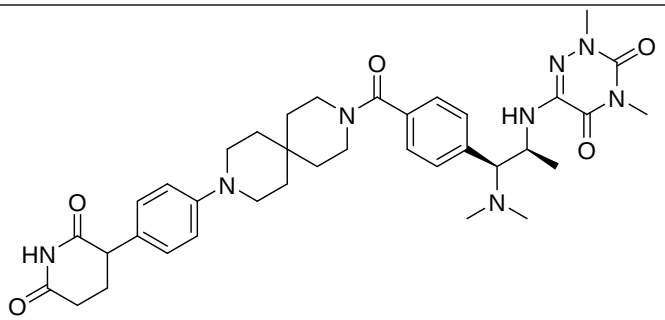
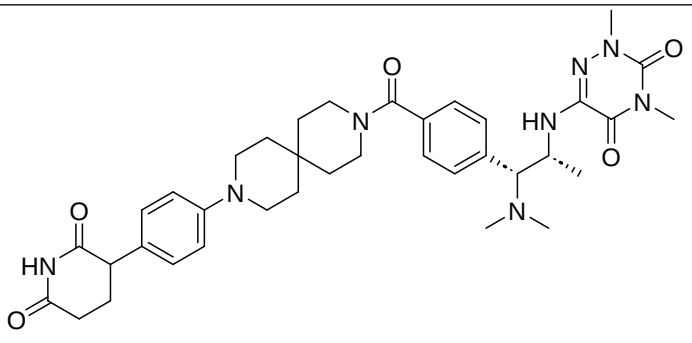
Núm. de compuesto	Estructura
423	
423a	
423b	
424	

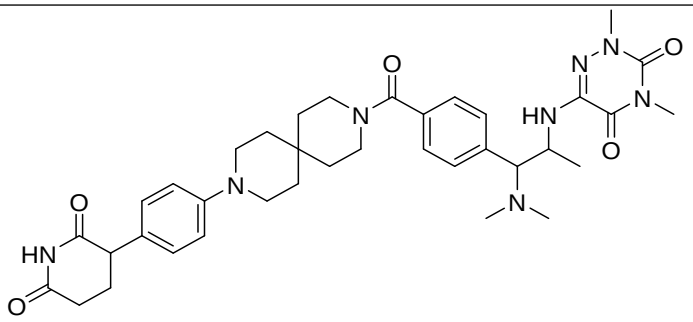
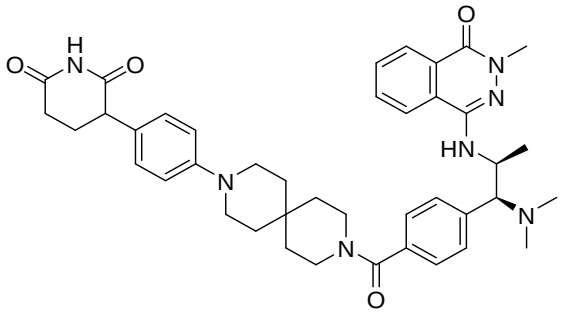
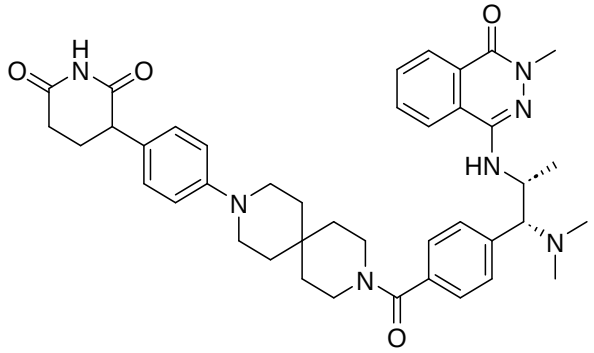
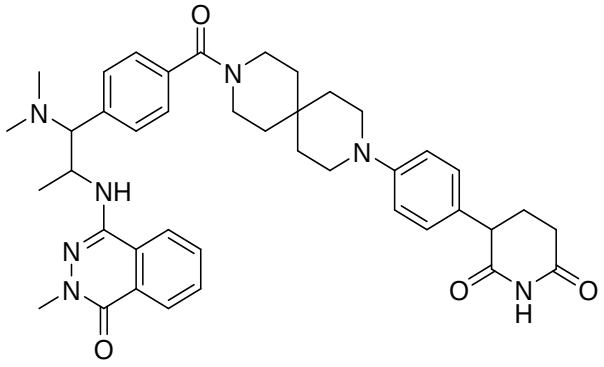
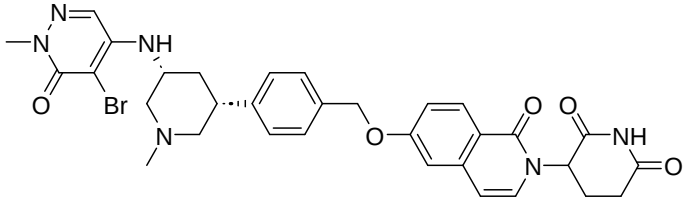
Núm. de compuesto	Estructura
424a	
424b	
425	
425a	
425b	

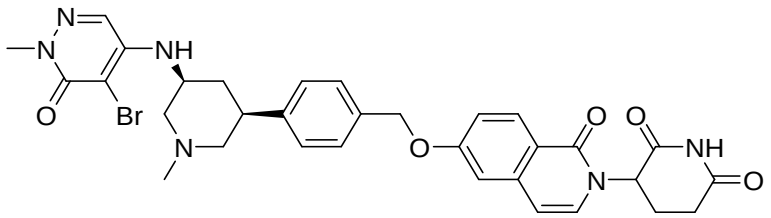
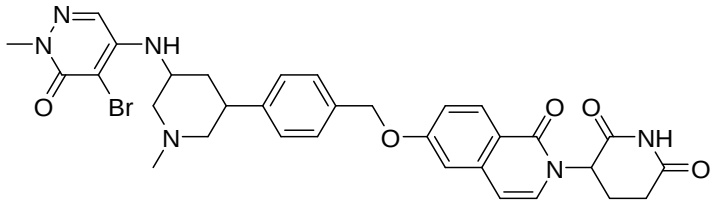
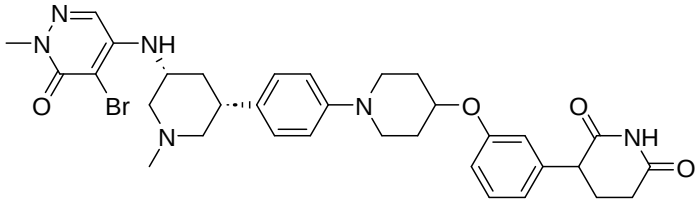
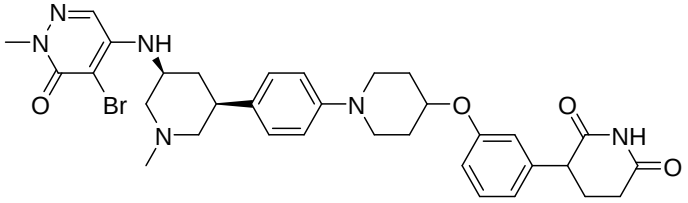
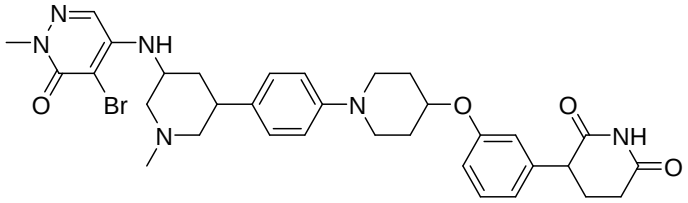
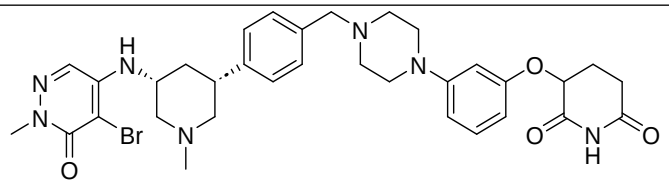
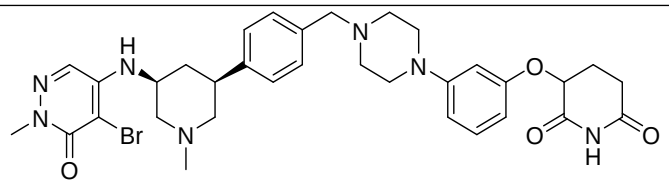
Núm. de compuesto	Estructura
426	
426a	
426b	
427	
427a	

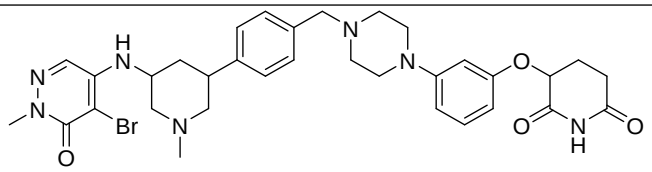
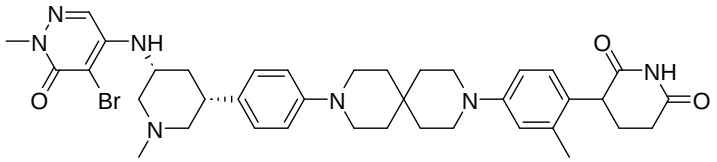
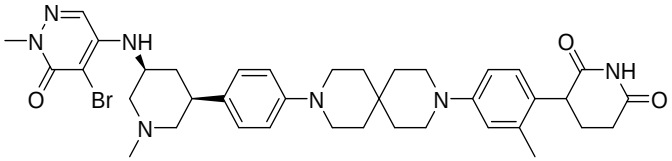
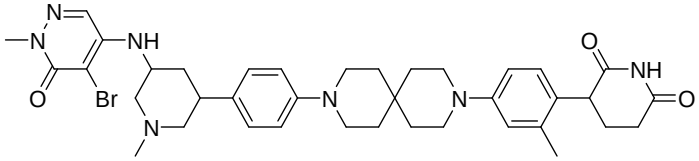
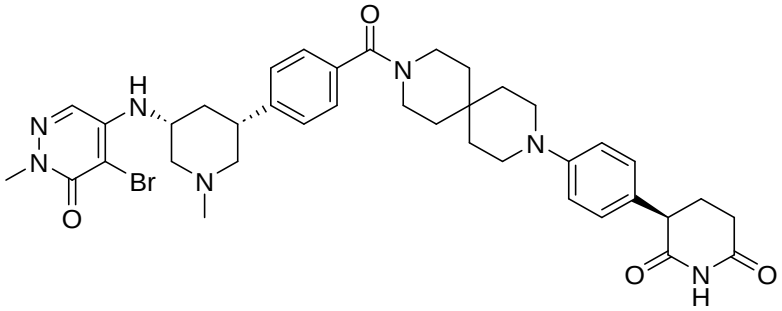
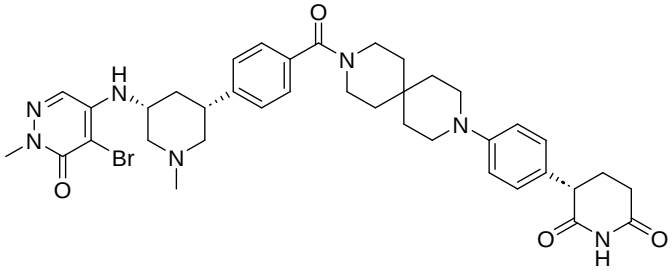
Núm. de compuesto	Estructura
427b	
428	
428a	
428b	

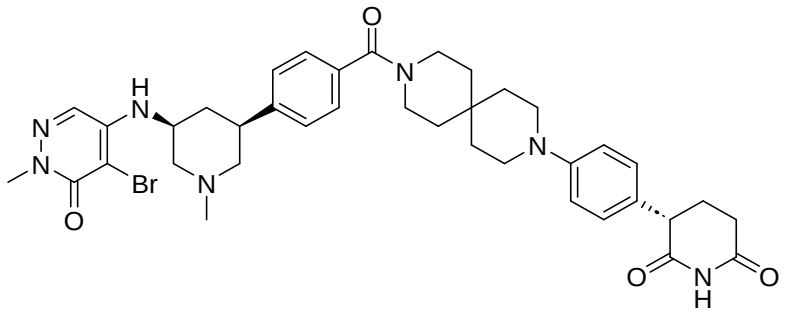
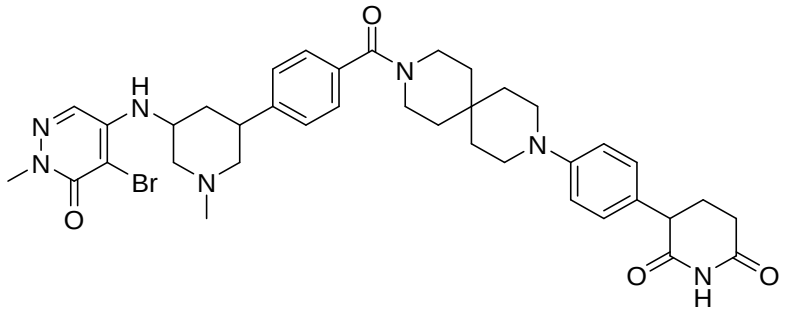
Núm. de compuesto	Estructura
429	
429a	
429b	
430	

Núm. de compuesto	Estructura
430a	
430b	
431	
431a	

Núm. de compuesto	Estructura
431b	
432	
432a	
432b	
433	

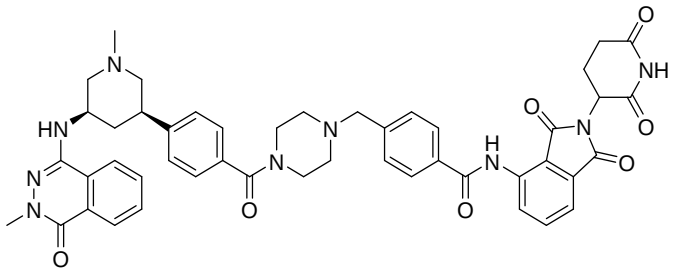
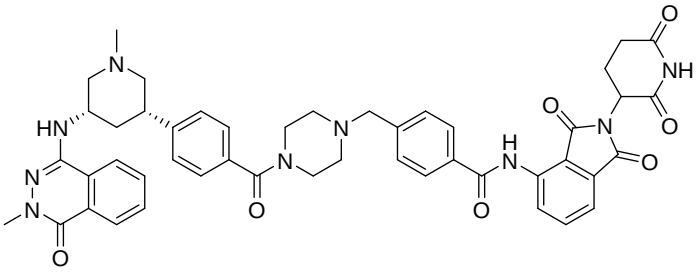
Núm. de compuesto	Estructura
433a	
433b	
434	
434a	
434b	
435	
435a	

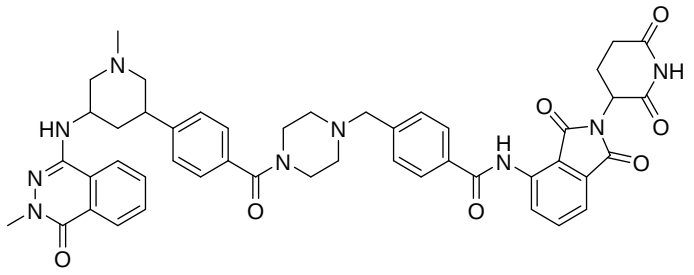
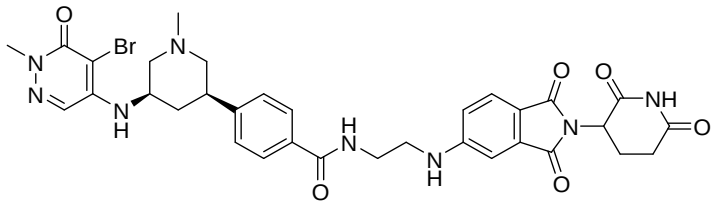
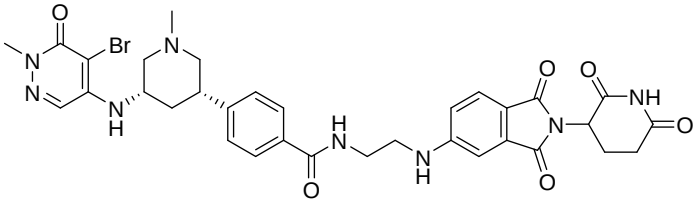
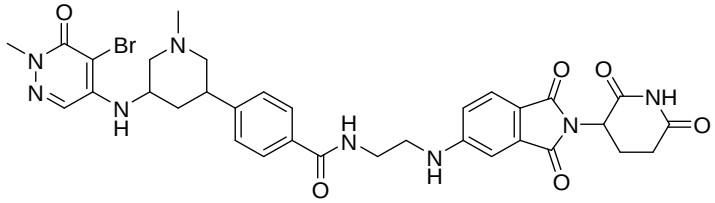
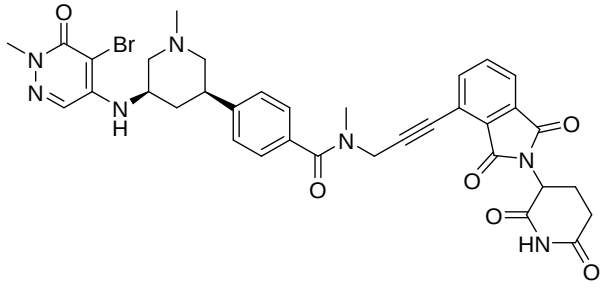
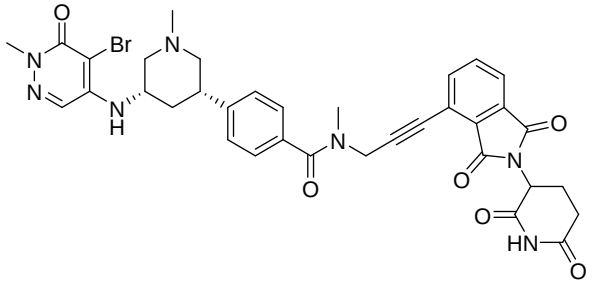
Núm. de compuesto	Estructura
435b	
436	
436a	
436b	
437/437-2	
437/437-2	

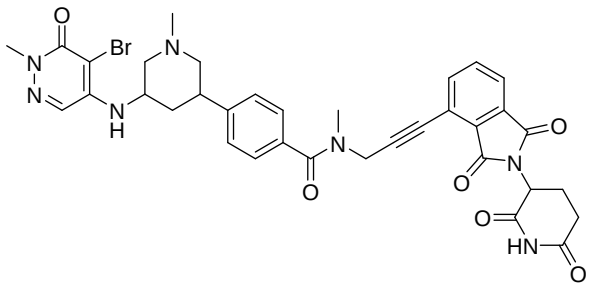
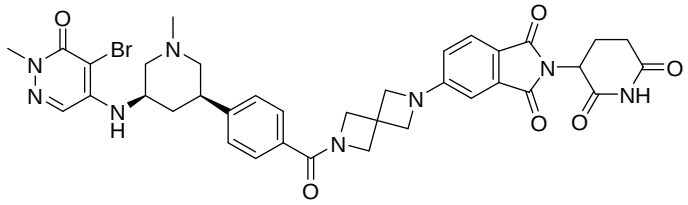
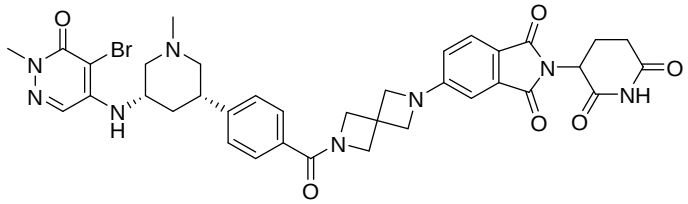
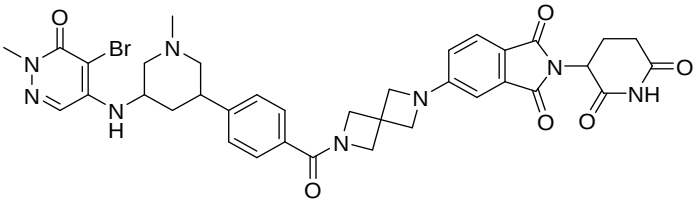
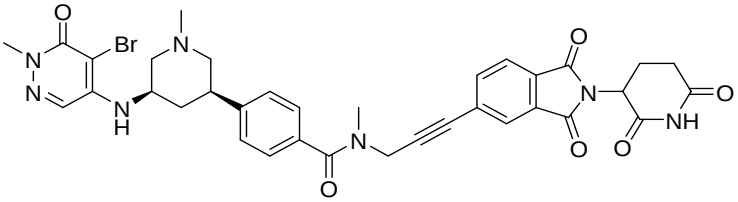
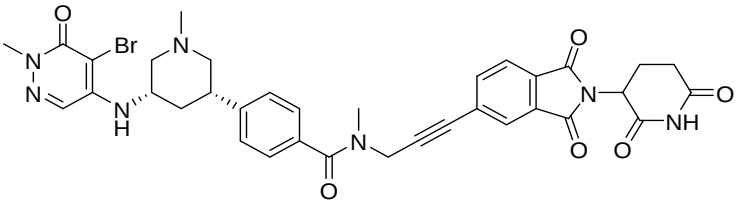
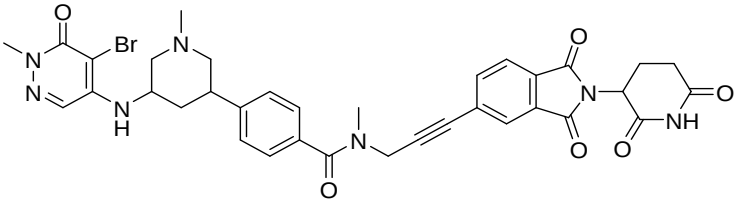
Núm. de compuesto	Estructura
437a	
437b	

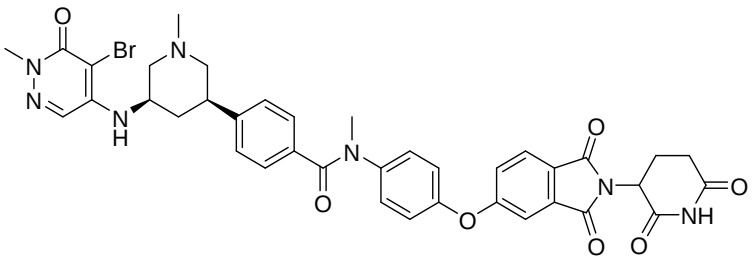
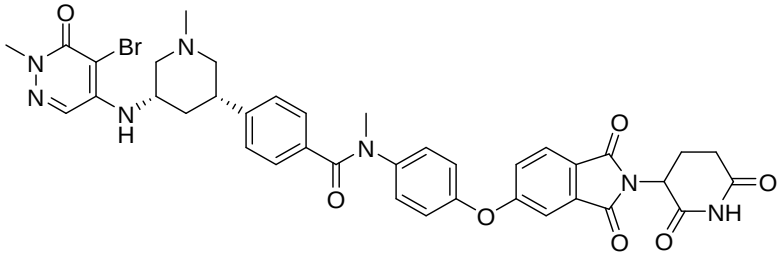
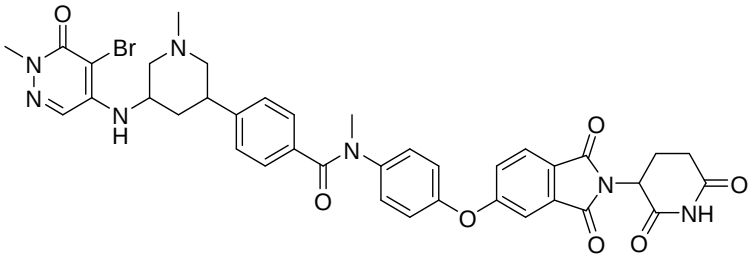
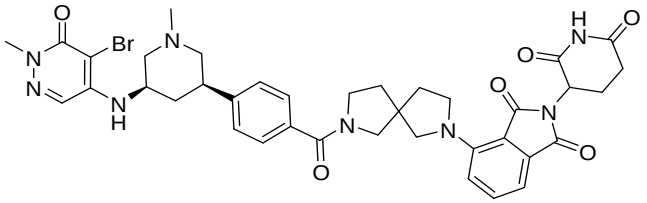
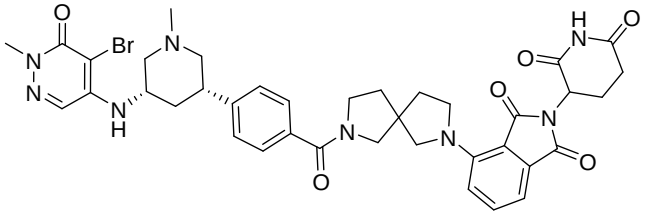
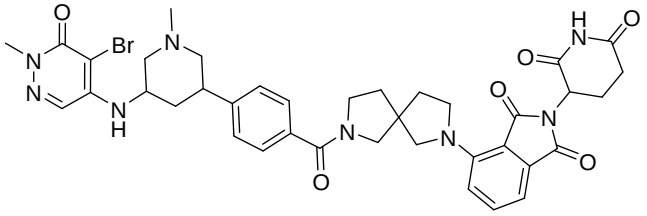
En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos seleccionados de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

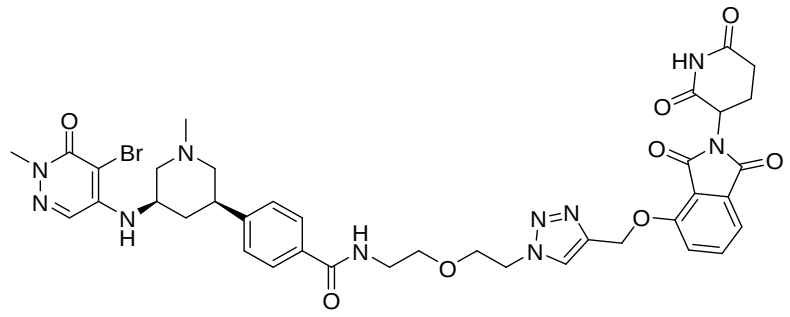
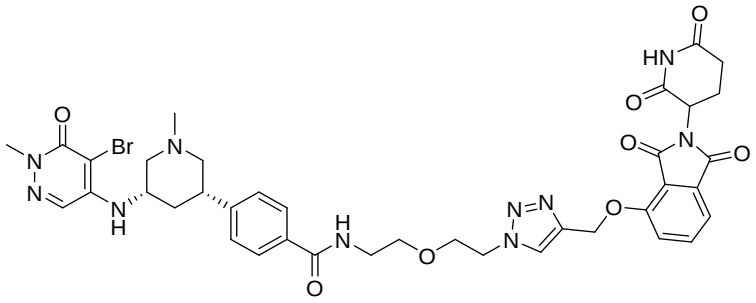
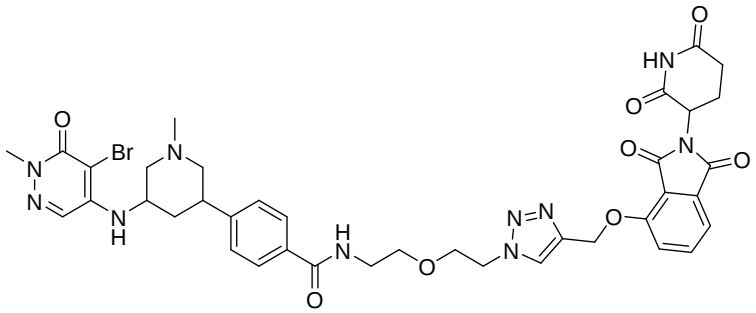
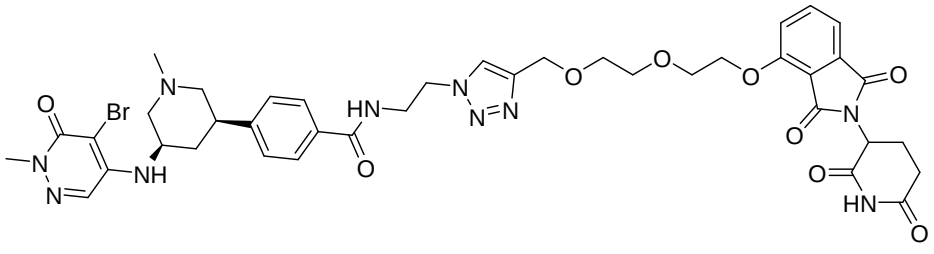
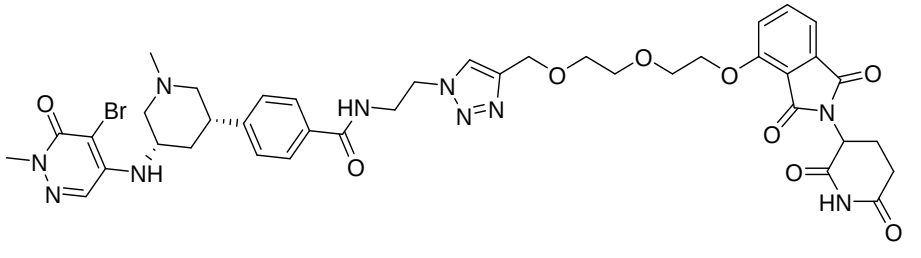
Tabla 2.

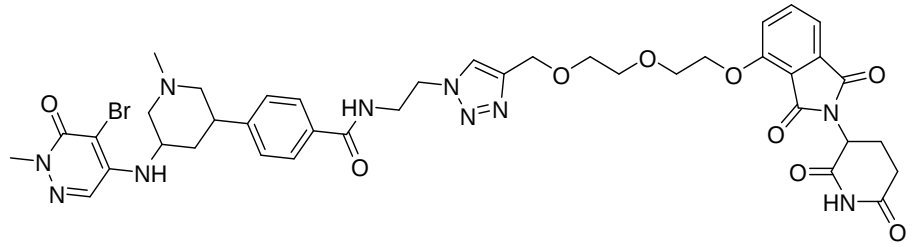
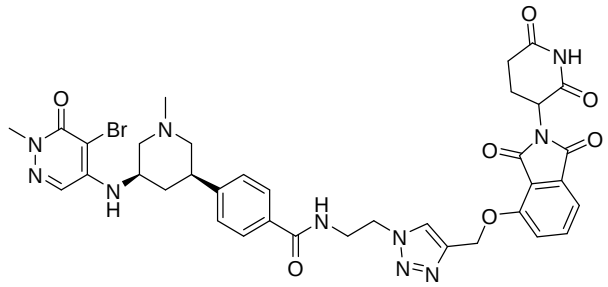
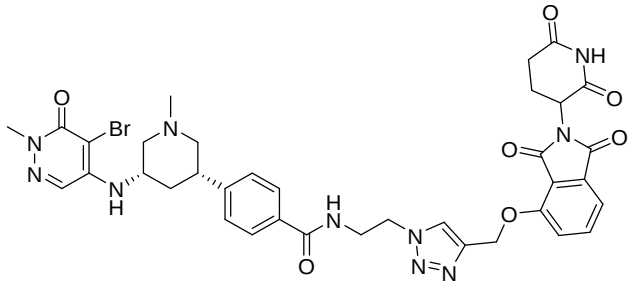
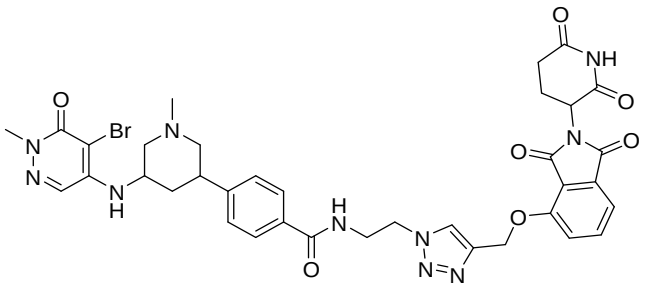
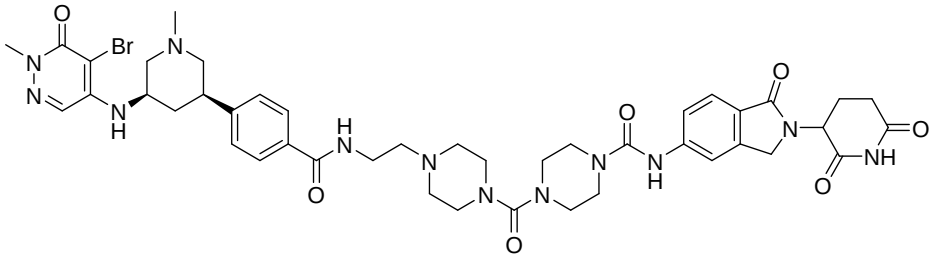
Núm. de compuesto	Estructura
	
	

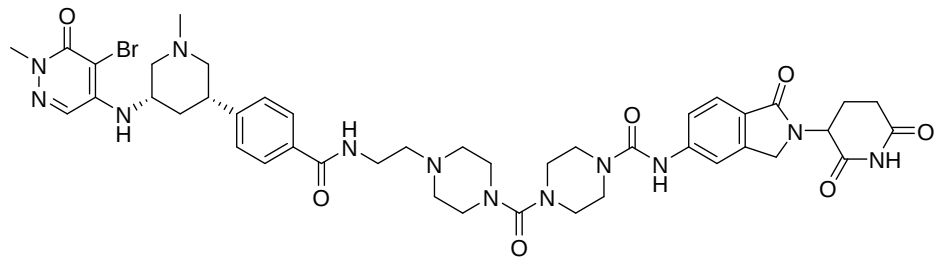
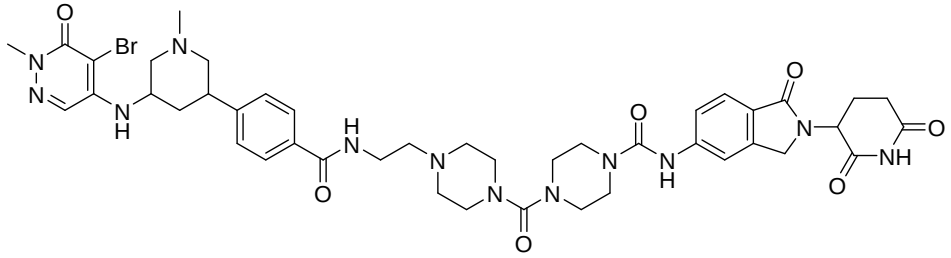
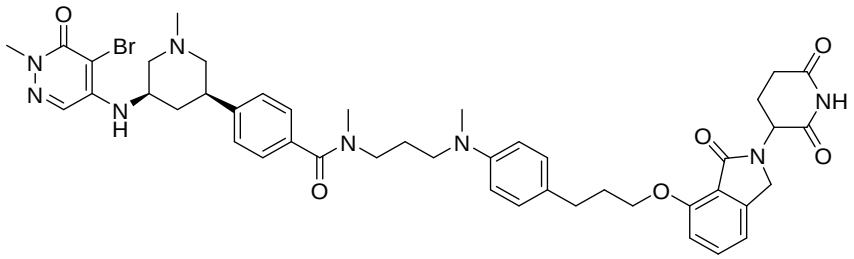
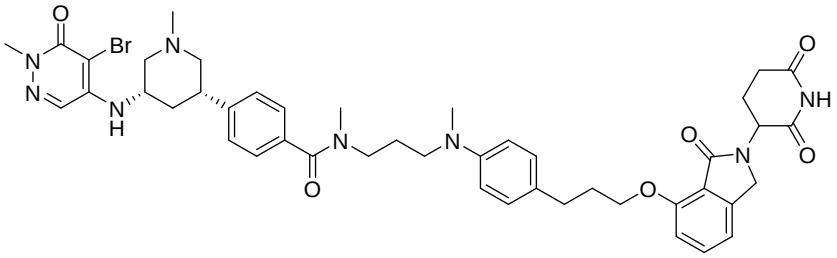
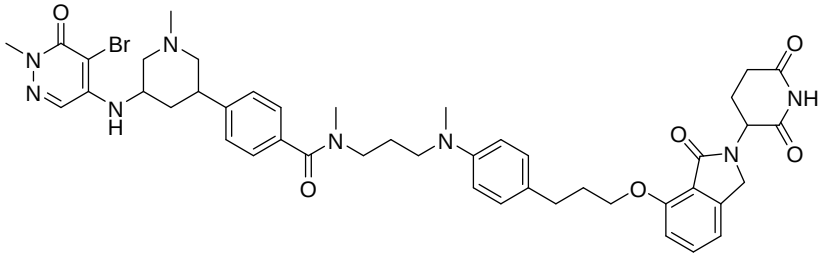
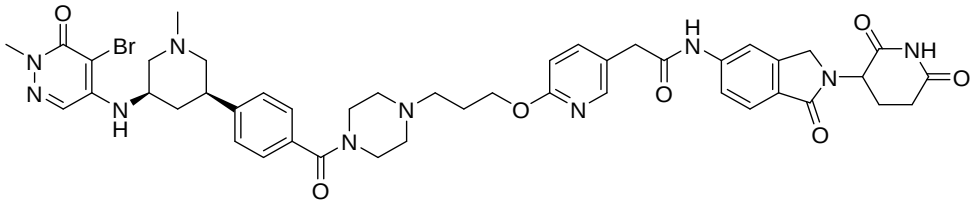
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

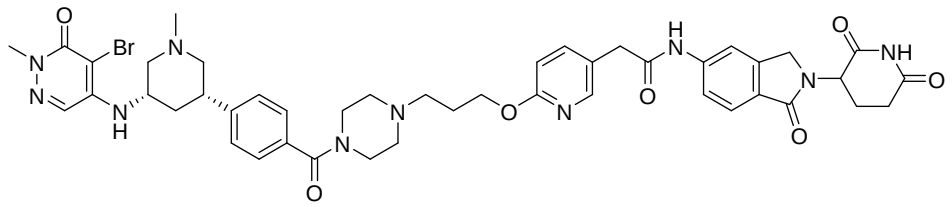
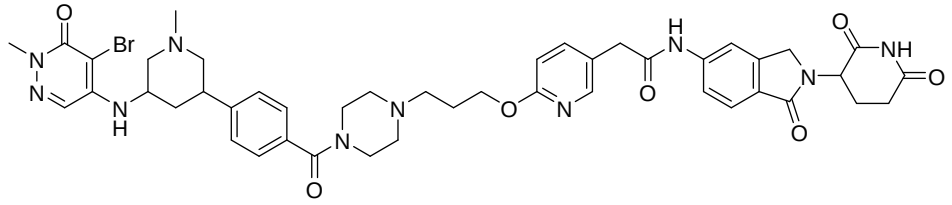
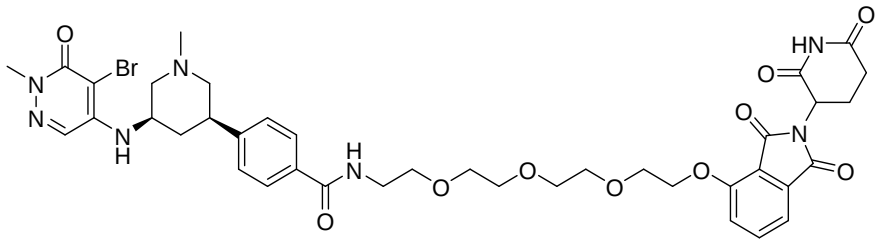
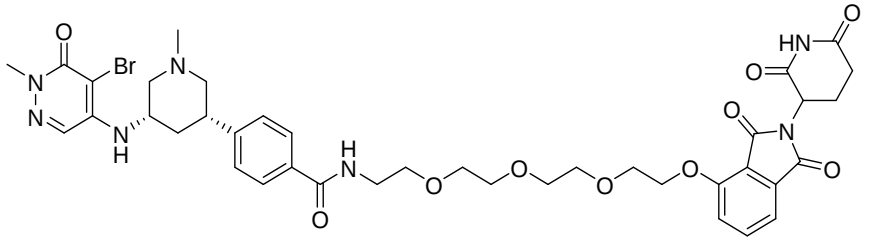
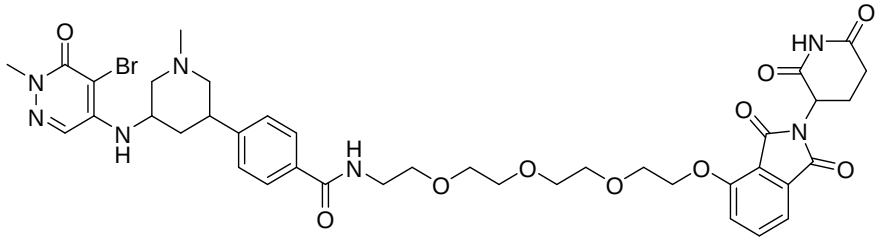
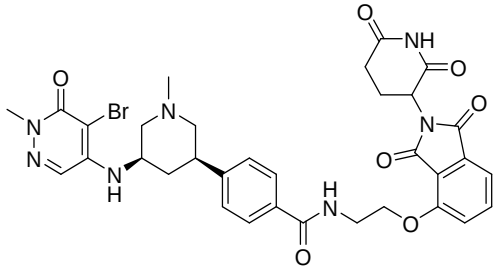
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	
	

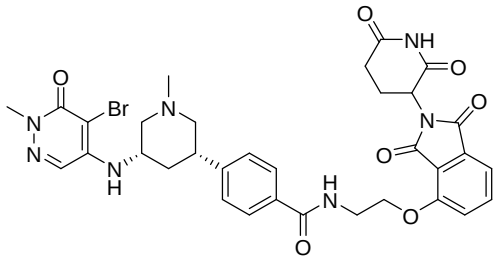
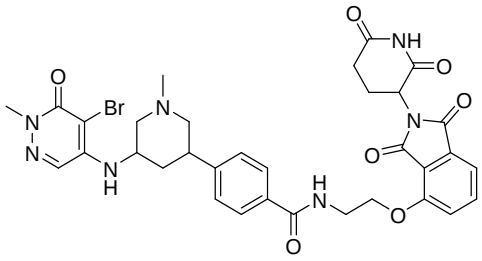
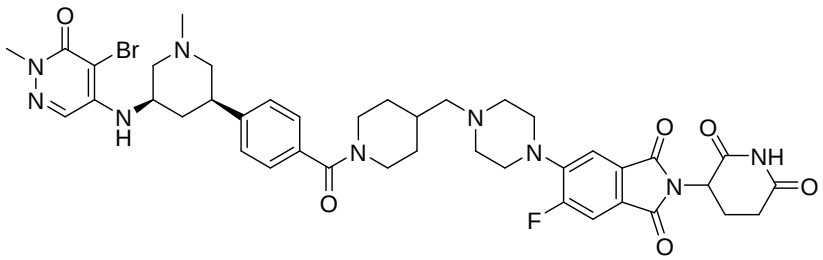
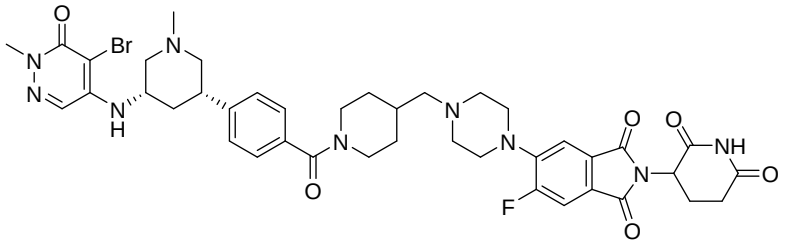
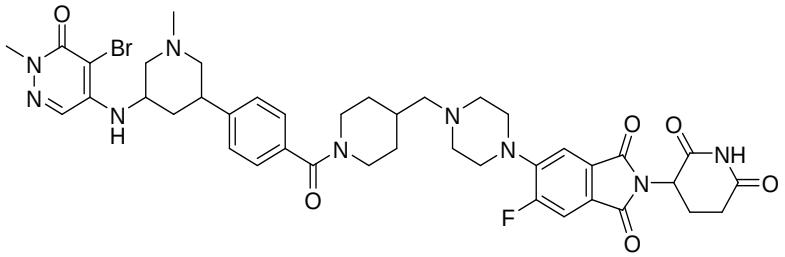
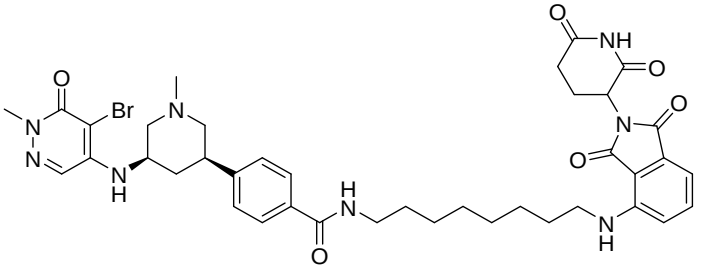
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

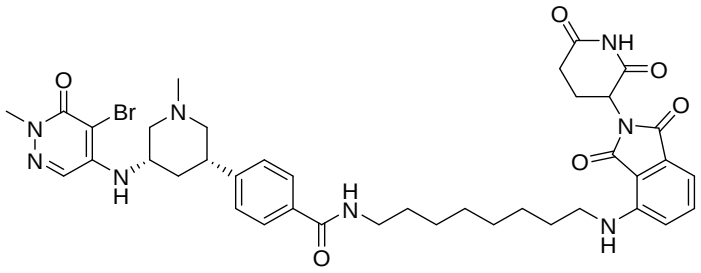
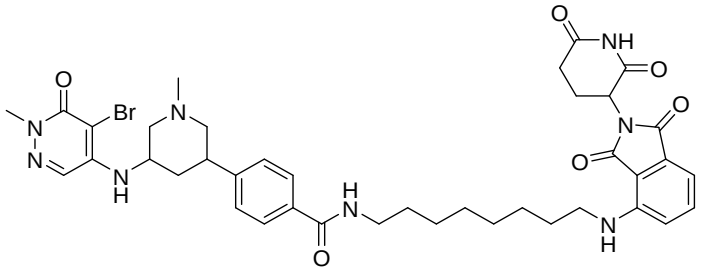
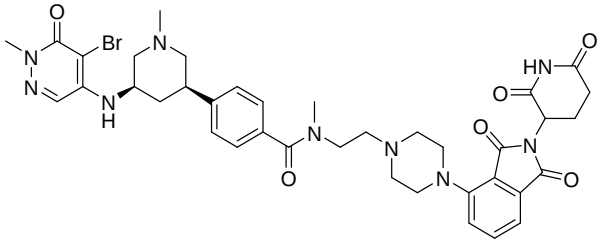
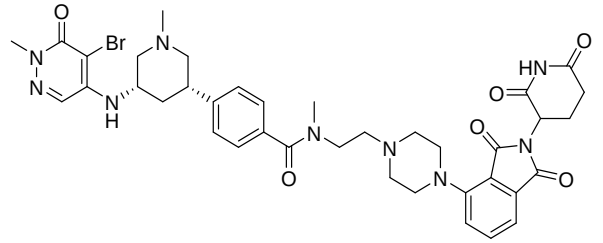
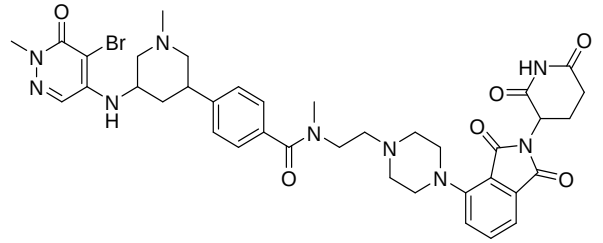
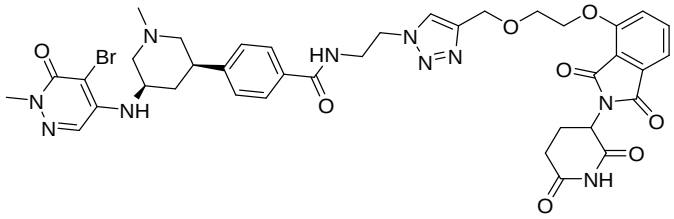
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	

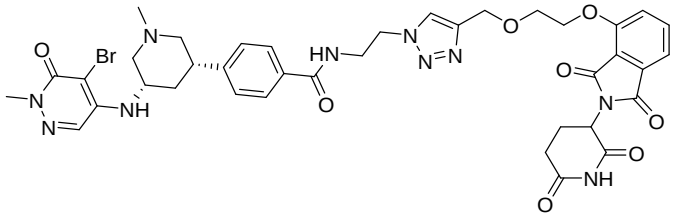
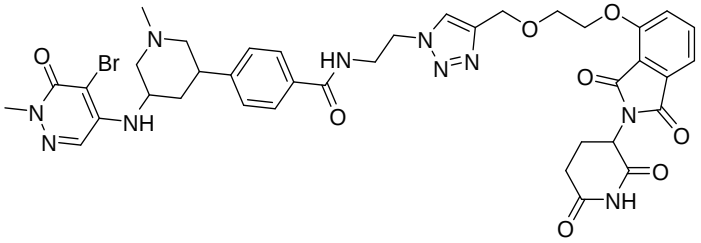
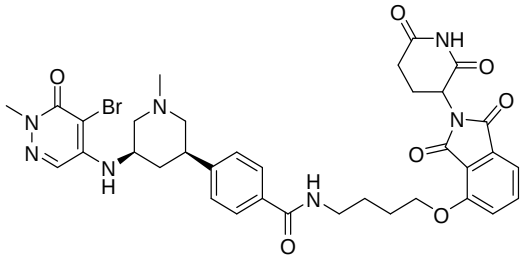
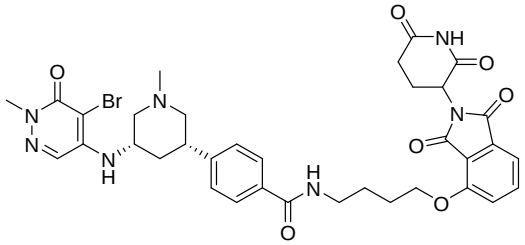
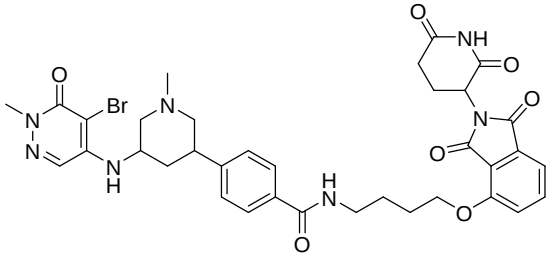
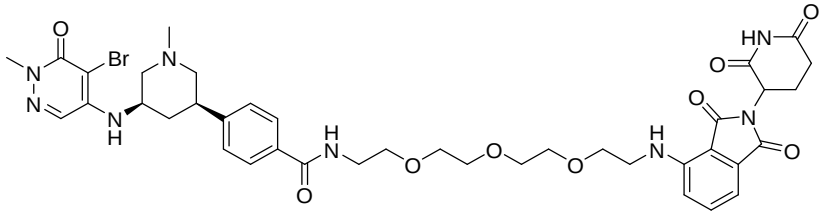
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	

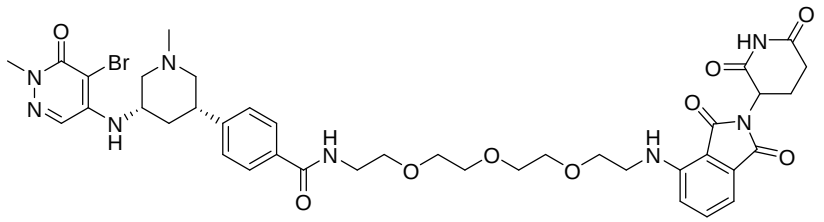
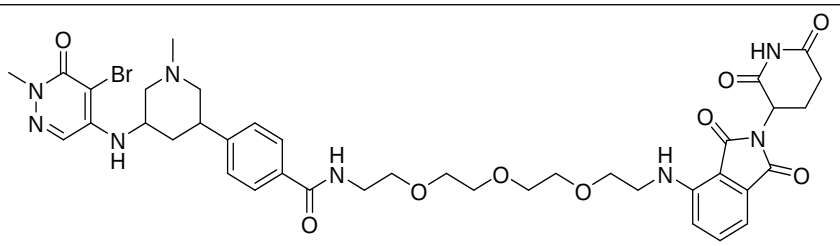
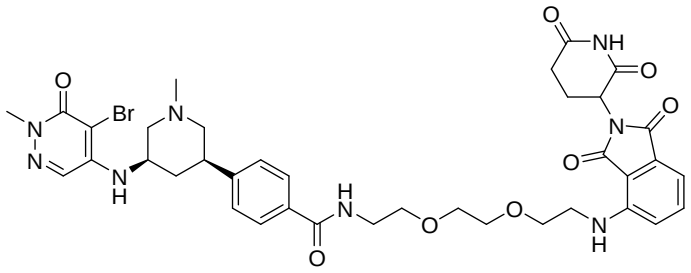
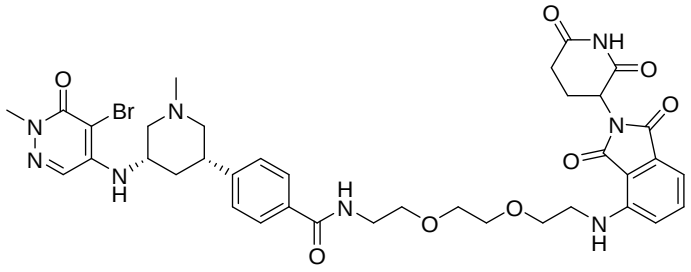
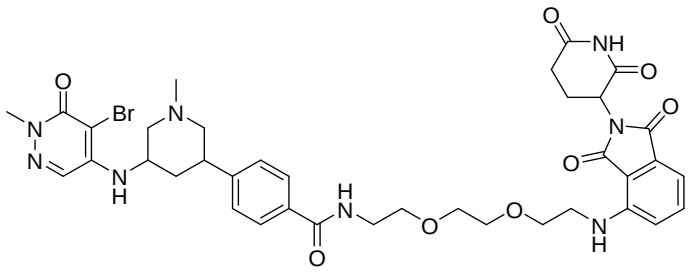
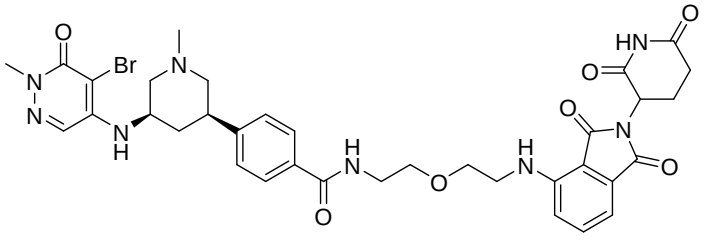
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

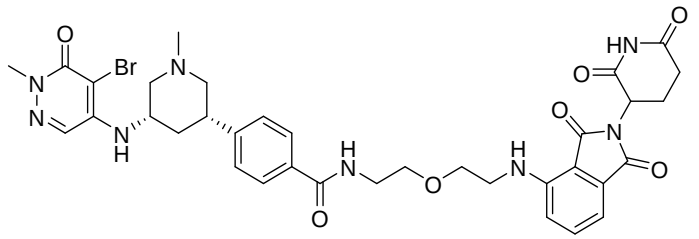
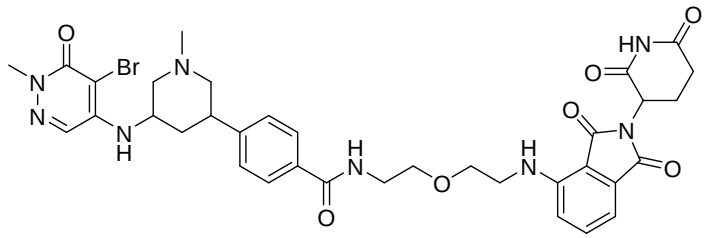
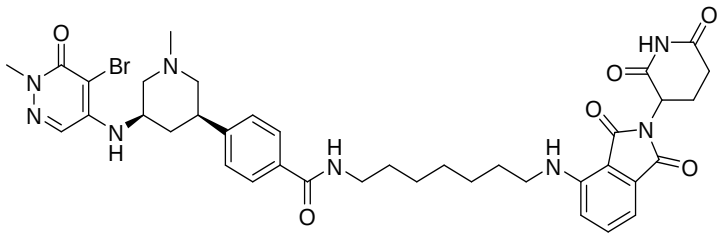
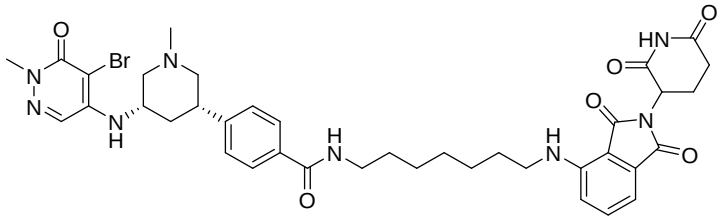
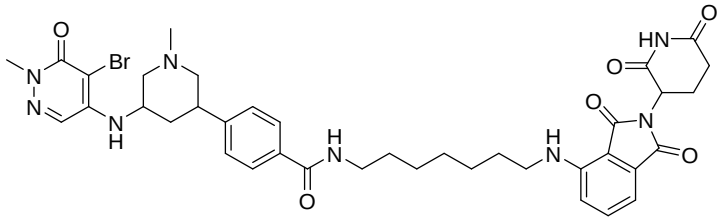
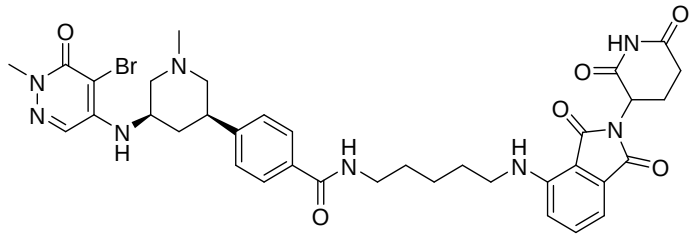
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

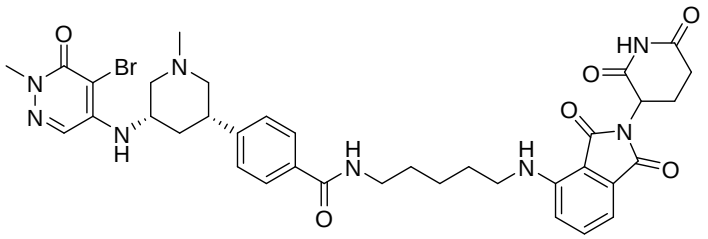
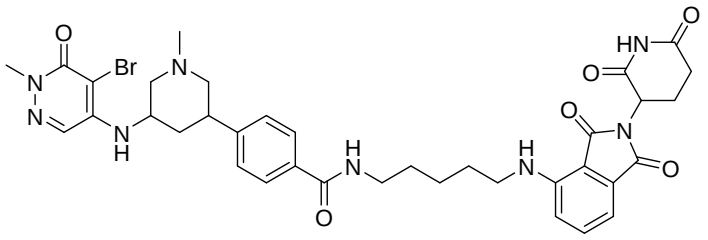
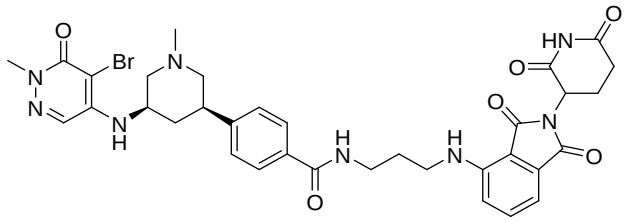
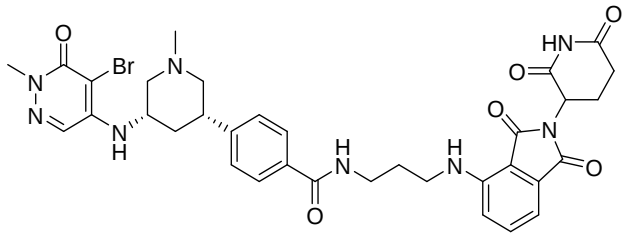
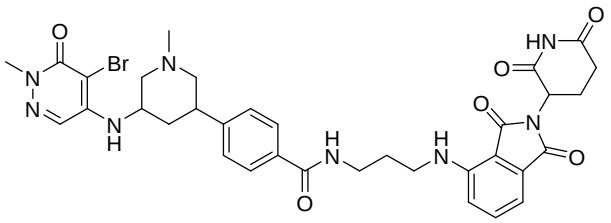
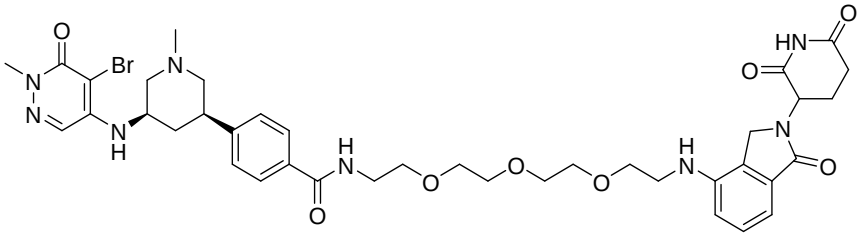
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

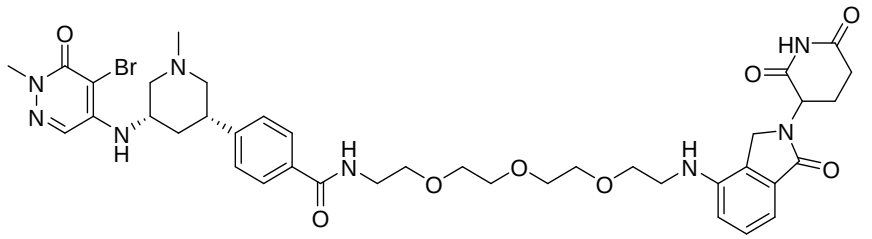
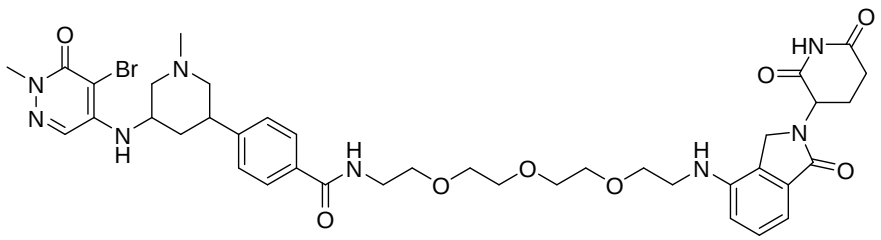
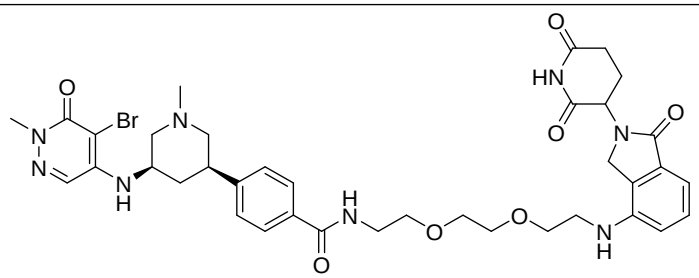
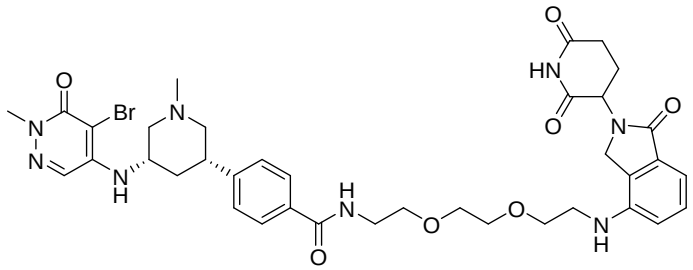
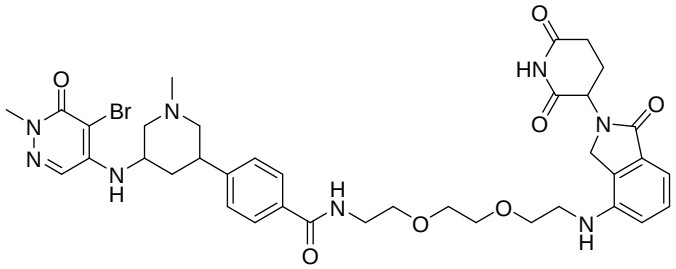
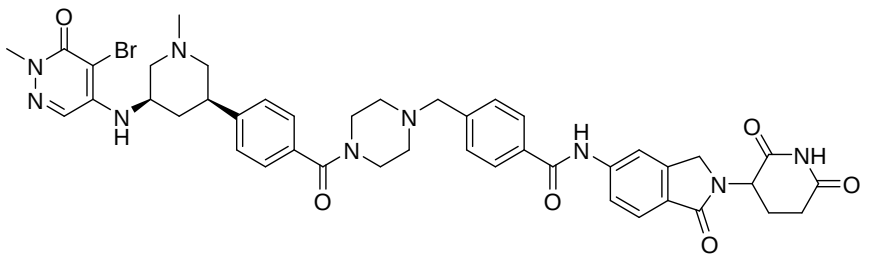
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

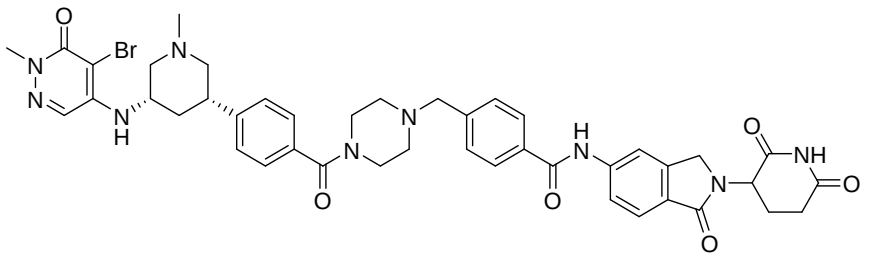
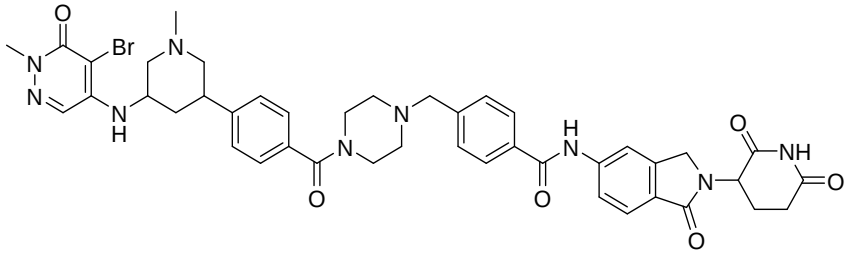
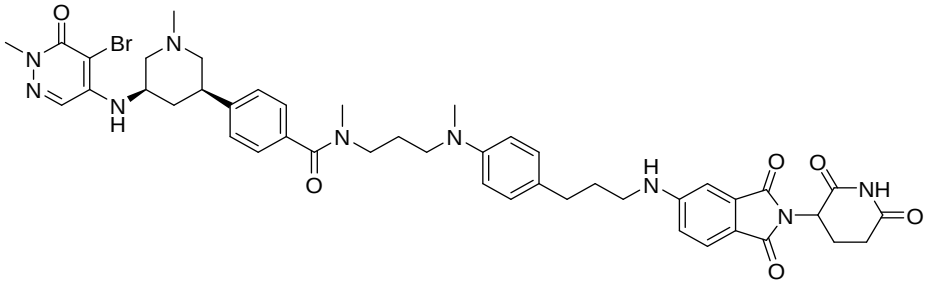
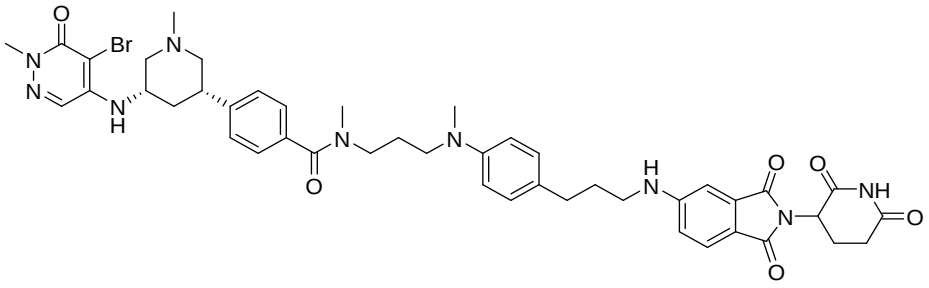
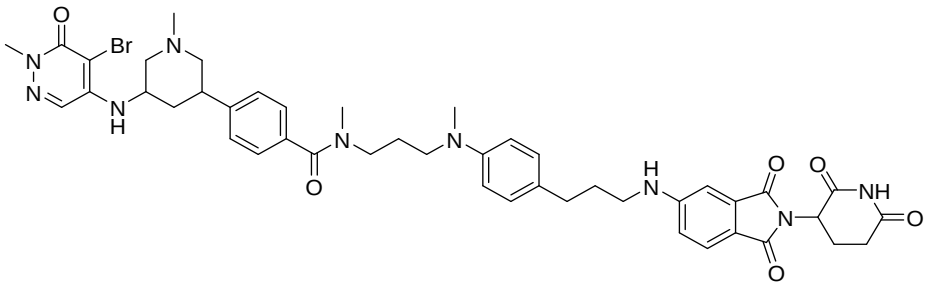
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

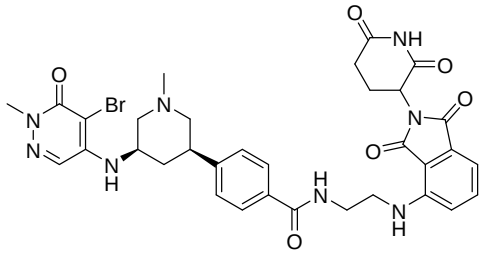
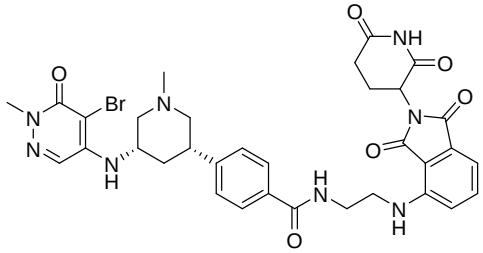
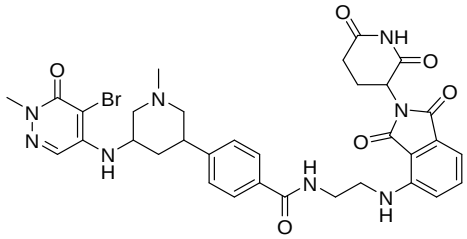
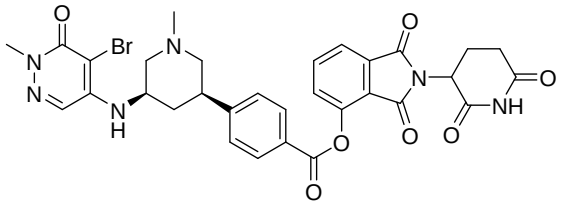
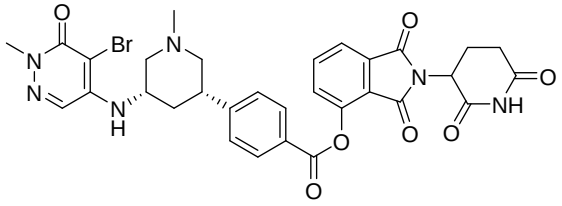
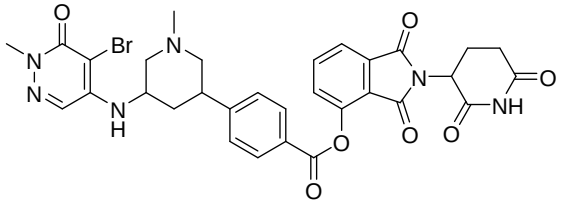
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

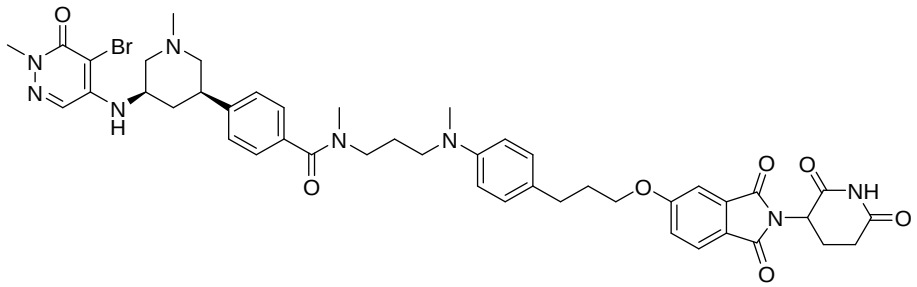
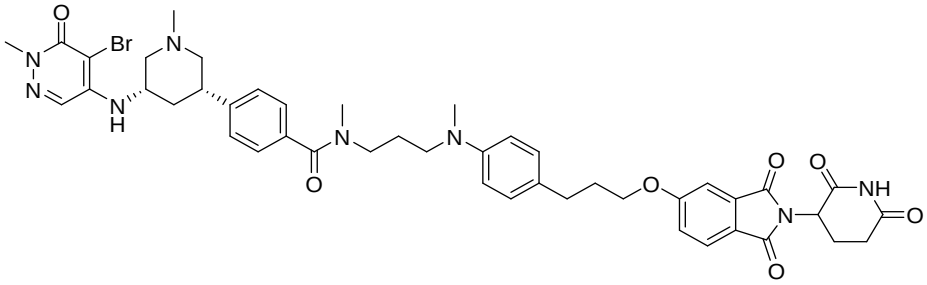
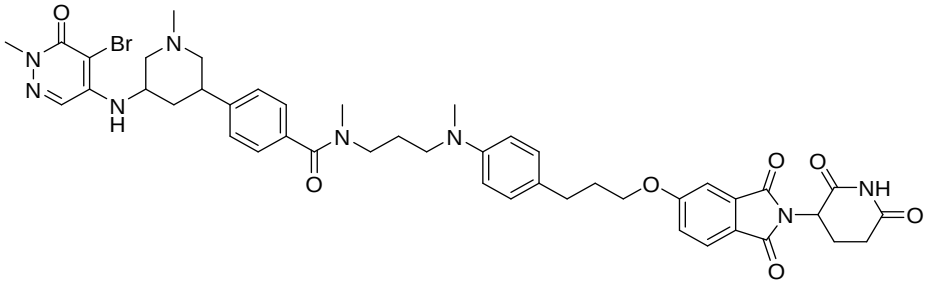
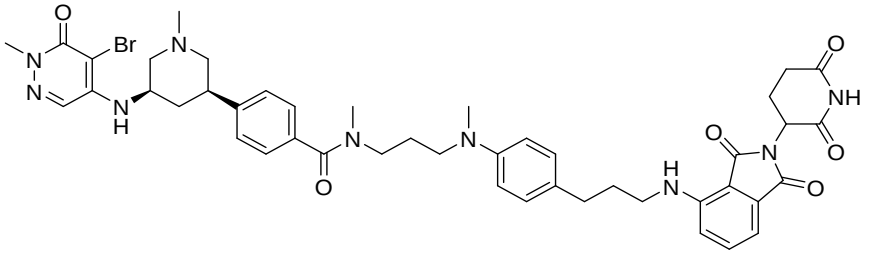
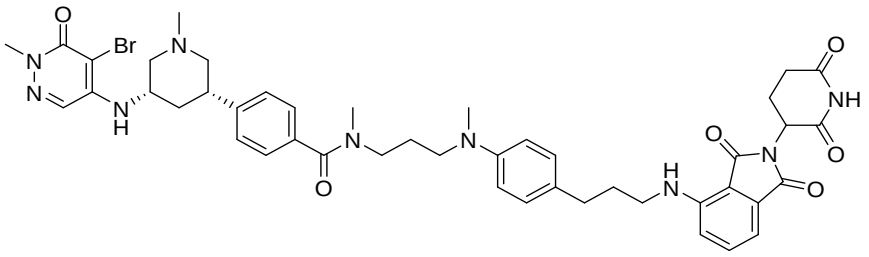
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

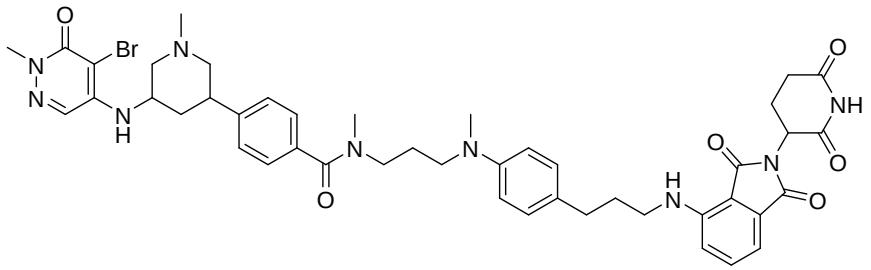
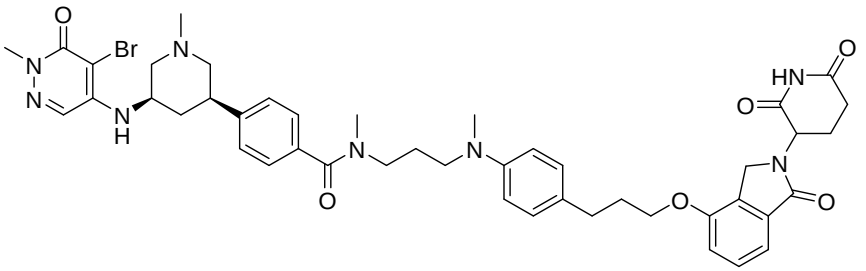
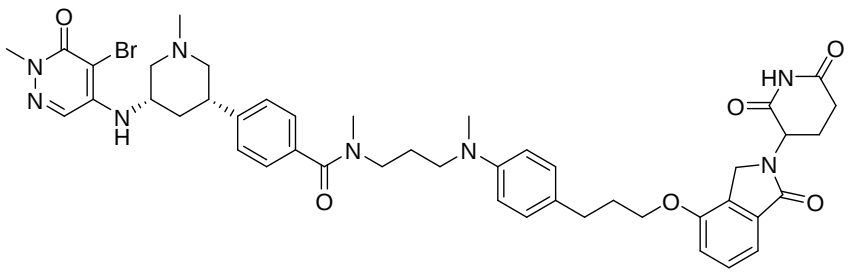
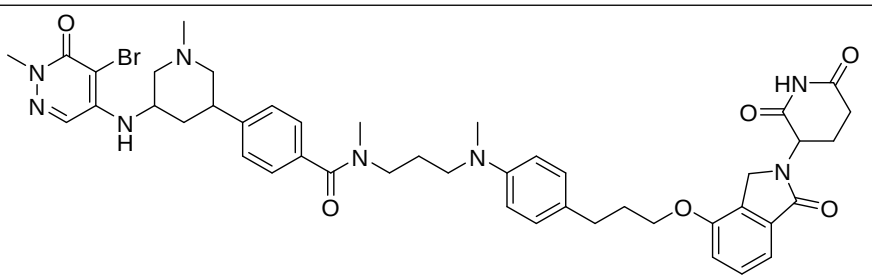
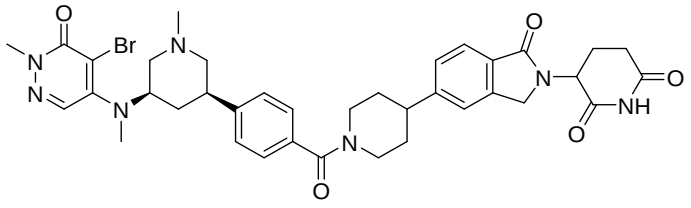
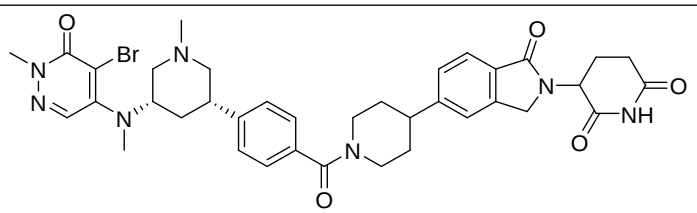
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

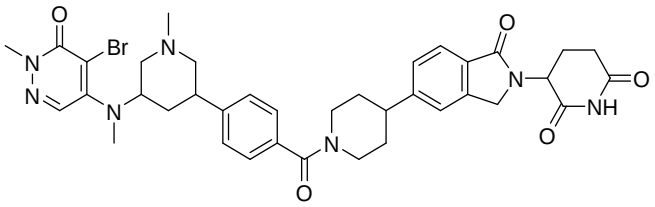
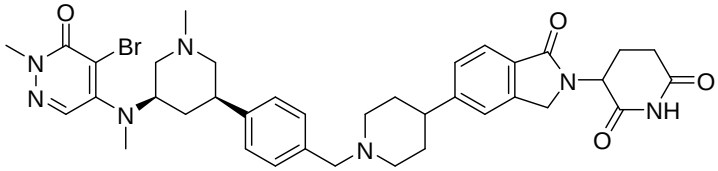
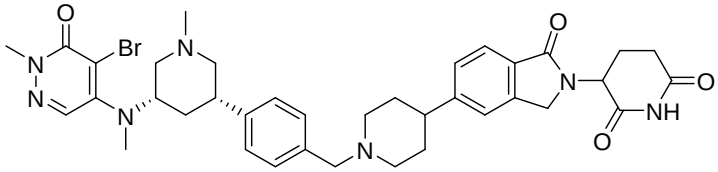
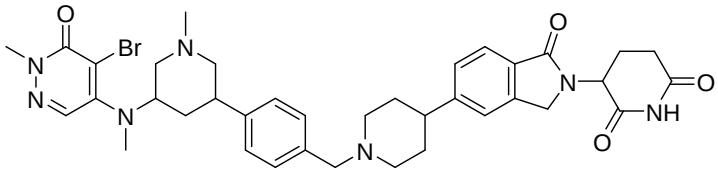
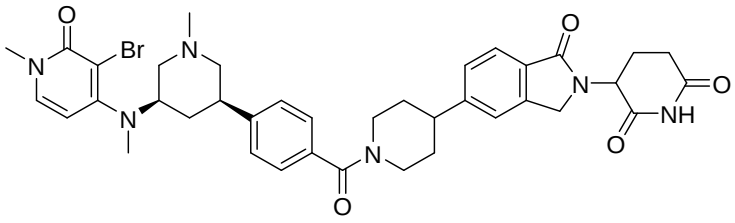
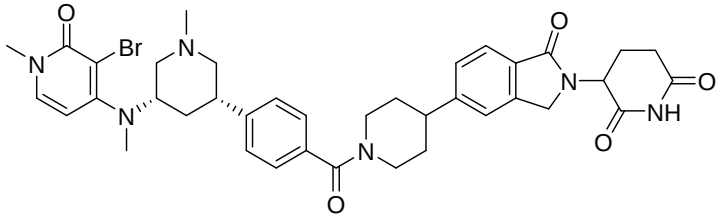
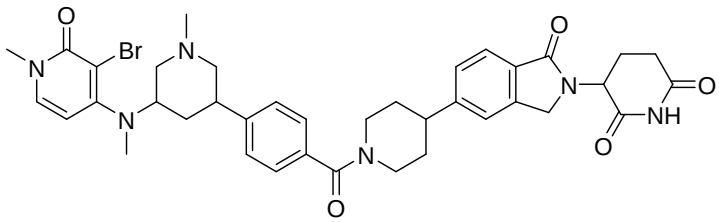
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
2-15	

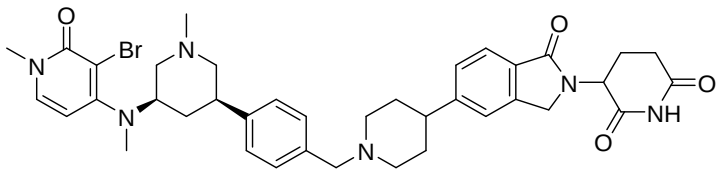
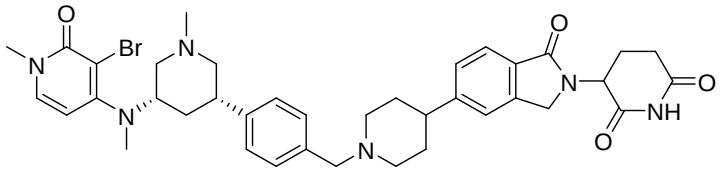
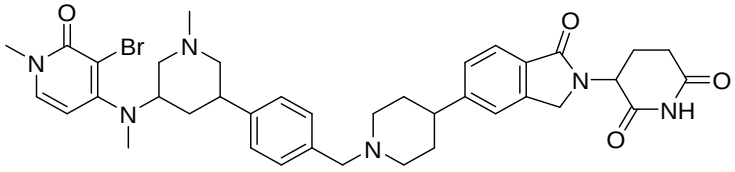
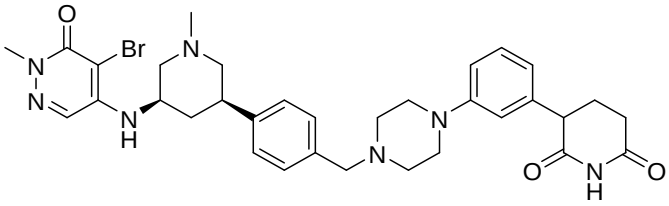
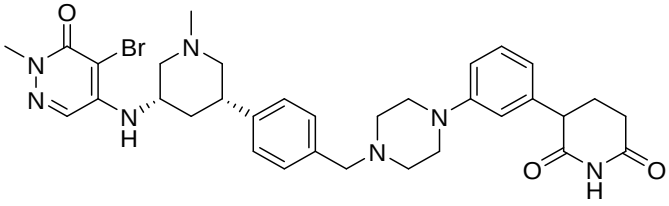
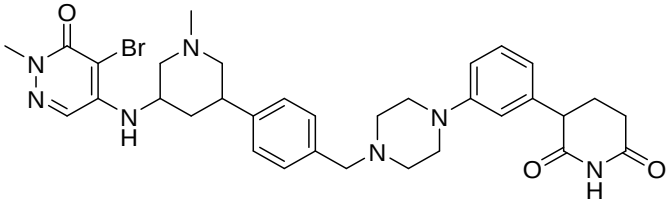
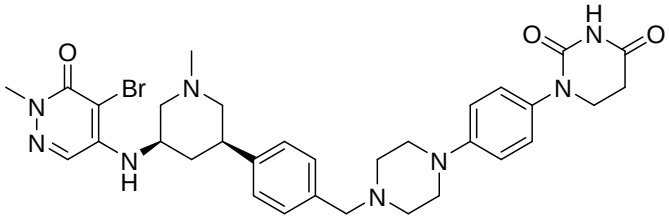
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	

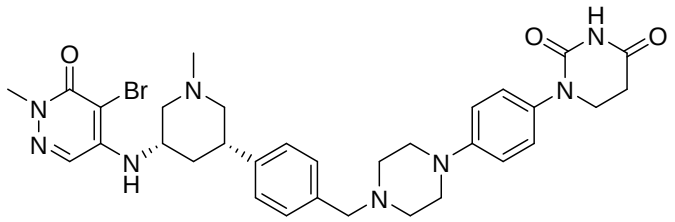
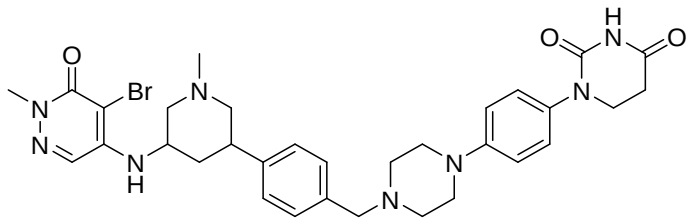
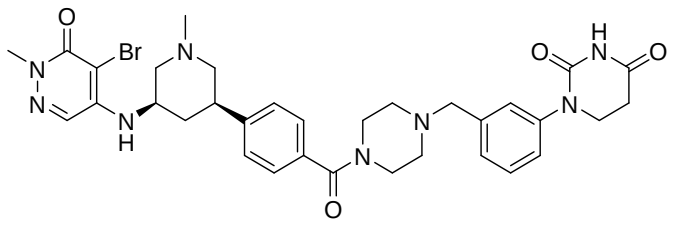
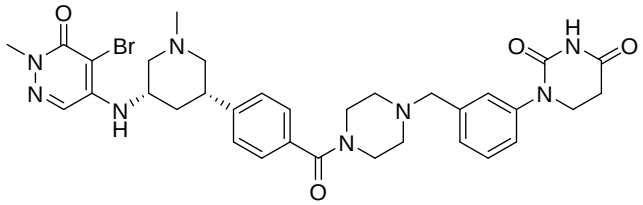
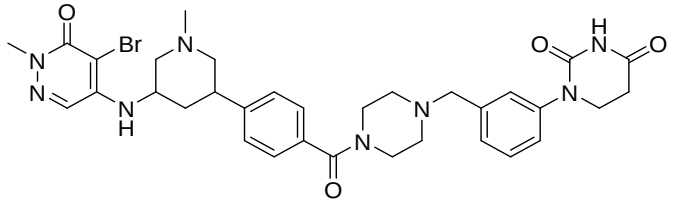
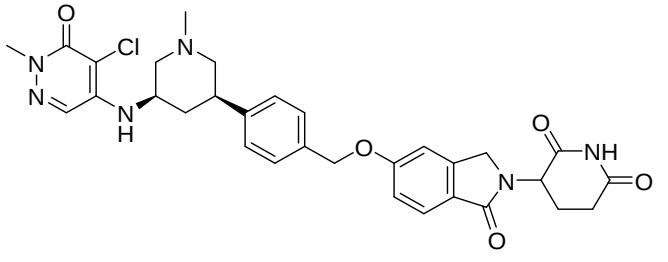
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

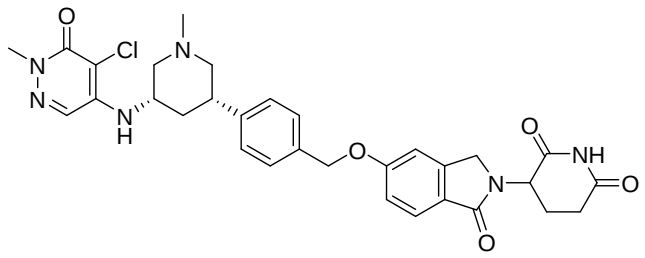
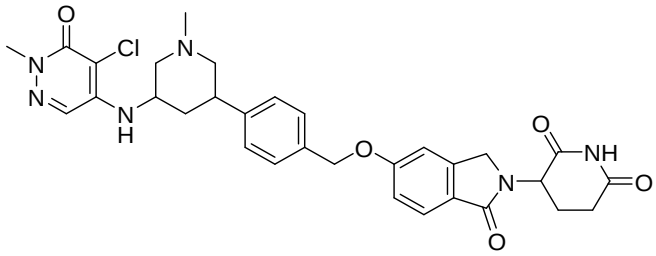
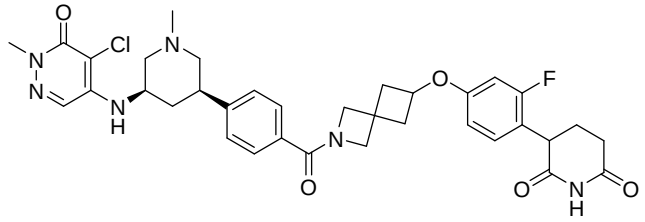
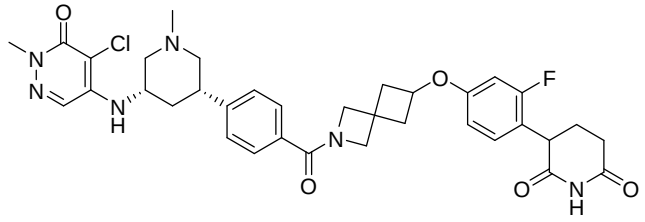
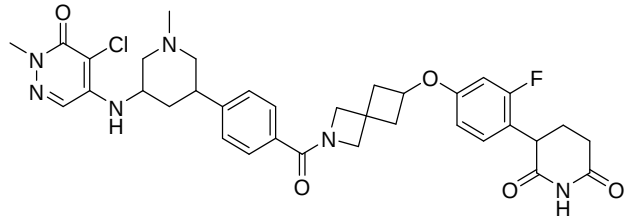
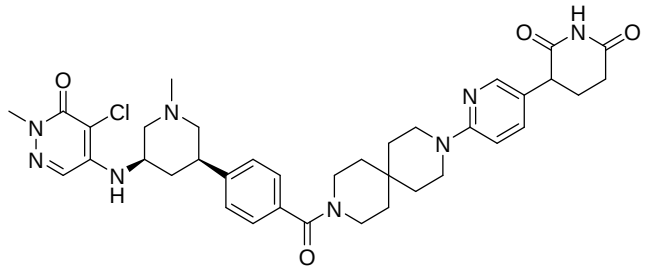
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	

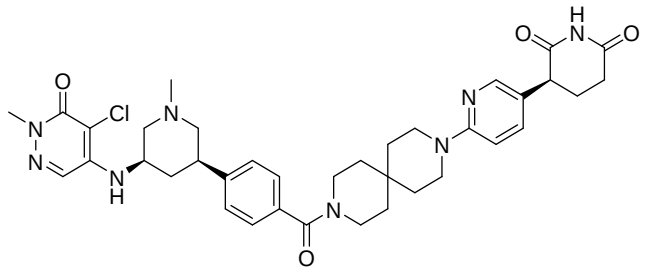
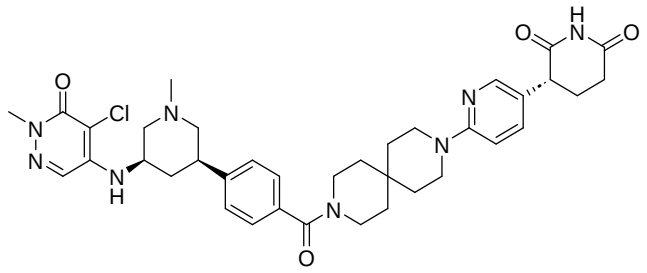
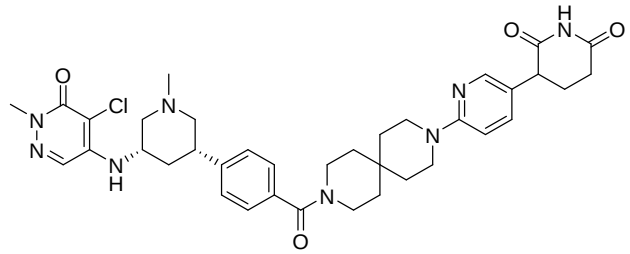
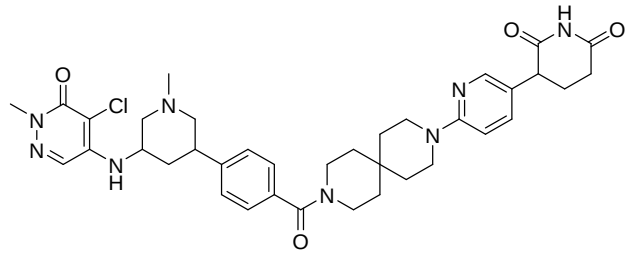
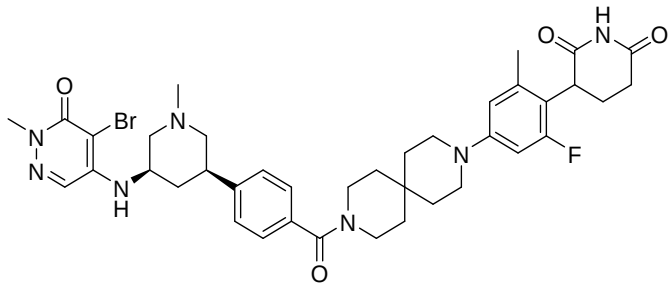
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

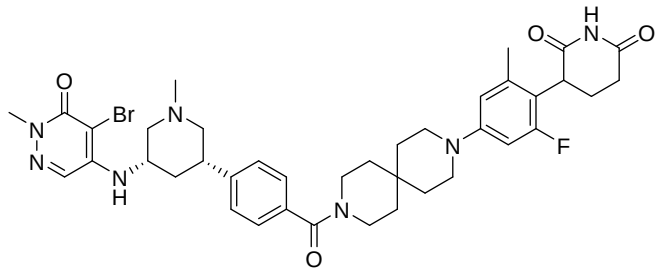
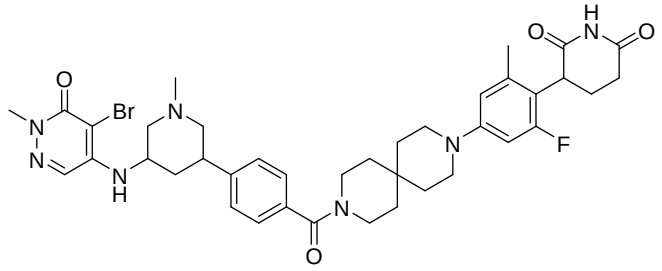
Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	
	

Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	
	

Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
	
	

Núm. de compuesto	Estructura
	
	
2-44	
	
	
2-52	

Núm. de compuesto	Estructura
	
	
	
	
2-69	

Núm. de compuesto	Estructura
	
	

En algunas modalidades, la presente divulgación abarca el reconocimiento de que los compuestos proporcionados muestran ciertas características deseables, por ejemplo, en comparación con otros compuestos conocidos (como GSK983, GSK699 y/o GSK702, descritos en Bassi, Z.I., et al. ACS Chem. Biol., 2018, 13, 2862-67). Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos proporcionados son más potentes que ciertos compuestos conocidos en uno o más ensayos descritos en este documento, por ejemplo, el ensayo Western Blot del Ejemplo B1. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son más solubles que ciertos compuestos conocidos, según se mide, por ejemplo, mediante ensayos de solubilidad cinética y/o termodinámica. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados tienen una estabilidad metabólica mejorada que ciertos compuestos conocidos, medida, por ejemplo, mediante el aclaramiento intrínseco utilizando un ensayo de estabilidad microsomal hepática *in vitro* y/o un análisis farmacocinético *in vivo*. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados tienen una permeabilidad mejorada, medida, por ejemplo, mediante ensayos de permeabilidad en MDCK y/o Caco2. Sin querer limitarse a la teoría, se apreciará que los compuestos proporcionados que muestran un equilibrio adecuado de dos o más de estas propiedades pueden ser particularmente adecuados para el desarrollo como fármaco, como lo evidencian, en algunas modalidades, las propiedades farmacocinéticas, tales como ABC, $T_{1/2}$, MRT o CL.

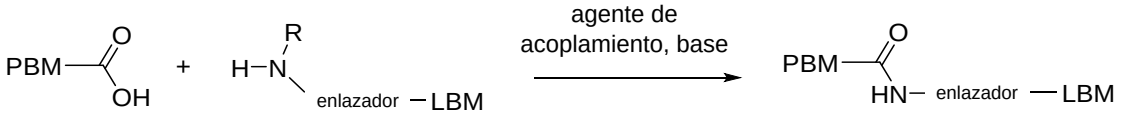
En algunas modalidades, la presente divulgación abarca el reconocimiento de que los compuestos proporcionados son capaces de degradar KAT2A, KAT2B o ambos KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, se apreciará que los compuestos capaces de degradar tanto KAT2A como KAT2B brindan beneficios sobre los compuestos que solo degradan uno de KAT2A o KAT2B. En otras modalidades, pueden ser deseables compuestos que degraden selectivamente KAT2A con respecto a KAT2B. En otras modalidades, pueden ser deseables compuestos que degraden selectivamente KAT2B con respecto a KAT2A.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se proporcionan y/o utilizan en forma de sal (por ejemplo, una forma de sal farmacéuticamente aceptable). Se entiende que la referencia a un compuesto proporcionado en este documento incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. Se conocen en la técnica formas de sal farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977).

Se apreciará que a lo largo de la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de Fórmula I pretende incluir también las Fórmulas II, IIA, IIA-1, IIA-2, IIA-3, IIA-4, IIA-5, IIA-6, III, IIIA, IIIB, IIIB-1, IIIB-2, IIIC, IIID, IV, IVA, IVA-1, V, VA, VA-1, VB, VB-1, VI, VIA, VIA-1, VII, VIIA, VIII, VIIIA, IX, IXA, IXB, IXC, IXD, X, XA, XA-1, XA-2, XB, XI, XIA, XII, XIIA, XIIB, XIIB-1, XIII, XIIIA, XIV y XV, y especies compuestas de dichas fórmulas divulgadas en el presente documento.

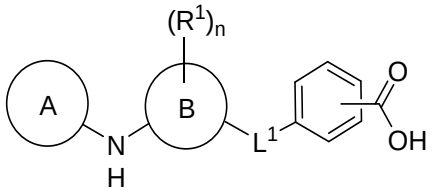
Elaboración

Los compuestos proporcionados generalmente pueden fabricarse mediante los procesos descritos en los esquemas y ejemplos siguientes. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados (por ejemplo, compuestos con un enlazador que comprende una amida) se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema:



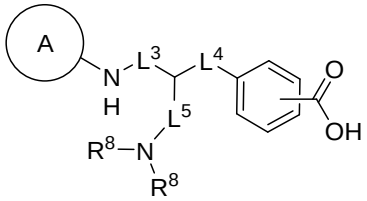
A.1 A.2 A

en donde PBM, enlazador, LBM y R son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto A se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario A.1 con el intermediario A.2 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilimidazol). En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



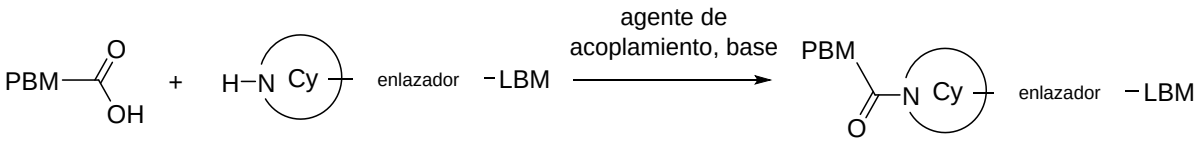
.

En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



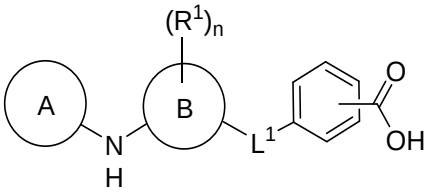
.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados (por ejemplo, compuestos con un enlazador que comprende una amida) se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema:



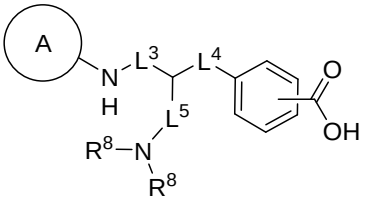
A.1 B.1 B

en donde PBM, enlazador, LBM y Cy son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto B se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario A.1 con el intermediario B.1 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilimidazol). En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



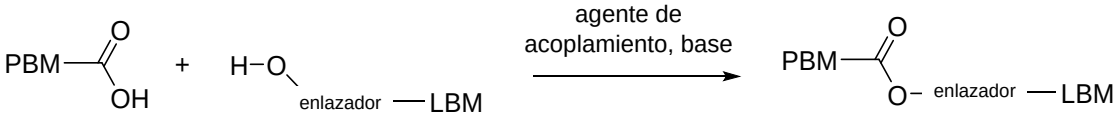
.

En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



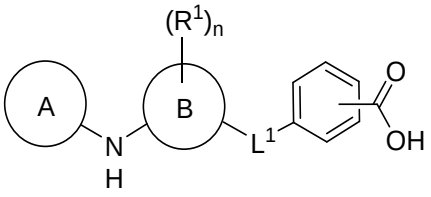
.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados (por ejemplo, compuestos con un enlazador que comprende una éster) se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema:



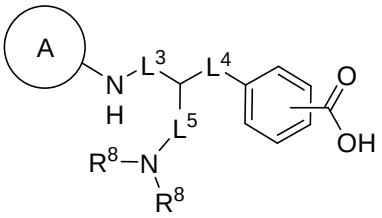
A.1 C.1 C

en donde PBM, enlazador y LBM son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto C se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario A.1 con el intermediario C.1 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, *N*,*N'*-diisopropilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina). En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



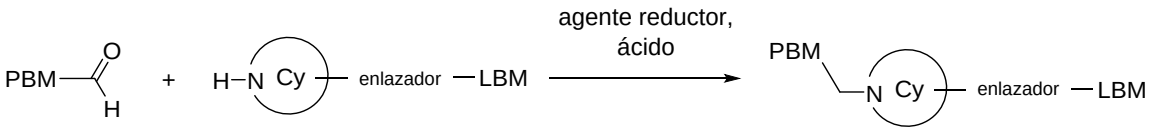
.

En algunas modalidades, el intermediario A.1 tiene la siguiente estructura:



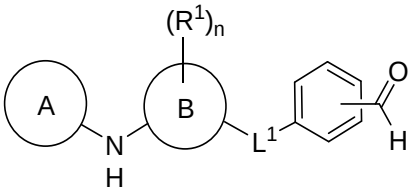
.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se preparan de acuerdo con el siguiente esquema:



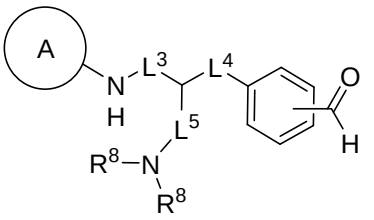
D.1 B.1 D

en donde PBM, enlazador, LBM y Cy son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto D se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario D.1 con el intermediario B.1 en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, $NaCNBH_3$), opcionalmente en presencia de un ácido adecuado (por ejemplo, AcOH). En algunas modalidades, el intermediario D.1 tiene la siguiente estructura:



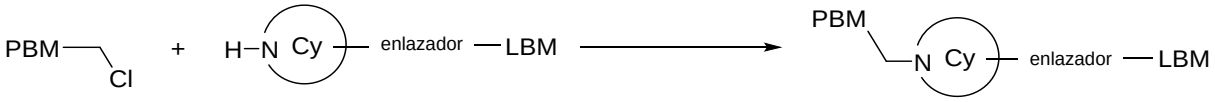
.

En algunas modalidades, el intermediario D.1 tiene la siguiente estructura:



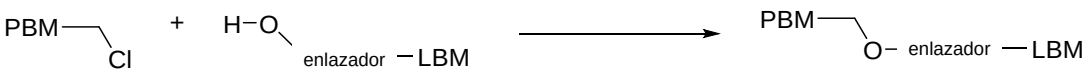
.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se preparan de acuerdo con uno de los siguientes esquemas:



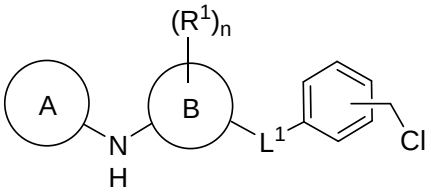
E.1 B.1 D

o



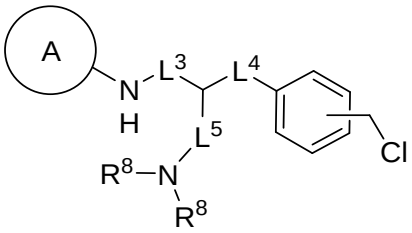
E.1 C.1 E

en donde PBM, enlazador, LBM y Cy son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto D se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario E.1 con el intermediario B.1, opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, Cs_2CO_3). En algunas modalidades, el compuesto E se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario E.1 con el intermediario C.1, opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, Cs_2CO_3). En algunas modalidades, el intermediario E.1 tiene la siguiente estructura:



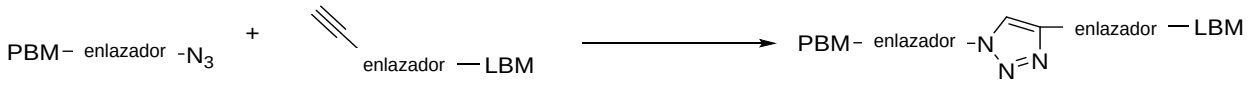
.

En algunas modalidades, el intermediario E.1 tiene la siguiente estructura:



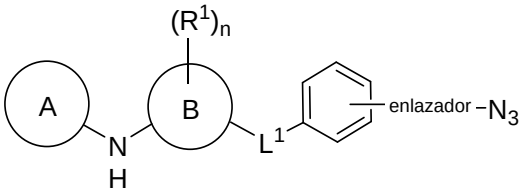
.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados (por ejemplo, compuestos con un enlazador que comprende un anillo de triazol) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema:



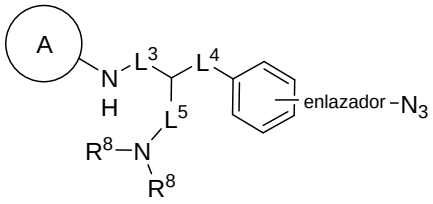
F.1 F.2 F

en donde PBM, enlazador y LBM son como se definen en las Fórmulas aquí contenidas. Por consiguiente, en algunas modalidades, el compuesto F se prepara mediante un proceso que comprende poner en contacto el intermediario F.1 con el intermediario F.2, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, un catalizador de cobre). En algunas modalidades, el intermediario F.1 tiene la siguiente estructura:



.

En algunas modalidades, el intermediario F.1 tiene la siguiente estructura:



.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de alta pureza. En algunas modalidades, la pureza de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, o 95 %. En algunas modalidades, la pureza de un compuesto es igual o superior a alrededor del 80 %. En algunas modalidades, la pureza de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %. En algunas modalidades, la pureza de un compuesto es igual o superior a alrededor del 90 %. En algunas modalidades, la pureza de un compuesto es igual o superior a alrededor del 95 %. En algunas modalidades, un porcentaje es % en peso. En algunas modalidades, un porcentaje es el % de área pico, por ejemplo, a partir de una tecnología de separación (por ejemplo, HPLC, UPLC o GC) que puede separar un compuesto de las impurezas utilizando una tecnología de detección adecuada (por ejemplo, UV a una o más longitudes (por ejemplo, 220 nm o 254 nm), MS o MS^n). En algunas modalidades, la pureza se evalúa utilizando RMN cuantitativa (qRMN). En algunas modalidades, la tecnología qRMN utiliza un patrón interno. En algunas modalidades, un patrón interno tiene una pureza adecuada, por ejemplo, al menos alrededor del 99 %, 99.5 %, 99.6 %, 99.7 %, 99.8 %, 99.9 %, 99.99 %, etc. (porcentaje en peso y/o porcentaje molar). En algunas modalidades, una composición de un compuesto (por ejemplo, una preparación de sustancia farmacológica de un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto) cuando se evalúa utilizando una tecnología LC tiene una pureza del área del pico de alrededor o al menos alrededor del 95 %, por ejemplo, cuando se utiliza la detección UV a una longitud de onda adecuada (por ejemplo, 220 nm o 254 nm). De forma alternativa o de manera adicional, en algunas modalidades, una composición de un compuesto (por ejemplo, una preparación de sustancia farmacológica de un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto) cuando se evalúa utilizando una tecnología qRMN tiene una pureza (por ejemplo, % en peso) de alrededor o al menos alrededor del 95 %, y/o alrededor o no más de alrededor del 105 %.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de alta pureza estereoquímica. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, o 95 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 80 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 90 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 95 %. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica es el porcentaje del área del pico de un estereoisómero sobre el área total de los picos de todos los estereoisómeros, por ejemplo, cuando se detecta utilizando UV (por ejemplo, a una longitud de onda determinada, tal como 220 nm o 254 nm). En algunas modalidades, la pureza estereoquímica de un estereoisómero se evalúa mediante RMN. En algunas modalidades, la

pureza estereoquímica se lleva a cabo en una muestra que tiene una pureza elevada (por ejemplo, según se evalúa utilizando tecnologías descritas en el presente documento (por ejemplo, en algunas modalidades, LC-UV y/o qRMN).

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de alta pureza enantiomérica. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, o 95 %. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 80 %. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 90 %. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 95 %.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de alta pureza diaestereomérica. En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, o 95 %. En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 80 %. En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 85 %. En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 90 %. En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un compuesto es igual o superior a alrededor del 95 %.

Se pueden preparar compuestos y composiciones estereoquímicamente puros, por ejemplo, enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros, utilizando diversas tecnologías de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas modalidades, pueden prepararse mediante separación, incluida la separación quiral; en algunas modalidades, pueden prepararse mediante síntesis estereoselectiva. En algunas modalidades, la pureza enantiomérica es el porcentaje del área del pico de un enantiómero sobre el área total de los picos de ambos enantiómeros, por ejemplo, cuando se detecta utilizando UV (por ejemplo, a una longitud de onda determinada, tal como 220 nm, 254 nm, etc.). En algunas modalidades, la pureza enantiomérica de un enantiómero se evalúa mediante RMN (por ejemplo, en un disolvente quiral, en presencia de un agente quiral que interactúa con un enantiómero). En algunas modalidades, la pureza enantiomérica se lleva a cabo en una muestra que tiene una pureza elevada (por ejemplo, según se evalúa utilizando tecnologías descritas en el presente documento (por ejemplo, en algunas modalidades, LC-UV y/o qRMN). En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica es el porcentaje del área del pico de un diaestereómero sobre el área total de los picos de todos los diaestereómeros, por ejemplo, cuando se detecta utilizando UV (por ejemplo, a una longitud de onda determinada, tal como 220 nm o 254 nm). En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica de un diaestereómero se evalúa mediante RMN (por ejemplo, en un disolvente quiral, en presencia de un agente quiral que interactúa con un diaestereómero). En algunas modalidades, la pureza diaestereomérica se lleva a cabo en una muestra que tiene una pureza elevada (por ejemplo, según se evalúa utilizando tecnologías descritas en el presente documento (por ejemplo, en algunas modalidades, LC-UV y/o qRMN).

Composiciones

La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden o suministran un

compuesto como se proporciona en este documento. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en este documento con uno o más otros componentes. Como se usa en la presente, el término “composición farmacéutica” se refiere a una composición en la que un agente activo se formula junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el agente activo está presente en una cantidad de dosis unitaria apropiada para la administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas modalidades, una composición farmacéutica puede estar especialmente formulada para su administración en una forma particular (por ejemplo, en forma sólida o líquida) y/o puede estar específicamente adaptada para, por ejemplo: la administración oral (por ejemplo, como un drenche [soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas], comprimido, cápsula, bolo, polvo, gránulo, pasta, etc., que puede formularse específicamente, por ejemplo, para la absorción bucal, sublingual o sistémica); administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural, como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación prolongada, etc.); aplicación tópica (por ejemplo, en forma de crema, pomada, parche o rocío aplicado, por ejemplo, en la piel, los pulmones o la cavidad bucal); administración intravaginal o intrarrectal (por ejemplo, en forma de pesario, supositorio, crema o espuma); administración ocular; administración nasal o pulmonar, etc.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona composiciones que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el compuesto está en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sales de tales compuestos que son apropiadas para uso en contextos farmacéuticos, es decir, aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales menores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponde con una relación razonable de riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable incluye sales de adición de ácido y no tóxicas, que son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica como el intercambio iónico.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato,

tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. En algunas modalidades, una sal es una sal de citrato. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado comprende uno o más grupos ácidos, por ejemplo, un oligonucleótido, y una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de metal alcalino, alcalinotérreo o amonio (por ejemplo, una sal de amonio de $N(R)_3$, en donde cada R se define y describe de forma independiente en la presente divulgación). Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de calcio. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado comprende más de un grupo ácido, por ejemplo, un oligonucleótido puede comprender dos o más grupos ácidos (por ejemplo, en enlaces fosfato naturales y/o enlaces internucleotídicos modificados). En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable, o generalmente una sal, de dicho compuesto comprende dos o más cationes, que pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en la presente, el término vehículo "farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, o material de encapsulación disolvente, involucrado en llevar o transportar el compuesto desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico;

agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de pH; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En algunas modalidades, un vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución amortiguadora. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende una solución amortiguadora. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende los componentes sólidos de una solución amortiguadora. En algunas modalidades, una composición farmacéutica se reconstituye mediante la adición de un disolvente, por

ejemplo, agua. En algunas modalidades, un vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución amortiguadora ácida. En algunas modalidades, su pH es aproximadamente 2 a 6.5, 2 a 6, 3 a 6, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 o 6.5. En algunas modalidades, un vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución amortiguadora de citrato, por ejemplo, con un pH de aproximadamente 3.5. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado puede formularse sin utilizar compuestos tal como ciclodextrinas (por ejemplo, HPBCD) para mejorar la solubilidad aparente y/o la tasa de disolución.

En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas comprenden y/o suministran un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las fórmulas I, II, IIA, IIA-1, IIA-2, IIA-3, IIA-4, IIA-5, IIA-6, II-1, III, IIIA, IIIB, IIIB-1, IIIB-2, IIIC, IIID, III-1, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIM, IV, IVA, IVA-1, IV-1, IVD, V, VA, VA-1, VB, VB-1, V-1, VC, VD, VE, VI, VIA, VIA-1, VI-1, VIB, VII, VIIA, VII-1, VIIB, VIII, VIIIA, VIII-1, VIIIB, IX, IX-1, IXA, IXB, IXC, IXD, X, XA, XA-1, XA-2, XB, X-1, X-2, X-3, XA', XA-1', XA-2', XI, XIA, CI-1, XIB, XII, XIIA, XIIB, XIIB-1, XII-1, XIIA', XIIB', XIIV-1', XIII, XIIIA, XIII-1, XIIIB, XIV, XIV-1, XV, y XV-1).

En algunas modalidades, una composición proporcionada es una composición farmacéutica que comprende y/o administra un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las fórmulas I, II, IIA, IIA-1, IIA-2, IIA-3, IIA-4, IIA-5, IIA-6, II-1, III, IIIA, IIIB, IIIB-1, IIIB-2, IIIC, IIID, III-1, IIIE, IIIF, IIIG, IIIH, IIIJ, IIIK, IIIL, IIIM, IIIM, IV, IVA, IVA-1, IV-1, IVD, V, VA, VA-1, VB, VB-1, V-1, VC, VD, VE, VI, VIA, VIA-1, VI-1, VIB, VII, VIIA, VII-1, VIIB, VIII, VIIIA, VIII-1, VIIIB, IX, IX-1, IXA, IXB, IXC, IXD, X, XA, XA-1, XA-2, XB, X-1, X-2, X-3, XA', XA-1', XA-2', XI, XIA, CI-1, XIB, XII, XIIA, XIIB, XIIB-1, XII-1, XIIA', XIIB', XIIV-1', XIII, XIIIA, XIII-1, XIIIB, XIV, XIV-1, XV, y XV-1) y comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica, comprende un compuesto y uno o más de sus estereoisómeros. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica del compuesto (% entre el compuesto y todos sus estereoisómeros) es alrededor o al menos alrededor 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 95 %. En algunas modalidades, es alrededor del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % con respecto a un centro quiral específico (por ejemplo, un átomo de carbono quiral del anillo E en el que el anillo E está unido al anillo C). En algunas modalidades, es alrededor del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % con respecto a un centro quiral específico y es independientemente alrededor o al menos alrededor del 90 % o 95 % con respecto a cada uno de los otros centros quirales. En algunas modalidades, la pureza estereoquímica es de alrededor 10 % a 80 %, 20 % a 80 %, 30 % a 70 %, 40 % a 70 %, 40 % a 60 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 %. En algunas modalidades, es de aproximadamente o al menos alrededor del 85 %. En algunas modalidades, es de aproximadamente o al menos alrededor del 90 %. En algunas modalidades, es de aproximadamente o al menos alrededor del 95 %.

Las composiciones farmacéuticas generalmente contienen un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) en una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico deseado mientras se evitan o minimizan los efectos secundarios adversos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto descrito en este documento y

uno o más rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y/o antiestáticos, etc. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden presentarse en una variedad de formas, incluidas formas de dosificación orales, cremas tópicas, parches tópicos, formas de iontoforesis, supositorios, aerosoles nasales y/o inhaladores, gotas para los ojos, formas de inyección intraocular, formas de depósito, así como soluciones inyectables e infusibles.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas se pueden preparar con cualquier tecnología disponible apropiada.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se formulan en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión “forma de dosificación unitaria” como se utiliza en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) para administración a un sujeto. Normalmente, cada una de estas unidades contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas modalidades, una forma de dosificación unitaria contiene una dosis única completa del agente. En algunas modalidades, se administra más de una forma de dosificación unitaria para lograr una dosis única total. En algunas modalidades, se requiere, o se espera que sea necesaria, la administración de múltiples formas de dosificación unitarias para lograr un efecto previsto. Una forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica líquida que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, una composición farmacéutica sólida (por ejemplo, una tableta, una cápsula o similar) que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, una formulación de liberación sostenida que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, o un dispositivo de administración de medicamentos que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, etc.

Las composiciones proporcionadas pueden administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación (es decir, que incluye una dosis única o múltiples dosis separadas entre sí en el tiempo, administradas a través de una vía de administración particular) que es (por ejemplo, se ha demostrado que es) efectiva para tratar (por ejemplo, retrasar la aparición y/o disminuir la incidencia y/o intensidad de) una enfermedad o trastorno, por ejemplo como se describe en este documento.

La presente divulgación también proporciona métodos para preparar composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento. En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden (i) proporcionar un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) formular el compuesto con excipientes adecuados para dar una composición farmacéutica.

Usos

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona usos para los compuestos y composiciones descritos en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles en medicina (por ejemplo, como terapia). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles en la investigación como, por ejemplo, herramientas analíticas y/o compuestos de control en ensayos biológicos. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado o una sal del mismo se formula, utiliza, proporciona o administra

en una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Entre otras cosas, la presente divulgación abarca el reconocimiento y los polipéptidos KAT2, por ejemplo, KAT2A, que están asociados con diversos estados celulares desregulados de diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluido el cáncer. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías como blanco de dichos estados celulares y enfermedades, trastornos o afecciones asociados.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son útiles como degradadores y/o inhibidores de KAT2. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados promueven la degradación de KAT2A. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados promueven la degradación de KAT2B.

En algunas modalidades, un compuesto se une a KAT2A y a una ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, un compuesto se une a KAT2B y a una ubiquitina ligasa E3. En algunas modalidades, un compuesto se une a KAT2A, KAT2B y a una ubiquitina ligasa E3. Se pueden utilizar diversas tecnologías para evaluar la unión. En algunas modalidades, el K_D de un compuesto que se une a un blanco es alrededor o menos de aproximadamente 1 uM en un ensayo tal como la resonancia plasmónica superficial (SPR) o la calorimetría de titulación isotérmica (ITC).

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para degradar y/o inhibir KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B), que comprenden poner en contacto un compuesto proporcionado con KAT2. En algunas modalidades, el contacto ocurre en una célula. En algunas modalidades, el contacto ocurre en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para reducir el nivel de KAT2A en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir el nivel de KAT2B en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir el nivel de KAT2A y KAT2B en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para modular el estado epigenético de un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir la acetilación de histona en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la acetilación de H3K9 se reduce. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para inducir o promover la diferenciación celular en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir o bloquear la desdiferenciación en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir o bloquear la

transdiferenciación en un sistema, que comprenden administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, un sistema comprende o expresa KAT2A. En algunas modalidades, un sistema comprende o expresa KAT2B. En algunas modalidades, un sistema comprende o expresa KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, un sistema es o comprende una célula. En algunas modalidades, un sistema es o comprende una célula que expresa KAT2A y/o KAT2B. En algunas modalidades, una célula es una célula de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, una célula es una célula de cáncer. En algunas modalidades, una célula es una célula de leucemia mieloide aguda. En algunas modalidades, una célula es una célula de cáncer de pulmón de células pequeñas. En algunas modalidades, una célula es una célula de cáncer de próstata neuroendocrino. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un tejido. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un órgano. En algunas modalidades, un sistema es o comprende una muestra. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un organismo. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un sujeto. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un animal. En algunas modalidades, un sistema es o comprende un humano.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para modular un estado celular desregulado asociado con KAT2A y/o KAT2B, que comprende administrar o suministrar a la célula una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado. En algunas modalidades, un estado celular desregulado se asocia con una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, cáncer. En algunas modalidades, después de la modulación, el estado celular no está asociado, o lo está o menos, con una enfermedad, trastorno o afección. Por ejemplo, en algunas modalidades, un estado celular desregulado está asociado con o es un cáncer, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, un estado celular desregulado está asociado con o es leucemia mieloide aguda. En algunas modalidades, un estado celular desregulado está asociado con o es cáncer de pulmón de células pequeñas. En algunas modalidades, un estado celular desregulado está asociado con o es cáncer de próstata neuroendocrino. En algunas modalidades, un estado celular desregulado es o comprende un estado celular neuroendocrino desdiferenciado. En algunas modalidades, un estado celular desregulado es o comprende una diferenciación bloqueada o reducida. En algunas modalidades, el estado celular desregulado es o comprende la desdiferenciación. En algunas modalidades, el estado celular desregulado es o comprende la transdiferenciación. En algunas modalidades, un estado celular desregulado es o comprende un estado celular neuroendocrino desdiferenciado.

En algunas modalidades, una tecnología proporcionada induce o promueve la conversión de un estado celular desregulado en otro estado celular. En algunas modalidades, un estado celular desregulado está más asociado con una afección, enfermedad o trastorno, por ejemplo, un cáncer como se describe en el presente documento, que otro estado celular. En algunas modalidades, un estado celular desregulado es más proliferativo que otro estado celular. En algunas modalidades, un estado celular desregulado está menos diferenciado que otro estado celular. En algunas modalidades, otro estado celular es o comprende un estado celular epitelial más diferenciado. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una mayor diferenciación. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una mayor diferenciación

terminal. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una mayor diferenciación mieloide. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una mayor diferenciación monocítica. En algunas modalidades, otro estado celular comprende un nivel aumentado de un marcador asociado con un estado celular. En algunas modalidades, otro estado celular comprende un nivel aumentado de un marcador asociado con diferenciación.

En algunas modalidades, otro estado celular comprende un aumento del nivel de expresión de CD11b. En algunas modalidades, otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD14. En algunas modalidades, otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD15. En algunas modalidades, otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD86. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la capacidad de diferenciación, traducción y/o replicación. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la capacidad de diferenciación. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la traducción. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la replicación. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la capacidad de diferenciación, traducción y/o replicación de las firmas GSEA. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de las firmas GSEA de las células madre. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la traducción de las firmas GSEA. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una disminución de la replicación de las firmas GSEA. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación mieloide incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación mieloide de las firmas GSEA incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación monocítica incrementada.

En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación monocítica de las firmas GSEA incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación epitelial incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación epitelial de las firmas GSEA incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende un estado de células epiteliales. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una diferenciación neural incrementada. En algunas modalidades, otro estado celular comprende un estado de célula neural. En algunas modalidades, otro estado celular comprende una firmas GSEA neurales epiteliales incrementadas. En algunas modalidades, un método proporcionado aumenta la diferenciación mieloide. En algunas modalidades, un método proporcionado disminuye la capacidad de diferenciación. En algunas modalidades, un método proporcionado disminuye la traducción. En algunas modalidades, un método proporcionado disminuye la replicación.

En algunas modalidades, un método proporcionado disminuye las firmas GSEA de células madre, traducción y/o replicación. En algunas modalidades, un método aumenta la diferenciación epitelial. En algunas modalidades, un método aumenta las firmas GESA epiteliales. En algunas modalidades, un método aumenta la diferenciación neural. En algunas modalidades, un método aumenta las firmas GESA neural. En algunas modalidades, un método proporcionado aumenta la diferenciación mieloide. En algunas modalidades, un método proporcionado aumenta las firmas GSEA mieloides. En algunas modalidades, un

método proporcionado aumenta la diferenciación monocíticas. En algunas modalidades, un método proporcionado aumenta las firmas GSEA monocíticas. En algunas modalidades, un método aumenta el nivel de células $CD11b^+$. En algunas modalidades, un método aumenta el nivel de células $CD14^+$. En algunas modalidades, un método aumenta el nivel de células $CD15^+$. En algunas modalidades, un método aumenta el nivel de células $CD86^+$.

En algunas modalidades, un compuesto promueve la degradación de un blanco más que la del otro. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen selectividad para KAT2A sobre KAT2B. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen selectividad para KAT2B sobre KAT2A. En algunas modalidades, el DC_{50} para KAT2B, por ejemplo, cuando se evalúa en determinadas células como en el ejemplo B1, es alrededor o al menos alrededor 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces mayor que el DC_{50} para KAT2A. En algunas modalidades, el DC_{50} para KAT2A, por ejemplo, cuando se evalúa en determinadas células como en el ejemplo B1, es alrededor o al menos alrededor 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces mayor que el DC_{50} para KAT2B. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen una DC_{50} de aproximadamente 1 nM o inferior tanto para KAT2A como para KAT2B. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen una DC_{50} de aproximadamente 1 nM o inferior tanto para KAT2A como para KAT2B, y tienen selectividad por KAT2A frente a KAT2B. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen una DC_{50} de aproximadamente 1 nM o inferior tanto para KAT2A como para KAT2B, y tienen selectividad por KAT2B frente a KAT2A. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen una DC_{50} de aproximadamente 1 nM o inferior para KAT2A, pero una DC_{50} superior a aproximadamente 1 nM para KAT2B. En algunas modalidades, ciertos compuestos tienen una DC_{50} de aproximadamente 1 nM o inferior para KAT2B, pero una DC_{50} superior a aproximadamente 1 nM para KAT2A. En la tabla 3 de los ejemplos se presentan algunos ejemplos.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar compuestos o composiciones proporcionados a un sujeto que los necesita. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para administrar los compuestos o composiciones proporcionados a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección asociada con KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B). En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con KAT2A. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con el nivel de KAT2A. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con la actividad de KAT2A. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con el nivel de KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con la actividad de KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con el nivel de KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con el nivel combinado de KAT2A y KAT2B. En algunas modalidades, una afección, trastorno o enfermedad está asociado con la actividad de KAT2A y KAT2B.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad,

trastorno o afección asociada con KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B), que comprende administrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que los necesite. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con KAT2 (por ejemplo, KAT2A y/o KAT2B), que comprende administrar o suministrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que los necesite. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que comprenden administrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que los necesita. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que comprenden suministrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que los necesita. En algunas modalidades, los métodos proporcionados son para tratar el cáncer. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por un tumor sólido. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por un tumor neuroendocrino. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por un tumor hematológico.

En algunas modalidades, un cáncer se selecciona entre cánceres hematopoyéticos, incluidas leucemias, linfomas (por ejemplo, Hodgkin y no Hodgkin), mielomas y trastornos mieloproliferativos; sarcomas, melanomas, adenomas, carcinomas de tejido sólido, carcinomas de células escamosas de boca, garganta, laringe y pulmón, cáncer de hígado, cánceres genitourinarios como el cáncer de próstata, de cuello uterino, de vejiga, de útero y de endometrio y carcinomas de células renales, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cánceres gastrointestinales y cánceres del sistema nervioso, lesiones benignas como papilomas y similares. En algunas modalidades, los métodos proporcionados son para tratar una leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda o leucemia linfocítica crónica). En algunas modalidades, los métodos proporcionados son para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre leucemia mieloide aguda (AML), neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCSLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de próstata.

En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección es leucemia mieloide aguda (AML). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es cáncer de pulmón de células pequeñas(SCLC). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC). En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección son carcinomas neuroendocrinos de alto grado, por ejemplo, los del tracto gastrointestinal y el páncreas. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

La plasticidad fenotípica, o la capacidad de las células cancerosas para cambiar entre estados celulares, se ha reconocido como una característica clave del cáncer. Las células cancerosas pueden secuestrar los caminos normales de desarrollo, impidiendo la diferenciación terminal o provocando la desdiferenciación o la transdiferenciación a un estado celular o más proliferativo y plástico, similar al que se encuentra en las primeras etapas del desarrollo. Utilizando su plataforma de IA/ML AURIGIN, el

solicitante creó un atlas de alta resolución e identificó la histona acetiltransferasa KAT2A como un factor clave de la plasticidad de las células tumorales en diversos tipos de cáncer, tal como ciertas leucemias mieloides agudas (AML), cáncer de pulmón de células pequeñas(SCLC) y cáncer de próstata neuroendocrino (NEPC). Entre otras cosas, los compuestos proporcionados son útiles para tratar dichos tipos de cáncer. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se evaluaron en modelos representativos de AML, SCLC y NEPC. In vitro, los compuestos de la presente divulgación inhibieron la proliferación y promovieron cambios profundos en el estado celular, por ejemplo, en las células MOLM-13 (AML); en las líneas celulares NCI-H1048 (SCLC) y LASPC-01 (NEPC), así como en un modelo organoide NEPC primario, los compuestos de la presente divulgación demostraron potentes efectos antiproliferativos; in vivo, los compuestos de la presente divulgación inhibieron significativamente el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto NCI-H1048. Entre otras cosas, la presente divulgación validó genética y farmacológicamente KAT2A y KAT2B como factores clave de la plasticidad del estado celular en tumores tal como los tumores SCLC, NEPC y AML, y confirmó su utilidad como nuevos blancos en estos cánceres agresivos, metastásicos y resistentes a los fármacos. Entre otras cosas, la presente divulgación proporciona tecnologías, por ejemplo, compuestos, composiciones, métodos, etc., para tratar dichos tipos de cáncer.

En algunas modalidades, un compuesto o composición proporcionados se administra como parte de una terapia combinada. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “terapia de combinación” se refiere a aquellas situaciones en las que un sujeto está expuesto simultáneamente a dos o más regímenes terapéuticos o profilácticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos o profilácticos). En algunas modalidades, los dos o más regímenes pueden administrarse simultáneamente; en algunas modalidades, dichos regímenes pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, todas las “dosis” de un primer régimen se administran antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen); en algunas modalidades, dichos agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos. En algunas modalidades, la “administración” de una terapia de combinación puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe el otro agente o modalidad en la combinación. Para mayor claridad, la terapia de combinación no requiere que los agentes individuales se administren juntos en una sola composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque en algunas modalidades, dos o más agentes, o porciones activas de los mismos, pueden administrarse juntos en una composición de combinación.

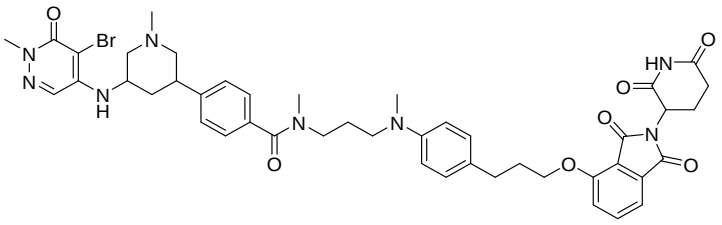
Por ejemplo, en algunas modalidades, un compuesto o composición proporcionados se administra a un sujeto que está recibiendo o ha recibido una o más terapias adicionales (por ejemplo, una terapia contra el cáncer y/o una terapia para abordar uno o más efectos secundarios de dicha terapia contra el cáncer, o de otro modo para proporcionar cuidados paliativos).

la presente divulgación incorpora diversa información, incluidas publicaciones de solicitudes de patentes, patentes y referencias no relacionadas con patentes, a modo de referencia; en caso de conflicto, prevalecerá la presente divulgación.

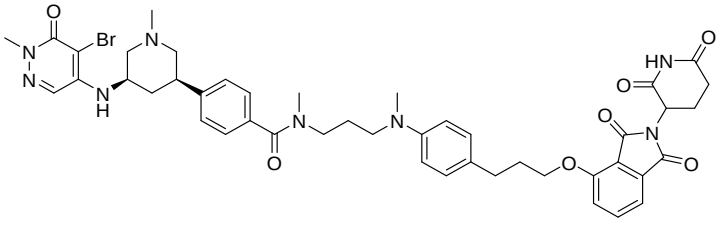
Como se describe en el presente documento, entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas

pueden ofrecer diversas ventajas y/o beneficios. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas son más potentes, por ejemplo, cuando se evalúan para la degradación de KAT2A y/o KAT2B, modulación del estado celular, inhibición del crecimiento celular, reducción del tamaño del tumor y/o tratamiento de diversas afecciones, enfermedades o trastornos. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas ofrecen una biodisponibilidad mejorada (por ejemplo, biodisponibilidad oral), flexibilidad en las vías y/o regímenes de administración, reducción del aclaramiento (por ejemplo, aclaramiento no unido), aumento de la exposición, aumento de la baja solubilidad, mejora de los niveles de exposición, dosis más bajas, etc. En algunas modalidades, las propiedades, actividades, parámetros, etc., para la evaluación son cLogD, tPSA, peso molecular, solubilidad cinética (por ejemplo, a un pH de alrededor 7.4), dosis (mg/kg, por ejemplo, para lograr un efecto o un resultado), CL (por ejemplo, CL, u), $T_{1/2}$ (por ejemplo, en plasma, un sistema, etc.), Vdss, AUC (por ejemplo, 0-último), mPPB (%), biodisponibilidad, DC_{50} (por ejemplo, para KAT2A, KAT2B, etc.), DC_{90}, GI_{50}, GI_{90}, etc. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con células, por ejemplo, MOLM-13, NCI-H1048, LASCPC-01, etc. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con células primarias humanas (por ejemplo, de una muestra de patente). En algunas modalidades, la evaluación se realiza con una muestra. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con un tejido. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con un órgano. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con un organoide. En algunas modalidades, la evaluación se realiza con un animal, por ejemplo, un modelo animal.

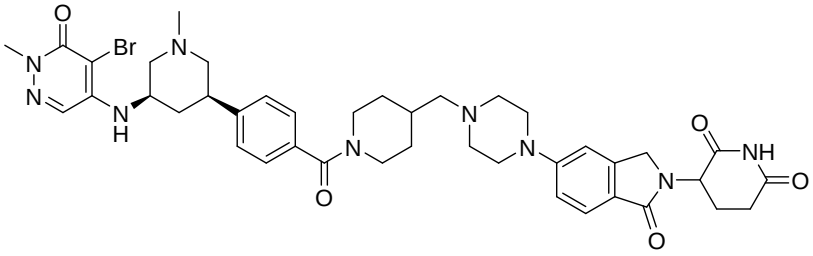
En algunas modalidades, una tecnología de referencia para la comparación es o comprende un compuesto de referencia o una sal del mismo. En algunas modalidades, un compuesto de referencia es



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, un compuesto de referencia es



(compuesto de referencia 1) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, un compuesto de referencia es



o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma.

la presente divulgación incorpora diversa información, incluidas publicaciones de solicitudes de patentes, patentes y referencias no relacionadas con patentes, a modo de referencia; en caso de conflicto, prevalecerá la presente divulgación.

Entre otras cosas, la presente divulgación proporciona las siguientes modalidades como ejemplos:

1. Un compuesto de Fórmula I:

PBM – enlazador – LBM

I

en donde:

PBM es una porción de unión a la proteína KAT2;

el enlazador es una porción de enlace opcional; y

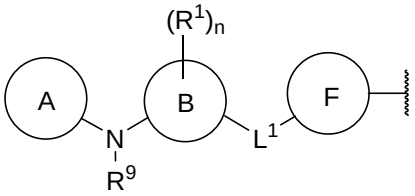
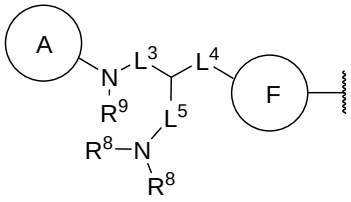
LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

2. Un compuesto de Fórmula I:

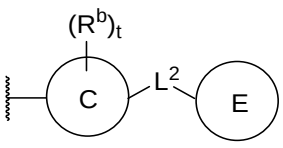
PBM – enlazador – LBM

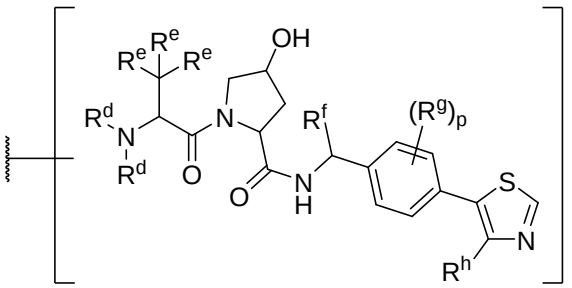
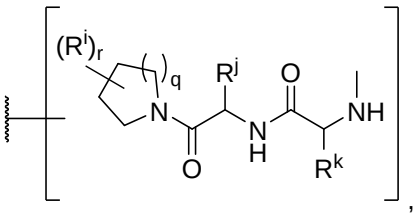
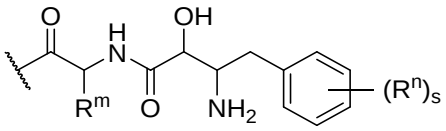
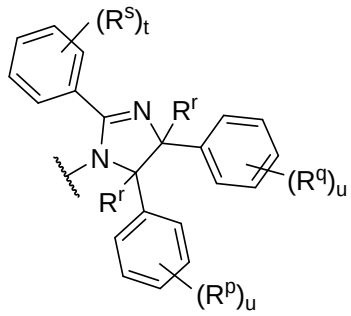
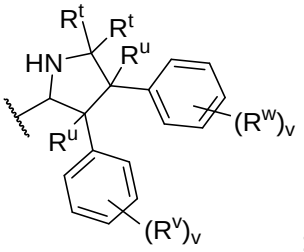
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

PBM es una porción de unión de la proteína KAT2, o es  o  ;

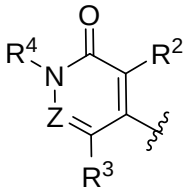
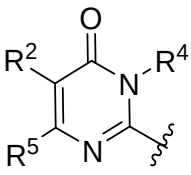
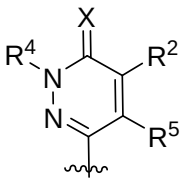
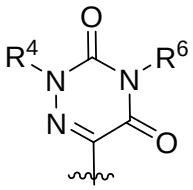
el enlazador es una porción enlazadora opcional, o es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3, o es  ,


,

,

,

o

;

en donde:

El anillo A se selecciona de:


,

,

, y

;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6

miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida;

cada R^8 es independientemente -R';

R^9 es -R';

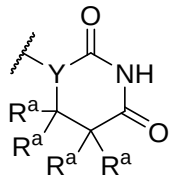
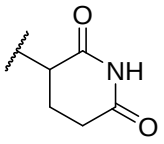
cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

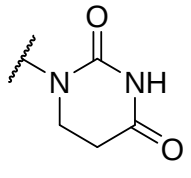
cada uno de los anillos C y F es, independientemente, un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 

y  ;

Y es N o CH;

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R';

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f, o R^g, o el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R'; o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R;

R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es -R;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -CN, R u -

OR;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^h es halógeno, o -R;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -R, -C(O)N(R')2 o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es -R, o

R^j se combina con una instancia de R^i, junto con sus átomos intermedios, para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es -R;

r es 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 1 o 2;

R^m es -R;

cada uno de R^n, R^p, R^q, R^r, R^s, y R^u es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R^t es independientemente R, o

ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^v es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR, o

una instancia de R^u y R^v, junto con sus átomos intermedios, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR, o

una instancia de R^u y R^v, junto con sus átomos intermedios, se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

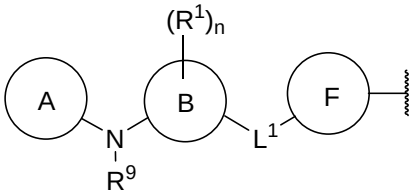
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

3. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la PBM es una porción de unión a la proteína KAT2A.

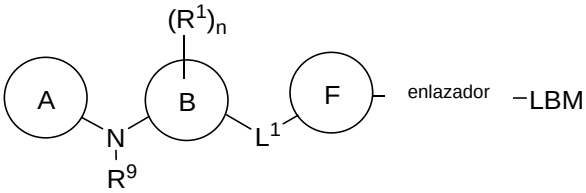
4. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la PBM es una porción de unión a la proteína KAT2B.

5. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la PBM es



.

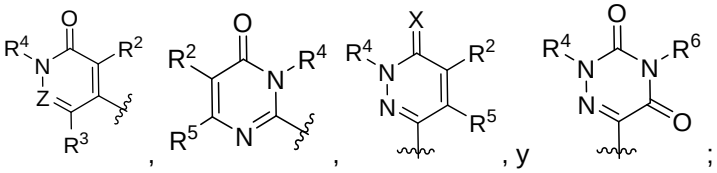
6. Un compuesto de Fórmula II-1:



II-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

El anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} opcionalmente sustituida;

cada R^1 es independientemente -R;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente

entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un sistema de anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

El anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, arilo de C_{6-10}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 6, en donde el anillo F es un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 6, en donde el anillo F es un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 8, en donde el anillo F es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

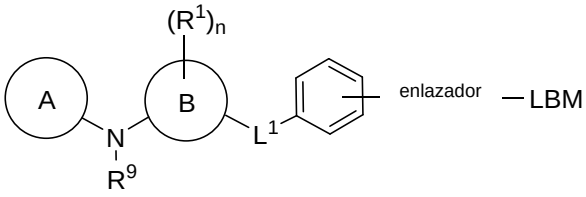
10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 9, en donde el anillo F es aromático.

11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 10, en donde el anillo F es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 10, en donde el anillo F es un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 10, en donde el anillo F es 1,4-fenileno.

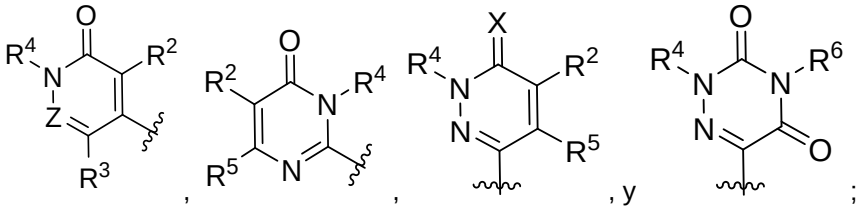
14. Un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

El anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} lineal o ramificada;

cada R^1 es independientemente un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es hidrógeno.

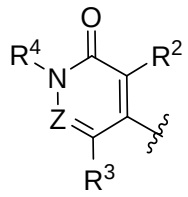
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es halógeno.

18. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es -Cl.

19. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es -Br.

20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^2 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 14, en donde R^3 es hidrógeno.



22. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 21, en donde el anillo A es .

23. El compuesto de la modalidad 22, en donde Z es N.

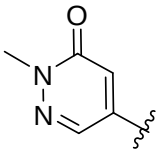
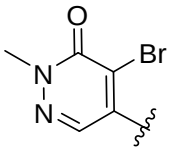
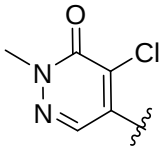
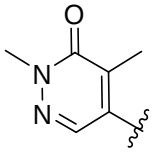
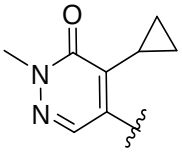
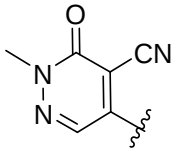
24. El compuesto de la modalidad 22, en donde Z es CR^3.

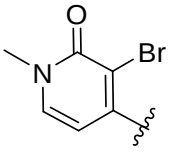
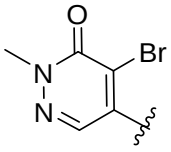
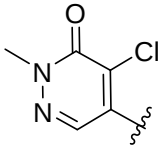
25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 24, en donde R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

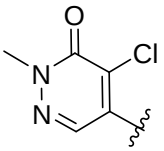
26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 24, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

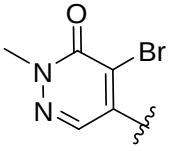
27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 24, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6}.

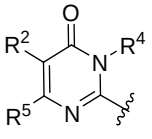
28. El compuesto de cualquiera de las modalidades 22 a 24, en donde R^4 es metilo.

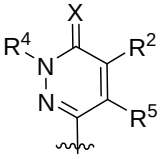
29. El compuesto de la modalidad 22, en donde el anillo A se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  , y  .

30. El compuesto de la modalidad 22, en donde el anillo A se selecciona entre  ,  , y  .

31. El compuesto de la modalidad 22, en donde el anillo A es  .

32. El compuesto de la modalidad 22, en donde el anillo A es  .

33. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 21, en donde el anillo A es  .

34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 21, en donde el anillo A es  .

35. El compuesto de la modalidad 34, en donde X es O.

36. El compuesto de la modalidad 34, en donde X es NR^7.

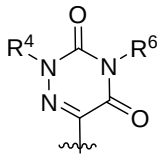
37. El compuesto de la modalidad 36, en donde R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están

unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

38. El compuesto de la modalidad 37, en donde el anillo formado es aromático.

39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 33 a 38, en donde R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

40. El compuesto de la modalidad 39, en donde el anillo formado es aromático.



41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 21, en donde el anillo A es .

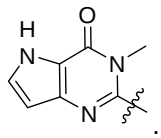
42. El compuesto de la modalidad 41, en donde R^6 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 33 a 42, en donde R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

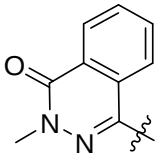
44. El compuesto de cualquiera de las modalidades 33 a 42, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

45. El compuesto de cualquiera de las modalidades 33 a 42, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6}.

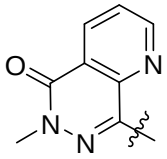
46. El compuesto de cualquiera de las modalidades 33 a 42, en donde R^4 es metilo.



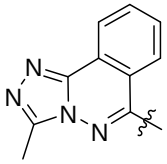
47. El compuesto de la modalidad 33, en donde el anillo A es .



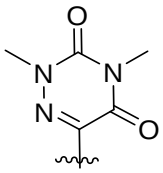
48. El compuesto de la modalidad 34, en donde el anillo A se selecciona entre y



.



49. El compuesto de la modalidad 34, en donde el anillo A es .



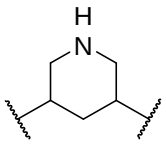
50. El compuesto de la modalidad 41, en donde el anillo A es .

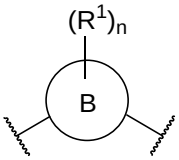
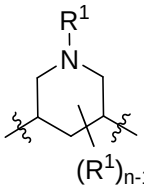
51. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 50, en donde R^9 es hidrógeno.

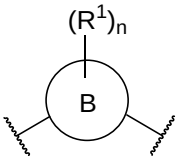
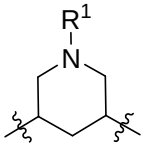
52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 51, en donde el anillo B es saturado.

53. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 52, en donde el anillo B es monocíclico.

54. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 53, en donde el anillo B es un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

55. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 53, en donde el anillo B es  opcionalmente sustituido.

56. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 55, en donde  es  .

57. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 56, en donde  es  .

58. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 57, en donde R^1 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

59. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 58, en donde cada R^1 es independientemente alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

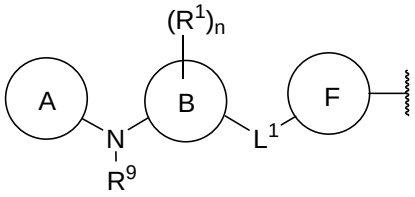
60. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 58, en donde cada R^1 es independientemente alquilo de C_{1-6}.

61. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 58, en donde R^1 es metilo.

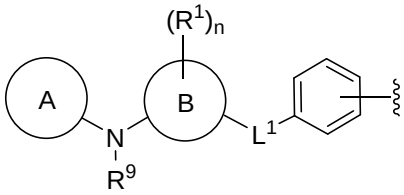
62. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 61, en donde L^1 es un enlace covalente.

63. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 55, en donde n es 0 o 1.

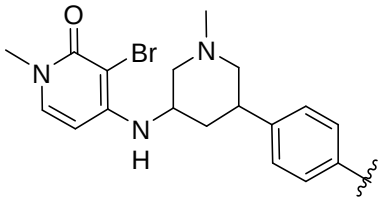
64. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 63, en donde

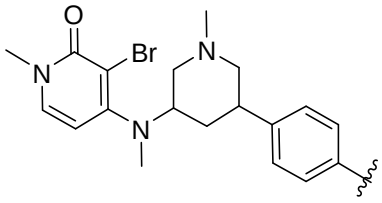


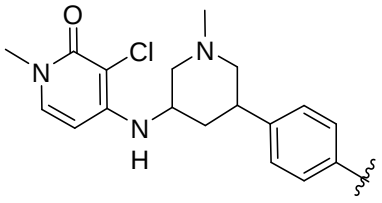
o

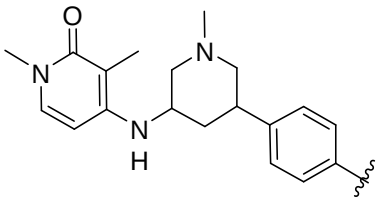


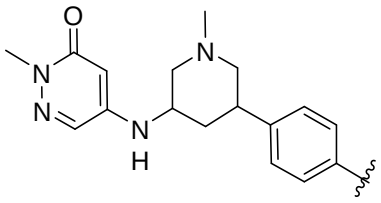
se selecciona entre

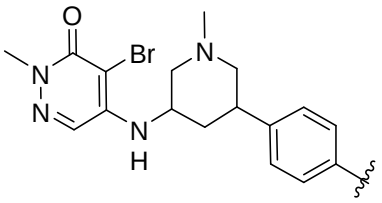

,

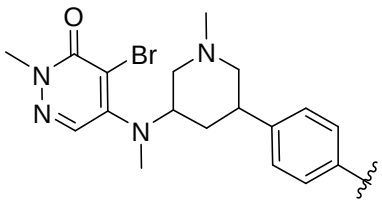

,

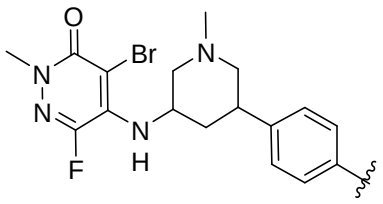

,

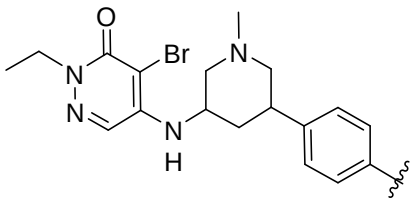

,

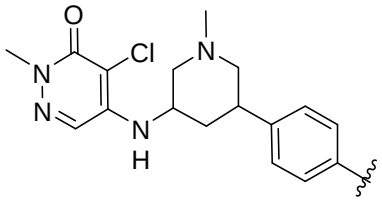

,

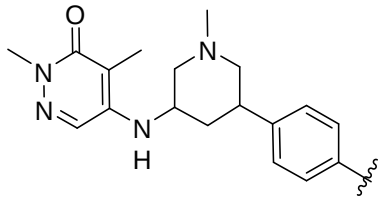

,

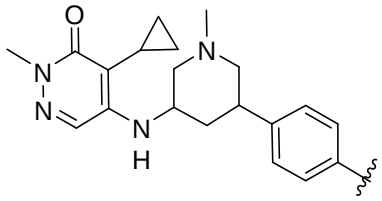

,

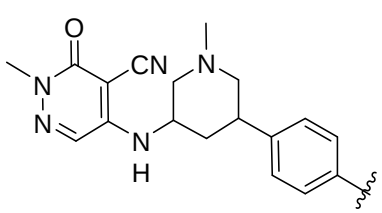

,

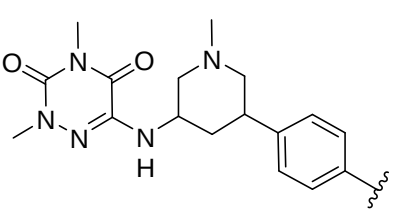

,

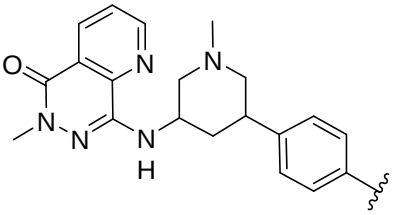

,

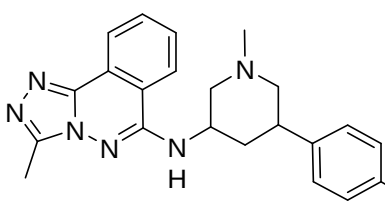

,

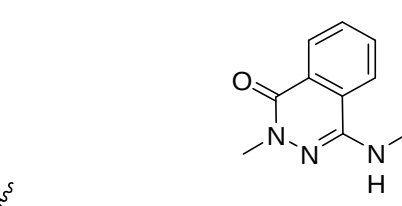

,

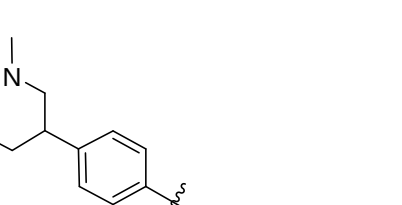

,


,


,


,

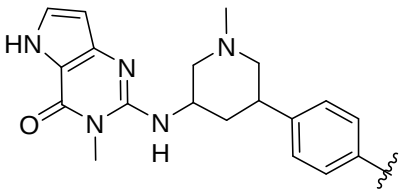

,


,

,

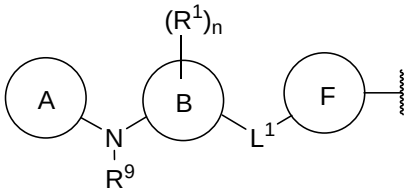
,

y

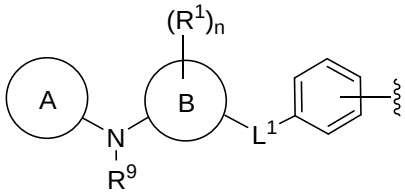


.

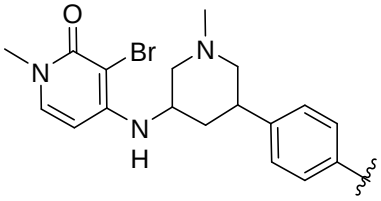
65. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 63, en donde



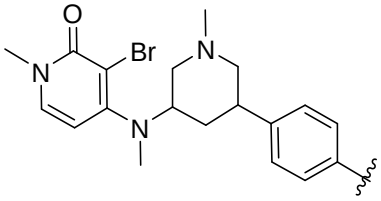
o



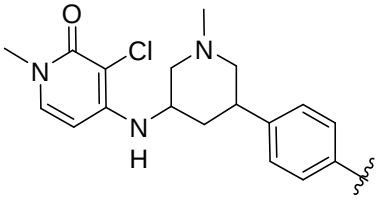
se selecciona entre



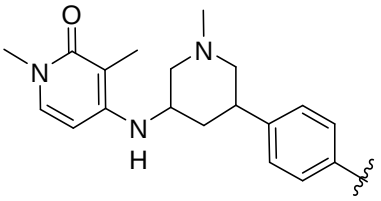
,



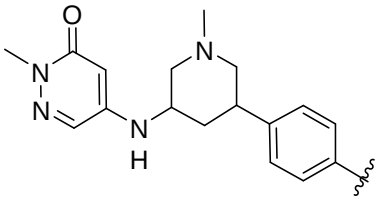
,



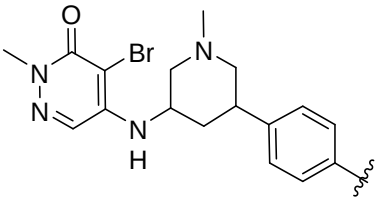
,



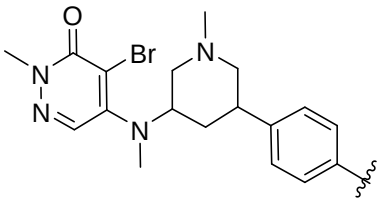
,



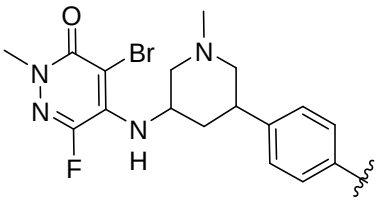
,



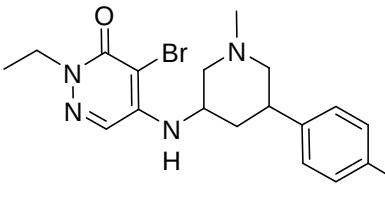
,



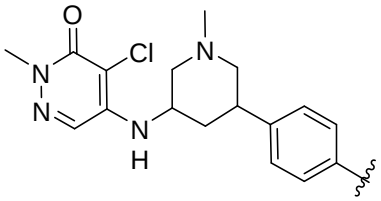
,



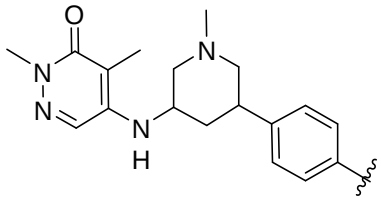
,



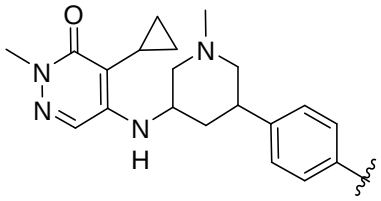
,



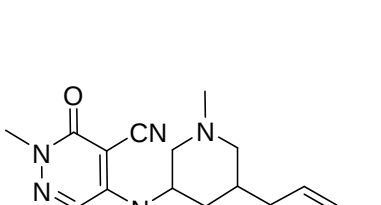
,



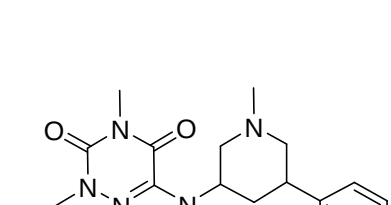
,



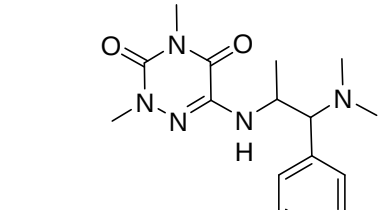
,



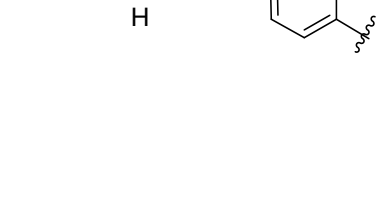
,



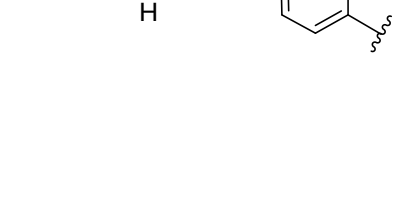
,



,

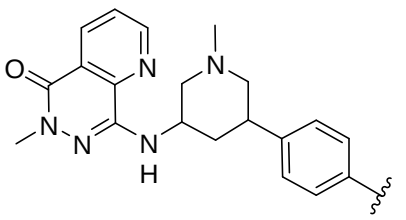
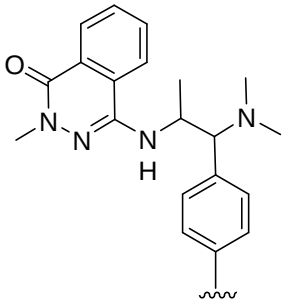
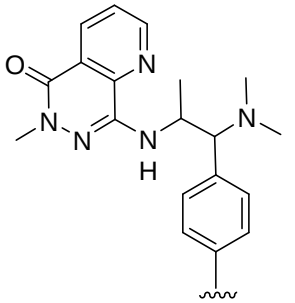
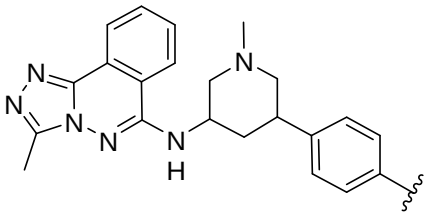
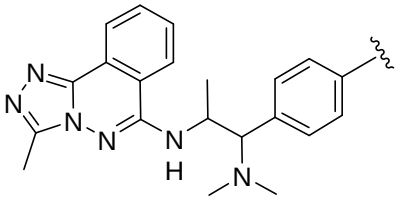
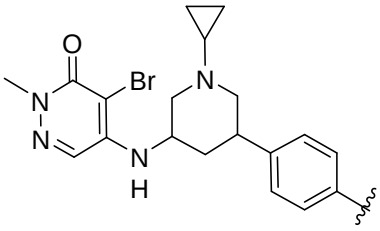
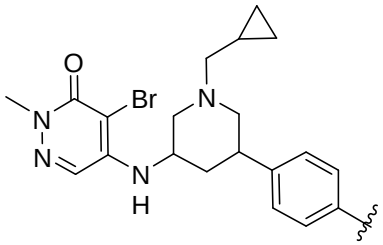
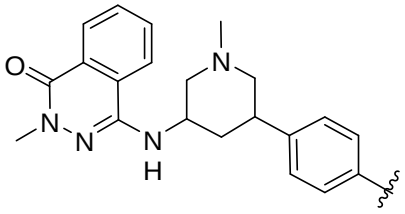
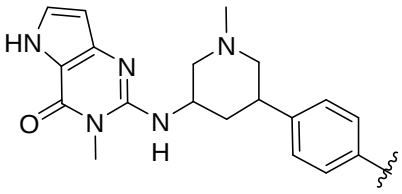


,



,

,


,

,

,

,

,

,

,

, y

.

66. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador tiene menos de 14 átomos de longitud.

67. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador tiene menos de 11 átomos de longitud.

68. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador tiene menos de 11 átomos de longitud.

69. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la longitud mínima del enlazador es aproximadamente 14 átomos o no más.

70. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la longitud mínima del enlazador es aproximadamente 10 átomos o no más.

71. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

72. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de

aproximadamente 2.

73. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de uniones entre dos átomos *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de 5, 4, 3, 2 o 1.

74. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de uniones entre dos átomos *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de 1.

75. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos C, O, y S *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

76. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos C, O, y S *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

77. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

78. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos *sp³* no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

79. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

80. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

81. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

82. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

83. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-,

-C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

84. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

85. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-.

86. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde una unidad de metileno se sustituye por -Cy-.

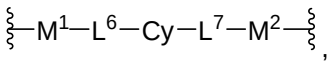
87. El compuesto de la modalidad 85, en donde -Cy- se encuentra en una cadena más corta.

88. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)N(R)-.

89. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador comprende al menos un triple enlace.

90. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –Cy-.

91. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador es:

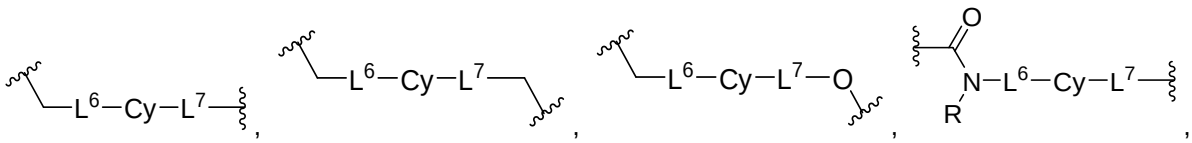


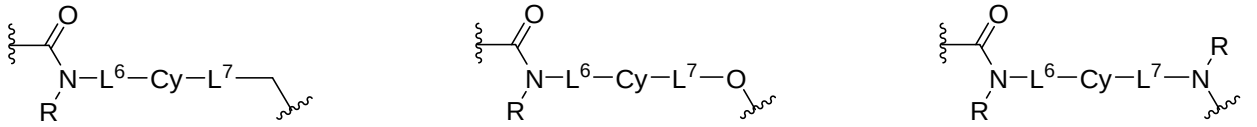
en donde:

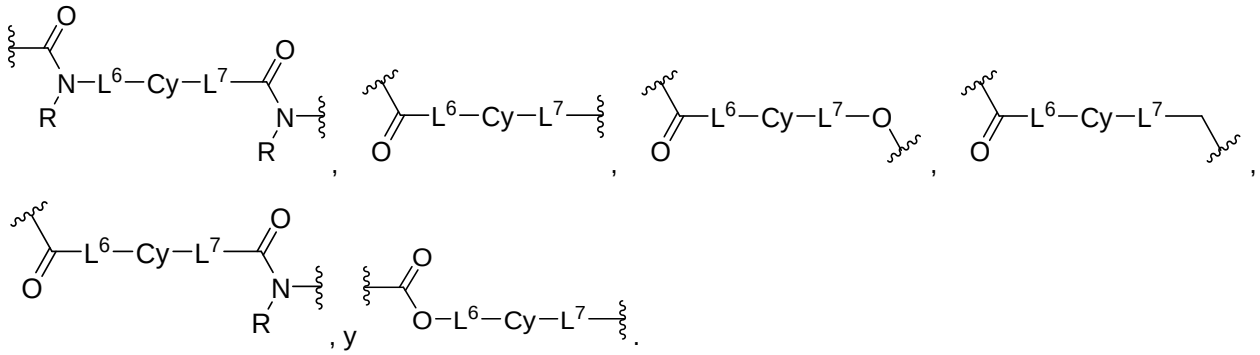
M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son $–CH_2$-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

L^6 y L^7 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

92. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador se selecciona entre







93. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde -Cy- es monocíclico.

94. El compuesto de la modalidad 92, en donde -Cy- tiene de 3 a 10 miembros.

95. El compuesto de cualquiera de las modalidades 92 a 93, en donde -Cy- tiene 4, 5 o 6 miembros.

96. El compuesto de cualquiera de las modalidades 92 a 94, en donde -Cy- es saturado.

97. El compuesto de cualquiera de las modalidades 92 a 94, en donde -Cy- es parcialmente insaturado.

98. El compuesto de cualquiera de las modalidades 93 a 97, en donde -Cy- tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

99. El compuesto de cualquiera de las modalidades 93 a 98, en donde -Cy- tiene al menos un átomo de nitrógeno.

100. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 92, en donde -Cy- es policíclico.

101. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 100, en donde -Cy- es bicíclico.

102. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 101, en donde -Cy- tiene 6 a 16 miembros.

103. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 102, en donde -Cy- tiene 7 a 12 miembros.

104. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 103, en donde -Cy- tiene 7, 8, 9, 10 u 11 miembros.

105. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 103, en donde -Cy- tiene 11 miembros.

106. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 105, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente de 4 a 7 miembros.

107. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 106, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente de 4 a 6 miembros.

108. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 107, en donde la unidad de anillo monocíclico está saturada.

109. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 108, en donde la unidad de anillo monocíclico tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

110. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 109, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

111. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 110, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente al menos un átomo de nitrógeno.

112. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 111, en donde -Cy- es saturado.

113. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 111, en donde la unidad de anillo monocíclico está parcialmente insaturada.

114. El compuesto de cualquiera de las modalidades 100 a 113, en donde -Cy- es espiro.

115. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el enlazador comprende uno o más nitrógenos básicos.

116. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde -Cy- comprende uno o más nitrógenos básicos.

117. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde -Cy- es un anillo diamina.

118. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 92, en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

119. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 92, en donde Cy es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

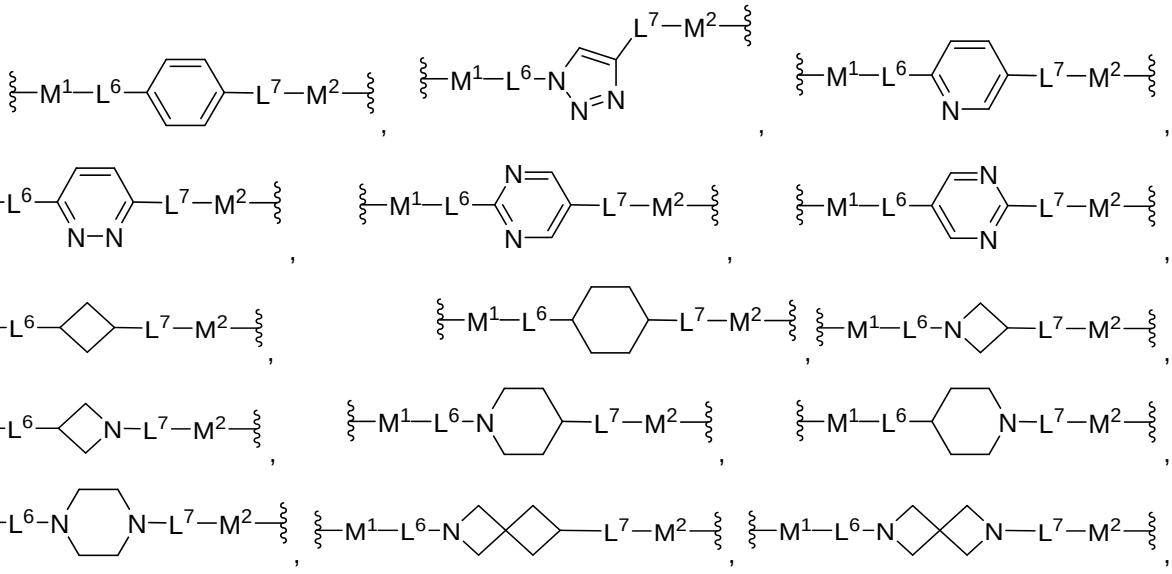
120. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 92, en donde Cy es un heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

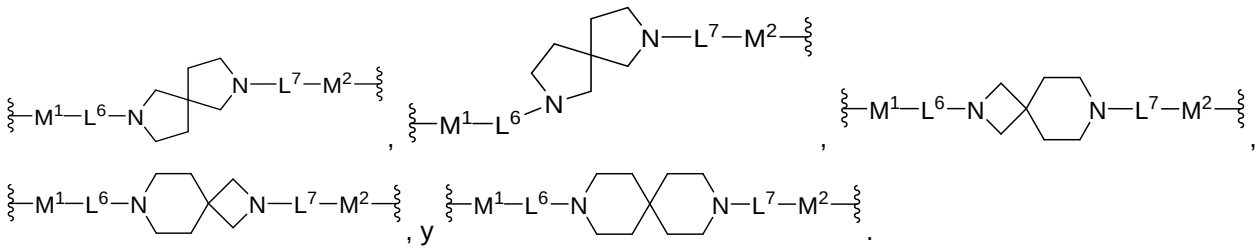
121. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 92, en donde Cy es un heterociclilo espirocíclico de 6 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

122. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde -Cy- está sustituido.

123. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde -Cy- está no sustituido.

124. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 91, en donde el enlazador se selecciona entre





125. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 90, en donde el enlazador es $-M^1-L^6-L^7-M^2-$.

126. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 125, en donde M^1 es un enlace covalente.

127. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 125, en donde M^1 es -CH_2- opcionalmente sustituido.

128. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 125, en donde M^1 es –CH_2-.

129. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 125, en donde M^1 es -C(O)-.

130. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 129, en donde M^1 está unido a PBM.

131. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 130, en donde L^6 es un enlace covalente.

132. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 130, en donde L^6 es -CH_2- opcionalmente sustituido.

133. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 132, en donde L^7 es un enlace covalente.

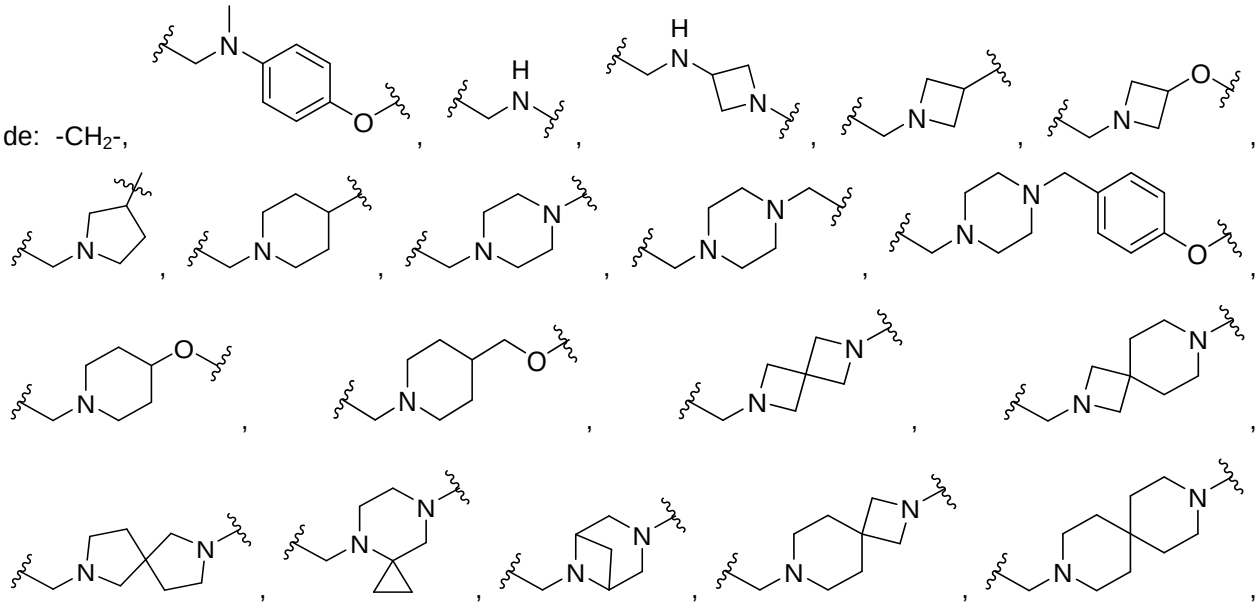
134. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 132, en donde L^7 es -O-.

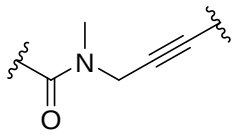
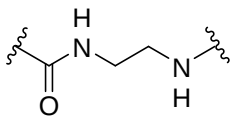
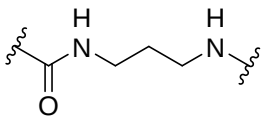
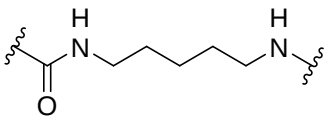
135. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 134, en donde M^2 es un enlace covalente.

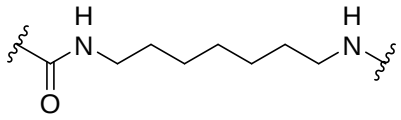
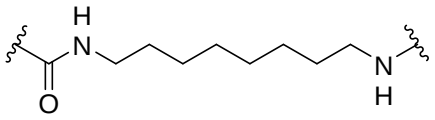
136. El compuesto de cualquiera de las modalidades 91 a 134, en donde M^2 es -O-.

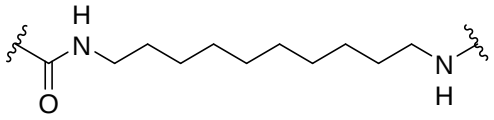
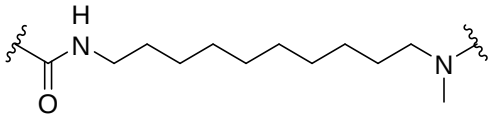
137. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

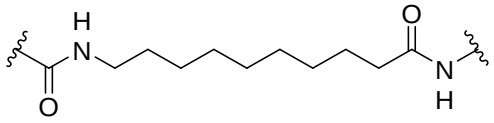
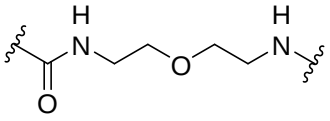
138. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 65, en donde el enlazador se selecciona de: -CH_2-,

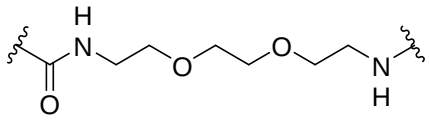
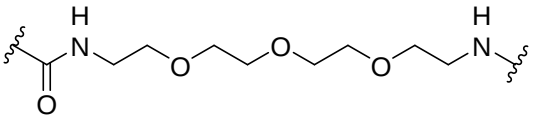


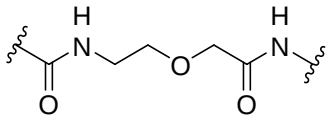
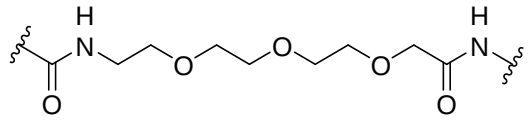

,

,

,

,

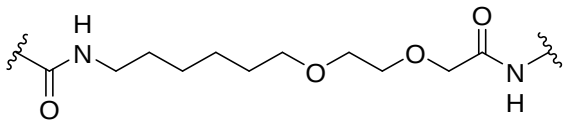

,

,

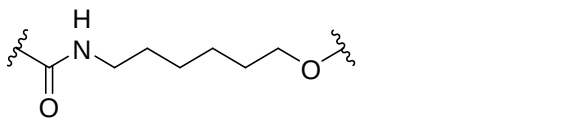
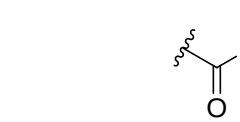
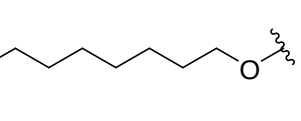

,

,

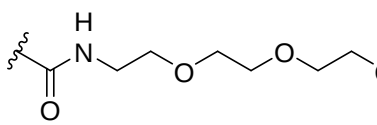
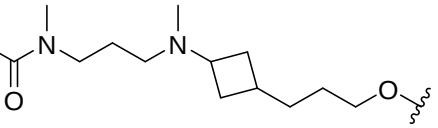

,

,

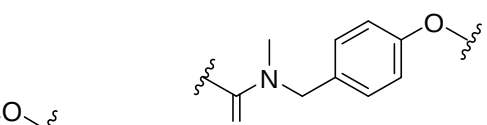

,

,

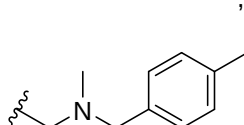
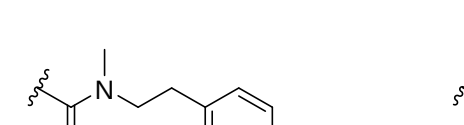
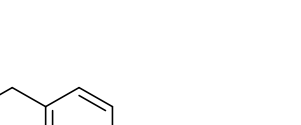

,

,

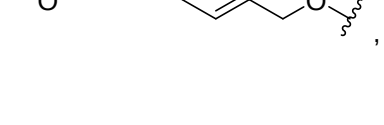
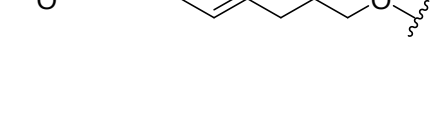

,

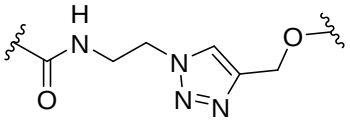
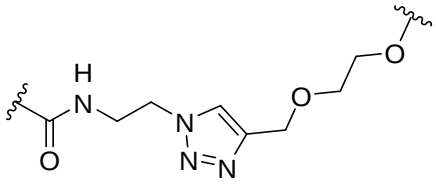
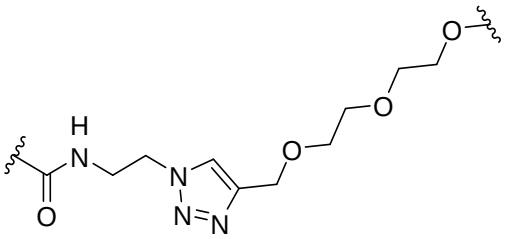
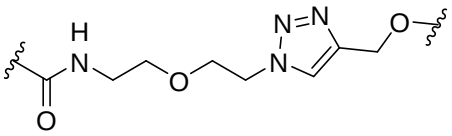
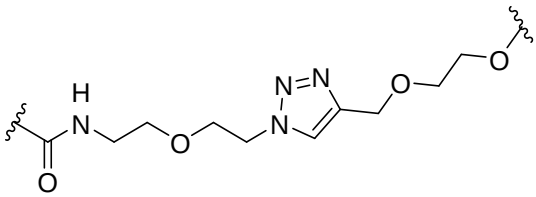
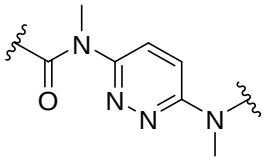
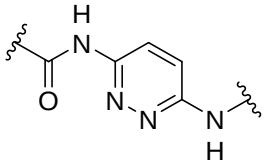
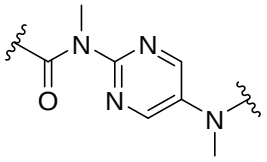
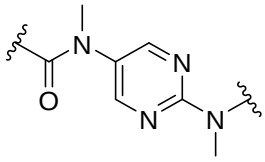
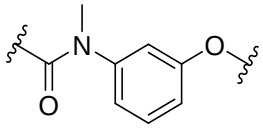
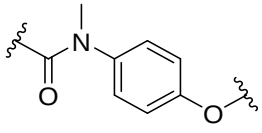
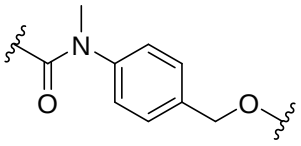
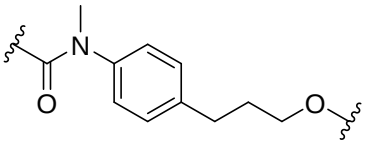
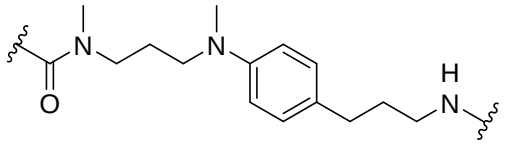
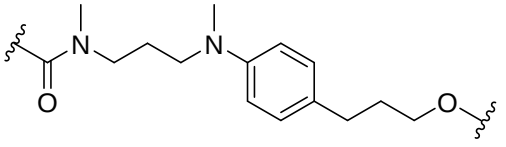
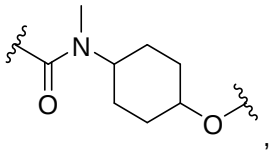
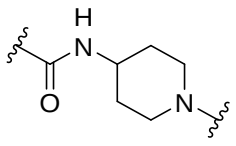
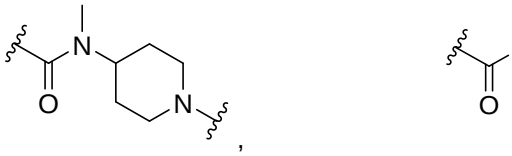
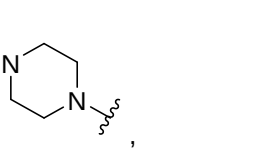
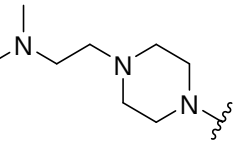
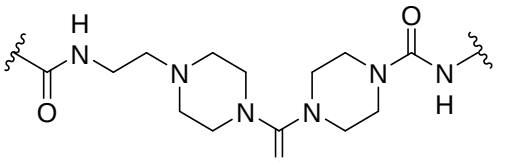
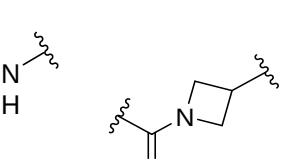
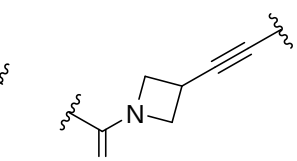

,

,

,


,

,

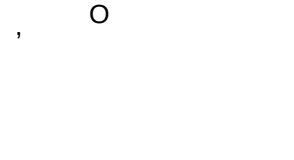

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

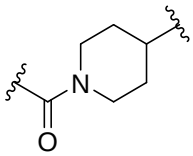
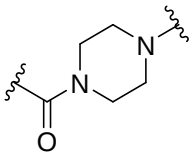
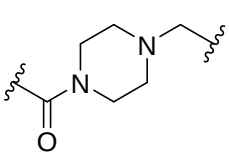
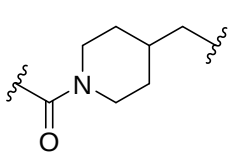
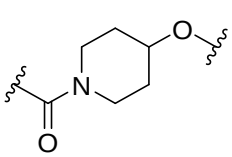
,

,

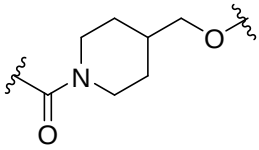
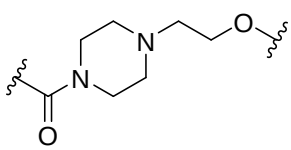
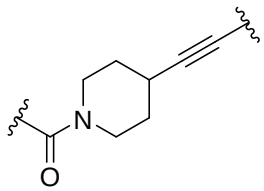
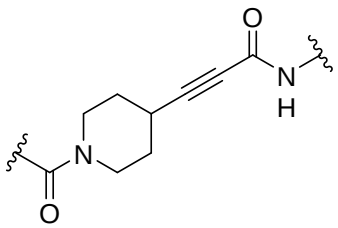
,

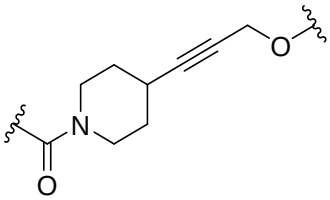
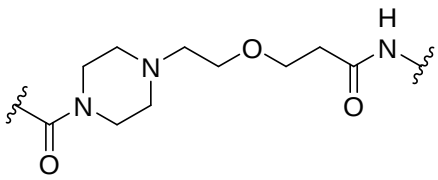
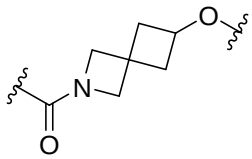
,

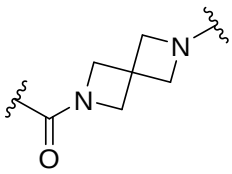
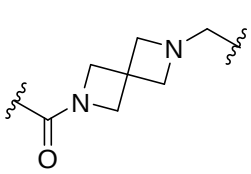
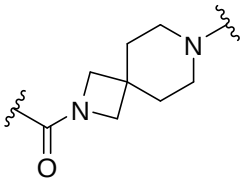
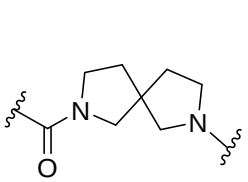
,

,

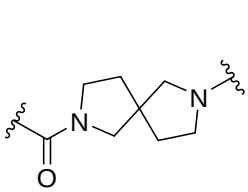
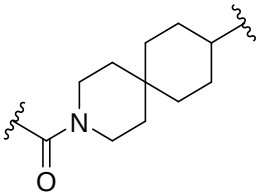
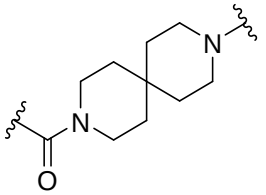
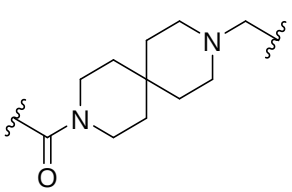
 ,  ,  ,  ,  ,

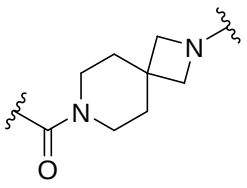
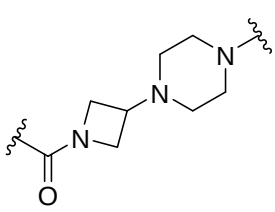
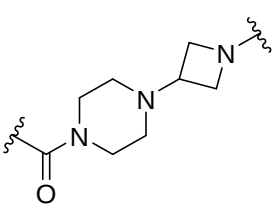
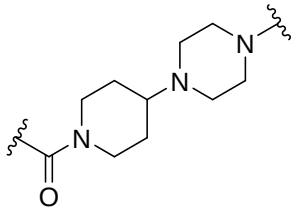
 ,  ,  ,  ,

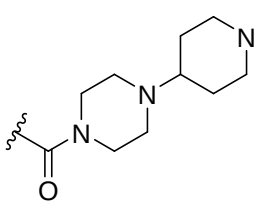
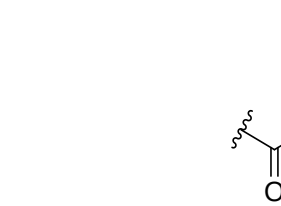
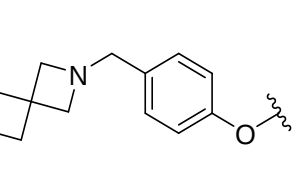
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

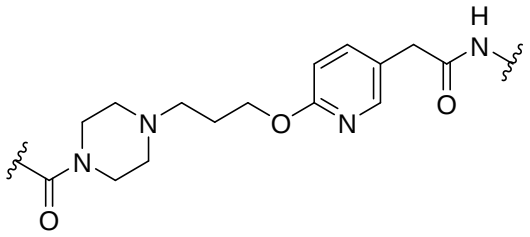
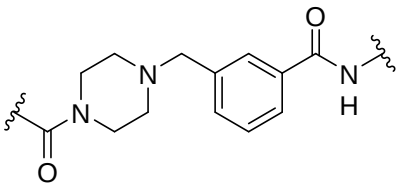
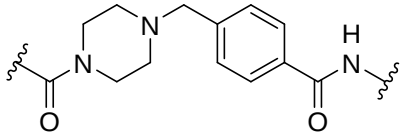
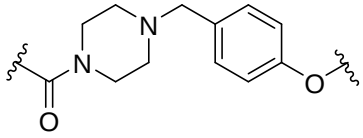
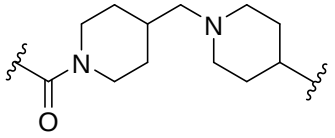
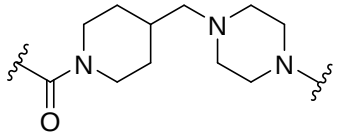
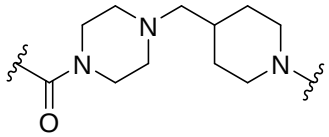
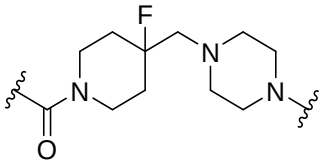
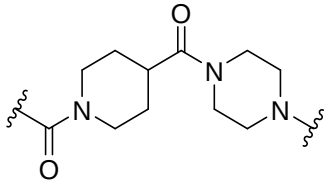
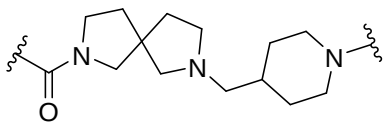
, , , ,

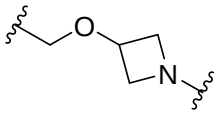
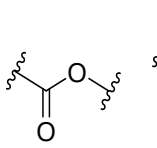
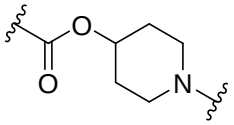
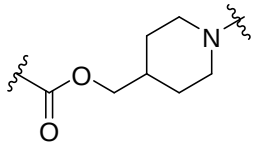
 ,  ,  ,  ,

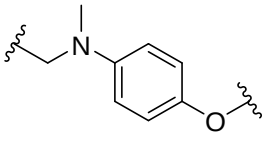
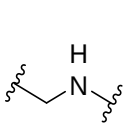
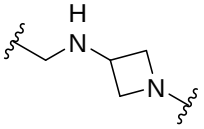
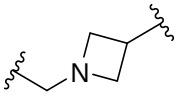
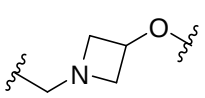
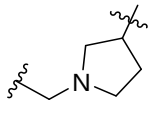
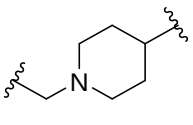
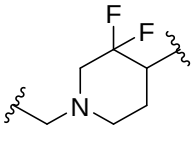
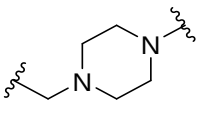
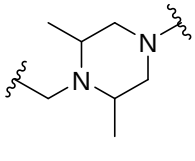
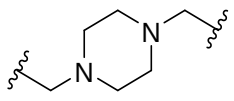
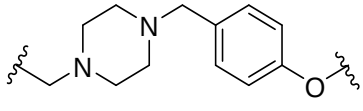
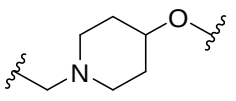
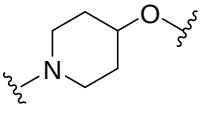
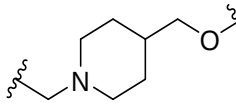
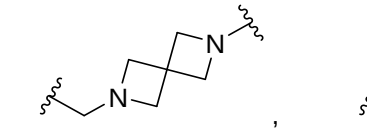
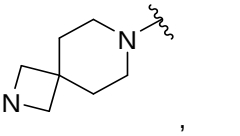
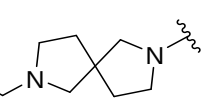
 ,  ,  ,  ,

 , ,  ,  ,

, ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

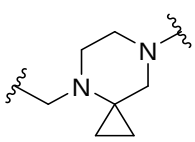
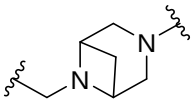
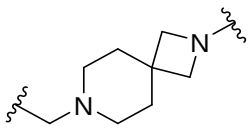
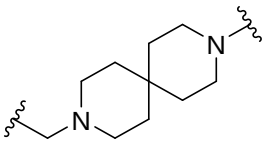
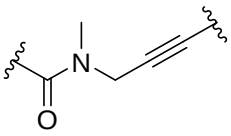
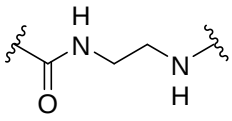
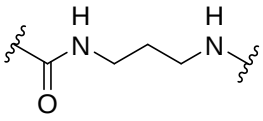
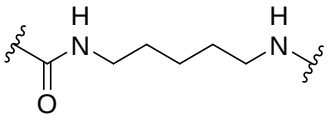
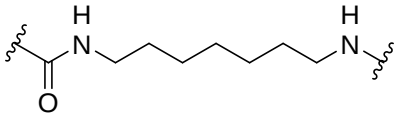
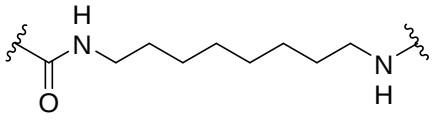
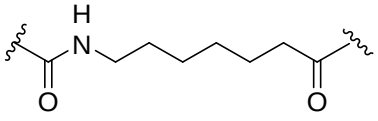
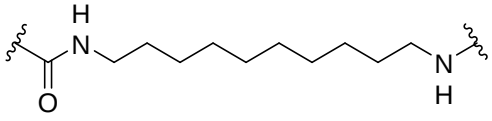
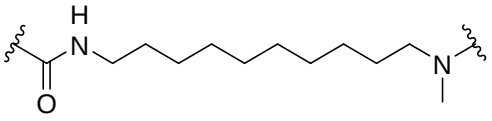
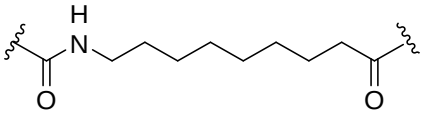
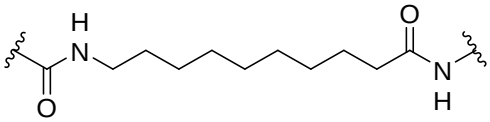
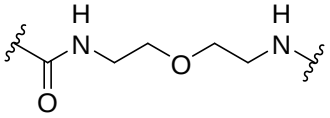
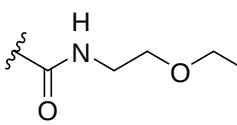
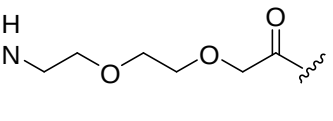
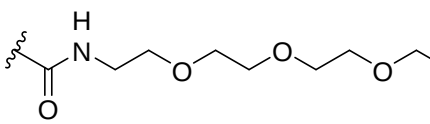
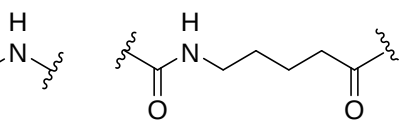
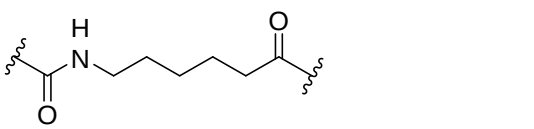
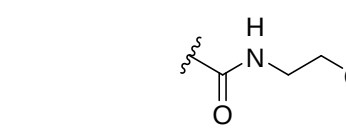
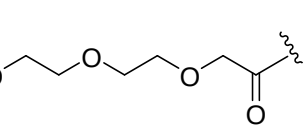
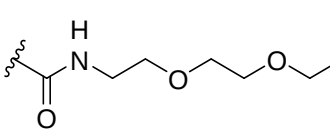
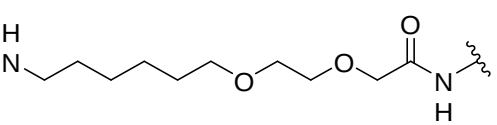
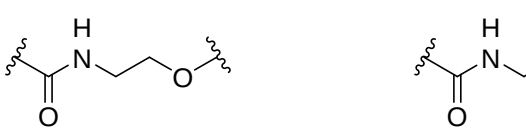
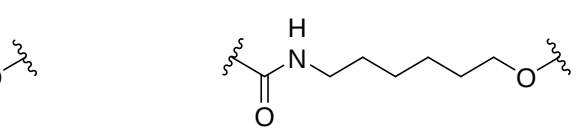
139. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 65, en donde el enlazador se selecciona de: -CH_2-,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

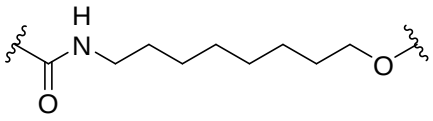
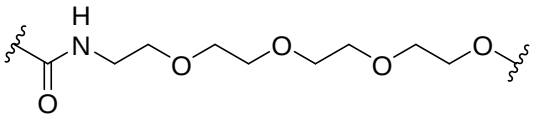
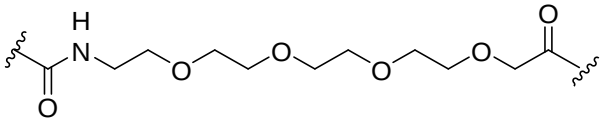
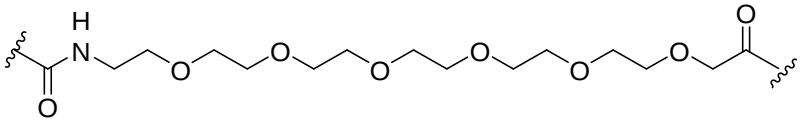
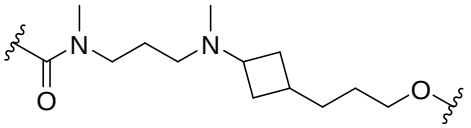
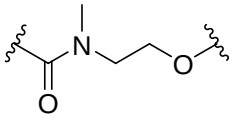
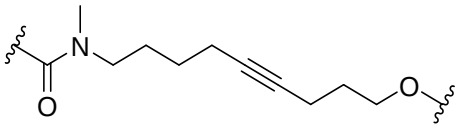
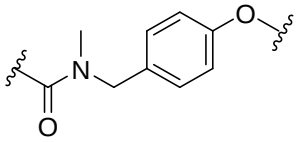
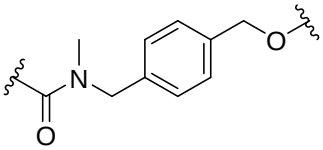
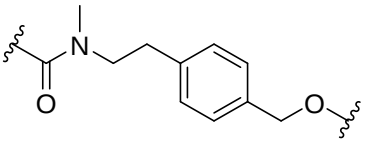
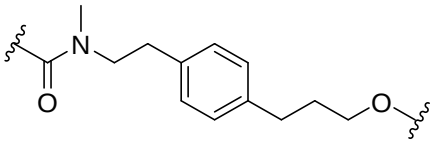
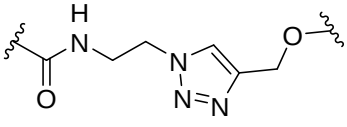
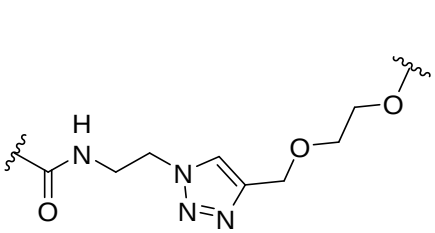
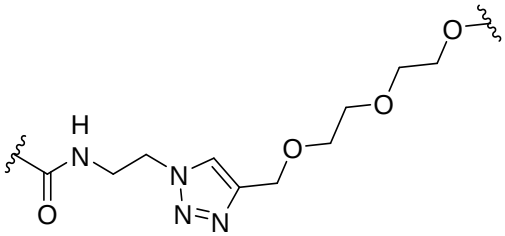
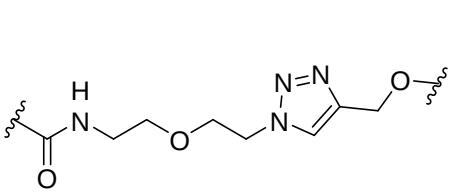
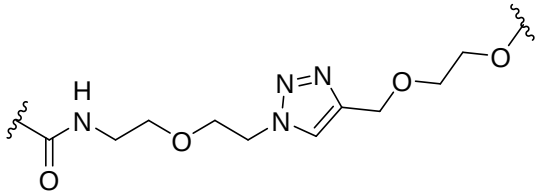
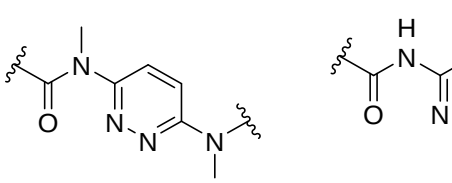
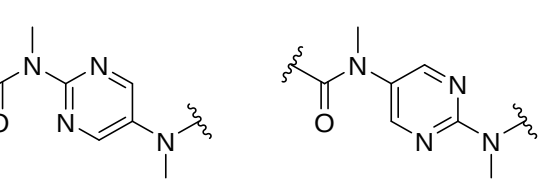
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

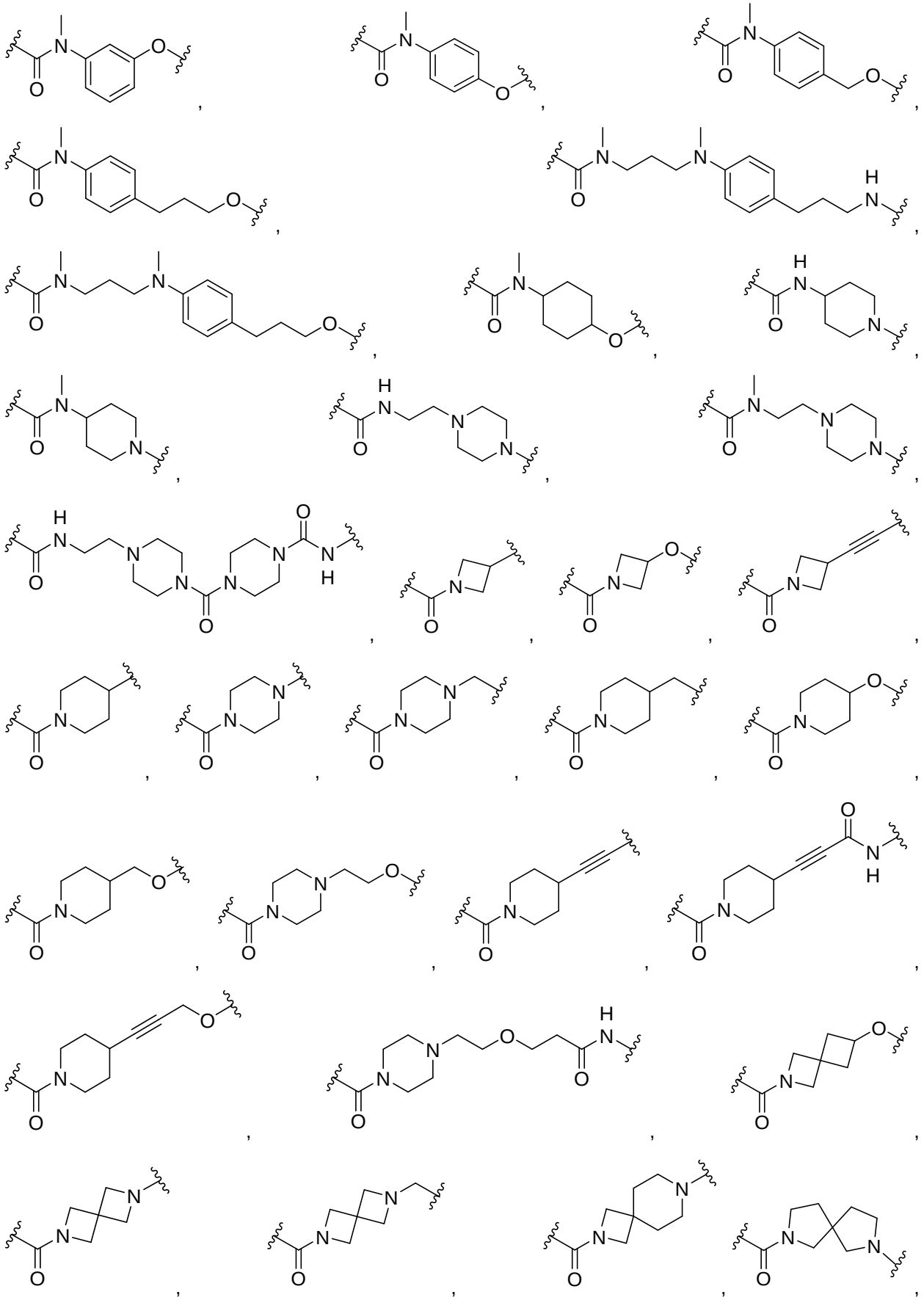

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

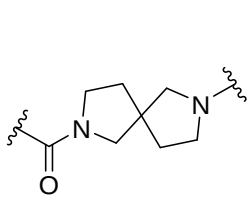
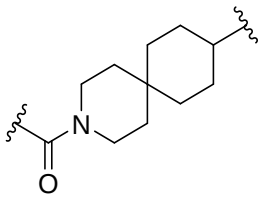
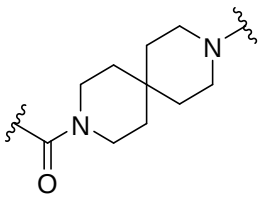
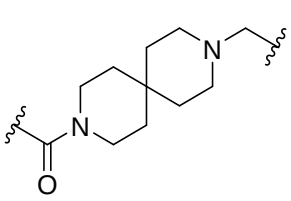
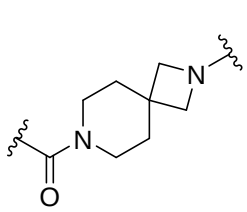
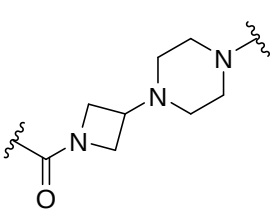
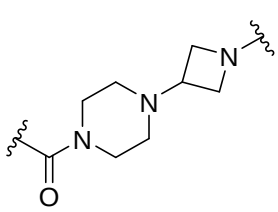
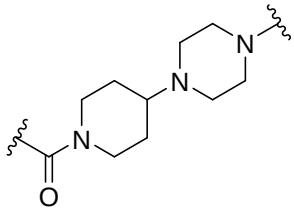
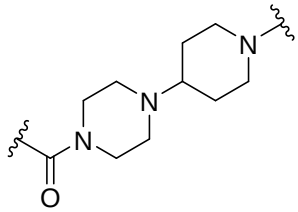
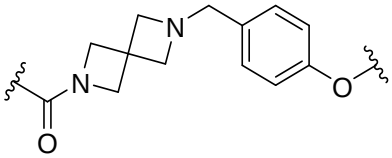
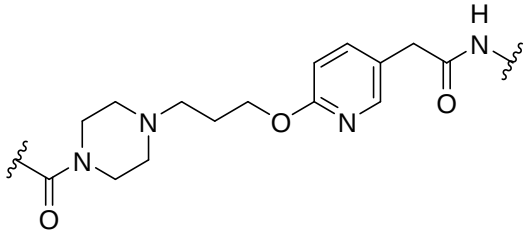
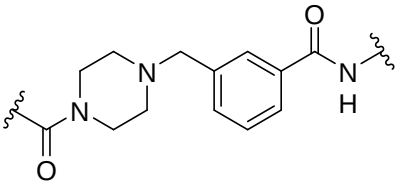
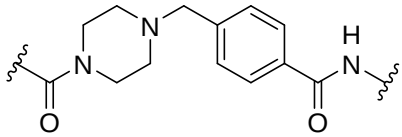
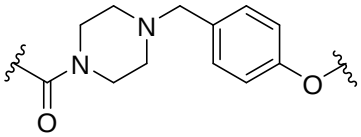
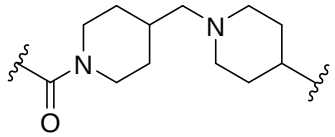
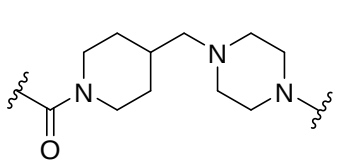
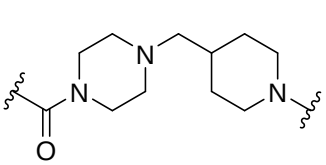
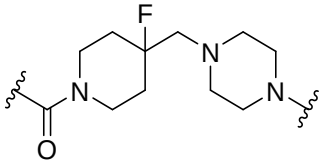
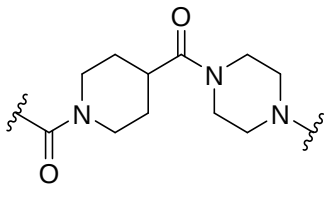
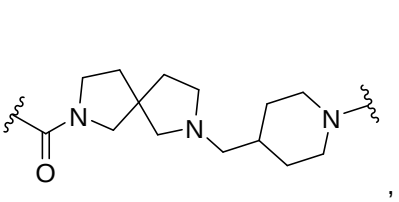
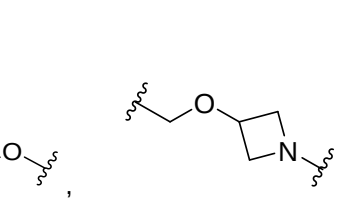
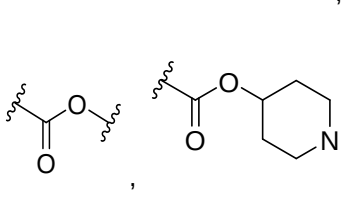
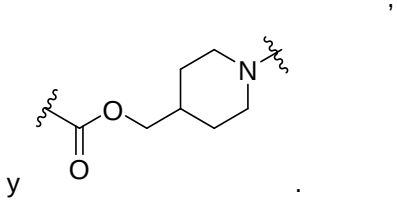
,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

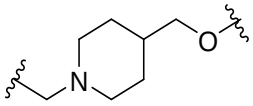
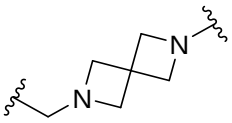
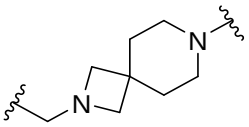
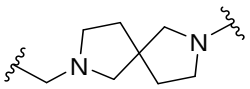
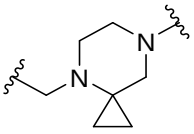
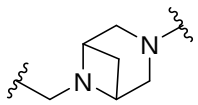
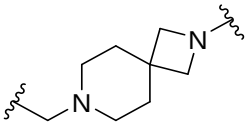
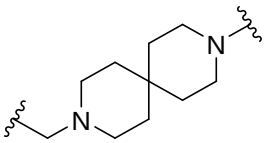
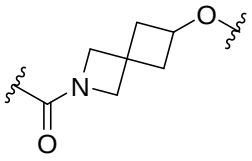
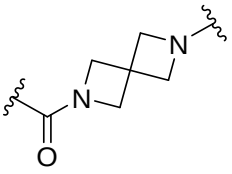
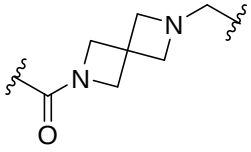
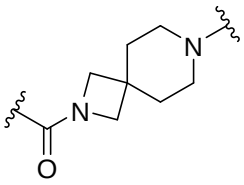
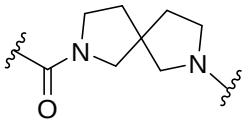
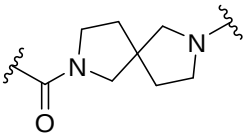
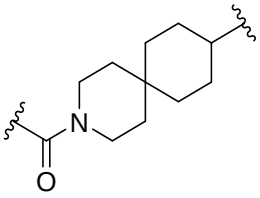
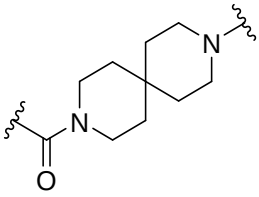
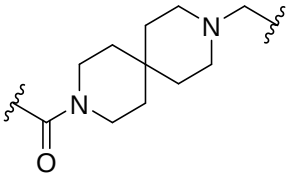
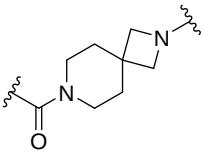
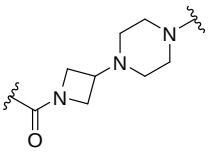
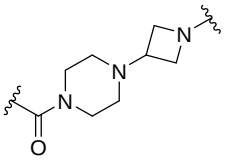
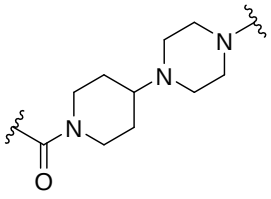
,

,

,

, y

.

140. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 65, en donde el enlazador se selecciona de entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

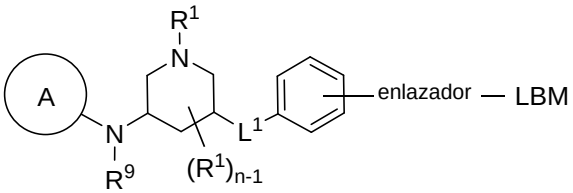
141. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde LBM es una porción de unión a ubiquitina ligasa E3.

142. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde LBM es una porción de unión a VHL.

143. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde LBM es una porción de unión a IAP.

144. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde LBM es una porción de unión a MDM2.

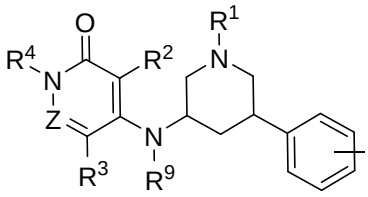
145. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde el compuesto es de Fórmula IIA:



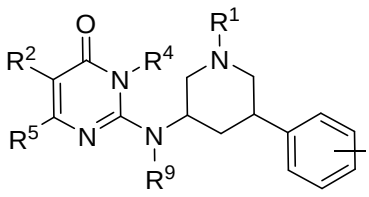
IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

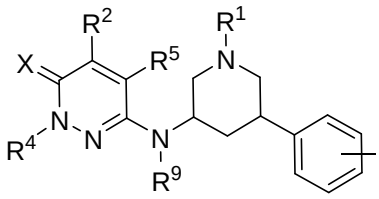
146. El método de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde el compuesto de fórmula IIA-1, IIA-2, IIA-3, o IIA-4:



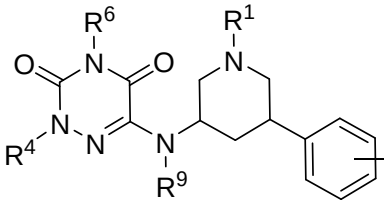
IIA-1



IIA-2



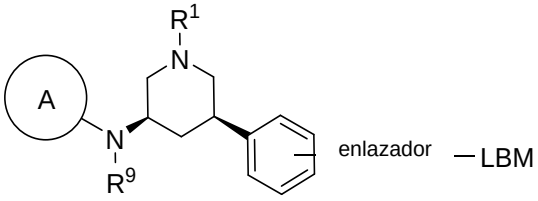
IIA-3



IIA-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

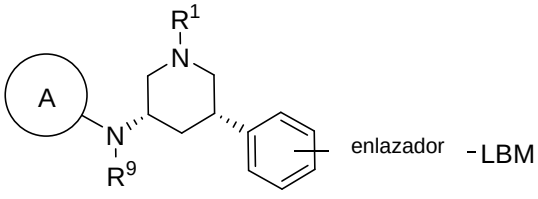
147. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 140, en donde el compuesto es de fórmula IIA-5:



IIA-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

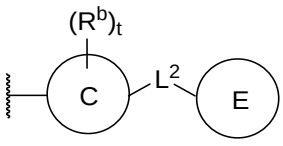
148. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 140, en donde el compuesto es de fórmula IIA-6:



IIA-6

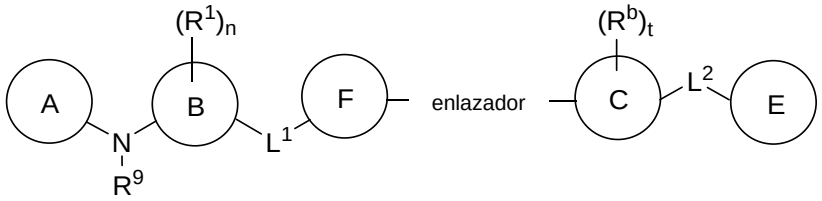
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

149. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde LBM es



.

150. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 140, en donde el compuesto es de fórmula III-1:



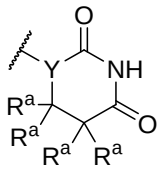
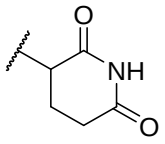
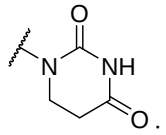
III-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  y  ;

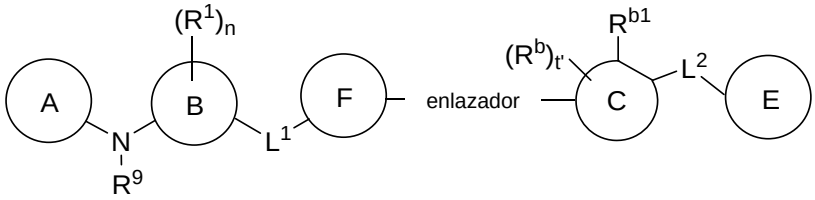
Y es N o CH; y

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R'.

151. El compuesto de la modalidad 150, en donde t es 1.

152. El compuesto de la modalidad 150, en donde t es 0.

153. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde el compuesto es de Fórmula IIIL:



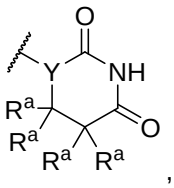
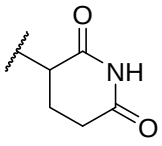
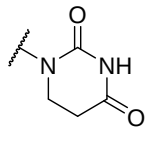
IIIL

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^b y R^{b1} es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

t’ es 0, 1, 2, o 3;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  y  ;

Y es N o CH; y

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R’.

154. El compuesto de la modalidad 153, en donde t’ es 0.

155. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} no es H.

156. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

157. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

158. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es alquilo de C_{1-6}.

159. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es haloalquilo de C_{1-6}.

160. El compuesto de cualquiera las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

161. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

162. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alquilo de C_{1-6}.

163. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OR en donde R es haloalquilo de C_{1-6}.

164. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es halógeno.

165. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OCF_3-.

166. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -OCH_3-.

167. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -CF_3-.

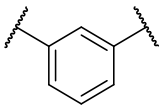
168. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -CH_3-.

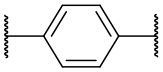
169. El compuesto de cualquiera de las modalidades 153 a 154, en donde R^{b1} es -F.

170. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el anillo C es aromático.

171. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

172. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo fenilo.

173. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es  opcionalmente sustituido.

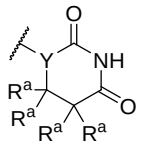
174. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es  opcionalmente sustituido.

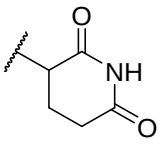
175. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

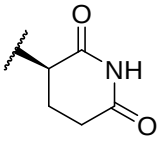
176. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

177. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

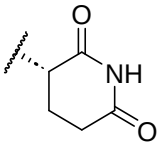
178. El compuesto de la modalidad 170, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

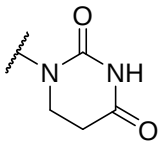
179. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es  .

180. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es un  opcionalmente sustituido.

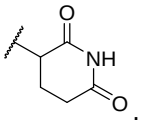
181. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es un  opcionalmente sustituido.

182. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es un

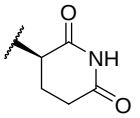
 opcionalmente sustituido.



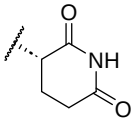
183. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es opcionalmente sustituido.



184. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es .

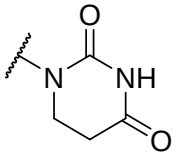


185. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es .

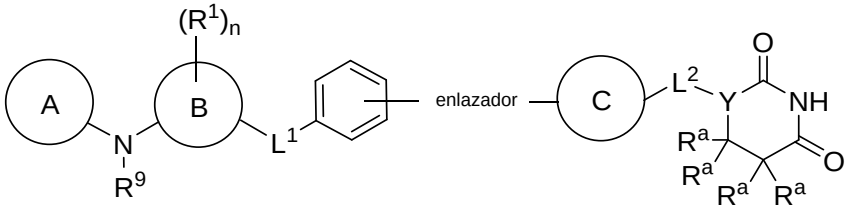


186. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es .

187. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 178, en donde el anillo E es

 .

188. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 140, en donde el compuesto es de Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^a es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

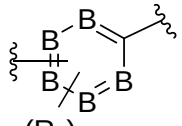
dos grupos R^a, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

Y es N o CH.

189. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalifático de C_{5-6}, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

190. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

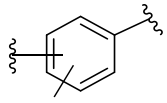


191. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es , en donde:

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

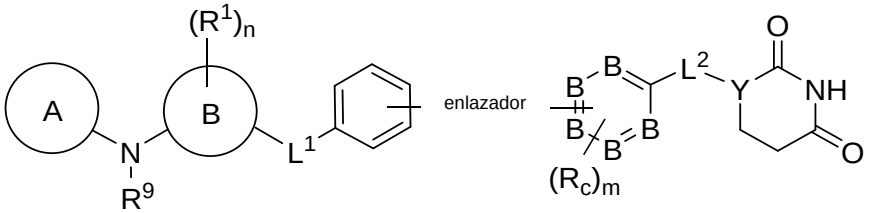
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.



192. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es .

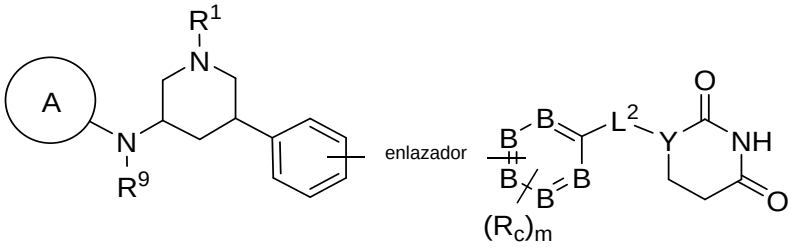
193. El compuesto de la modalidad 188, en donde el compuesto es de Fórmula IIIC:



IIIC

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

194. El compuesto de la modalidad 188, en donde el compuesto es de Fórmula IIID:



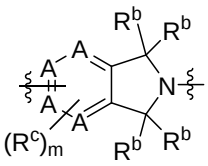
IIID

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

195. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es un cicloalifático de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

196. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

197. El compuesto de la modalidad 188, en donde el anillo C es:



en donde:

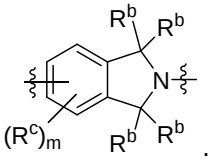
cada A es independientemente N, C o CH, siempre que no más de dos grupos A sean N;

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

198. El compuesto de la modalidad 197, en donde el anillo C es:



.

199. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es un enlace covalente.

200.El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -CH_2- opcionalmente sustituido.

201. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es –CH_2-.

202. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -O-.

203. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -S-.

204. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -C(O)N(R)-, o -

N(R)C(O)-.

205. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -C(O)NH-, o -NHC(O)-.

206. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -N(R)-.

207. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es –NH-.

208. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es -Cy-.

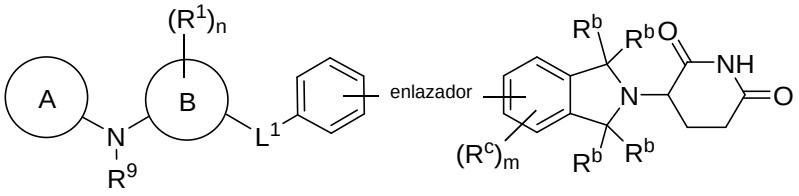
209. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 198, en donde L^2 es –Cy-, en donde -Cy- es aromático.

210. El compuesto de cualquiera de las modalidades 188 a 209, en donde Y es N.

211. El compuesto de cualquiera de las modalidades 188 a 209, en donde Y es CH.

212. El compuesto de cualquiera de las modalidades 188 a 211, en donde cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}.

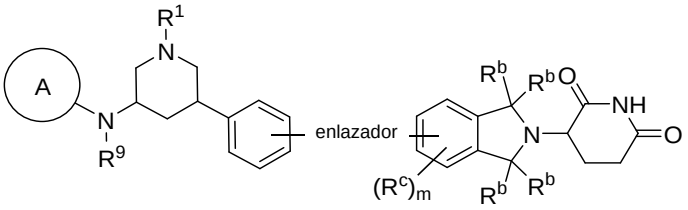
213. El compuesto de cualquiera de las modalidades 196 a 212, en donde el compuesto es de Fórmula IIIA:



IIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

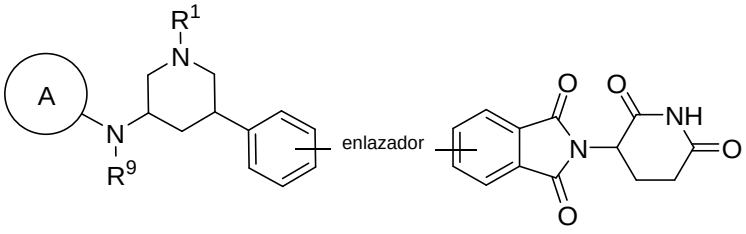
214. El compuesto de la modalidad 213, en donde el compuesto es de Fórmula IIIB:



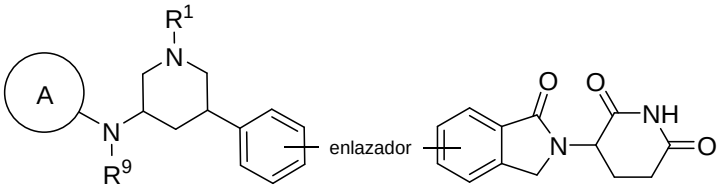
IIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

215. El compuesto de la modalidad 214, en donde el compuesto es de fórmula IIIB-1 o IIIB-2:



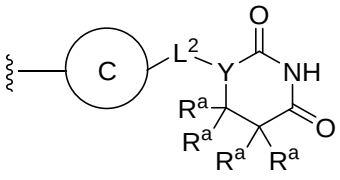
IIIB-1



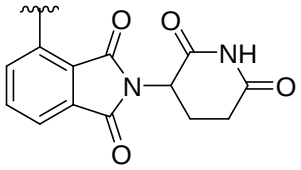
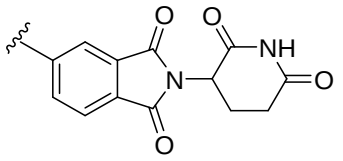
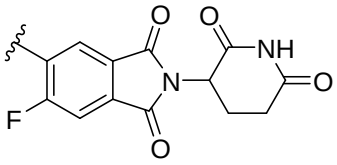
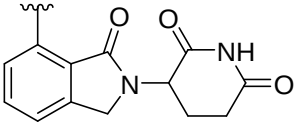
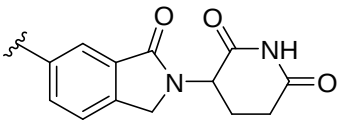
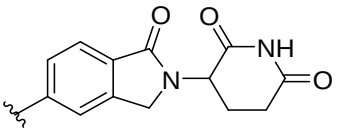
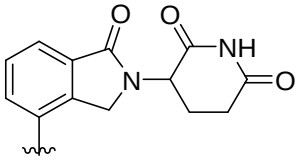
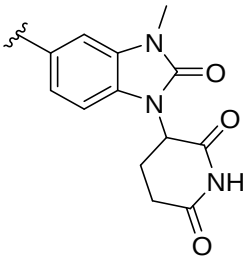
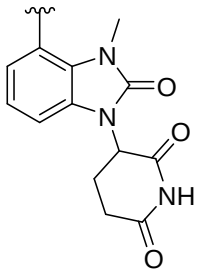
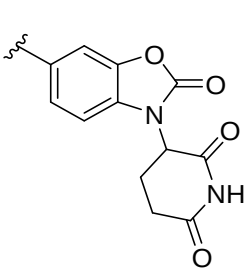
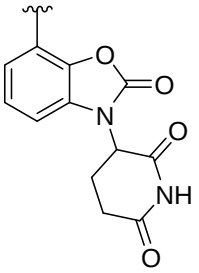
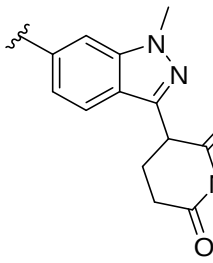
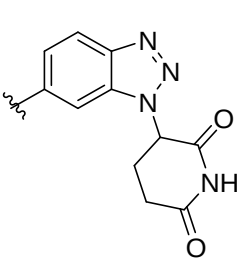
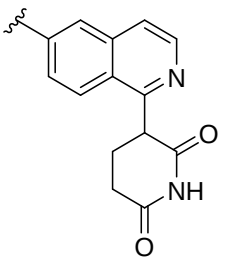
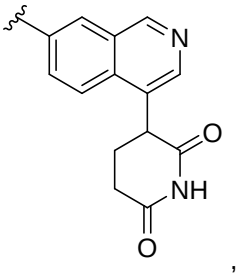
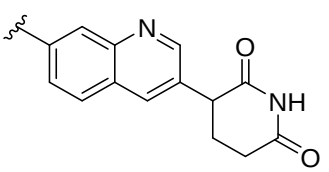
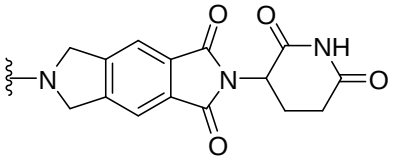
IIIB-2

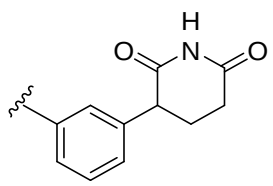
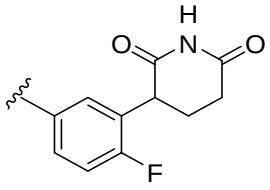
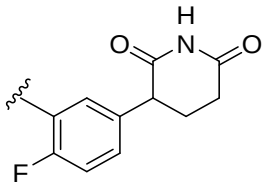
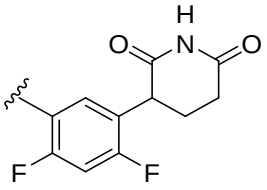
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

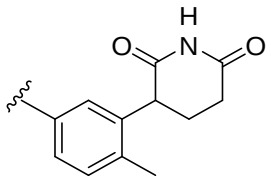
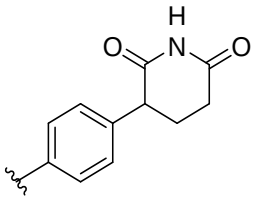
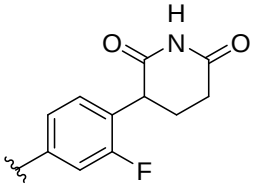
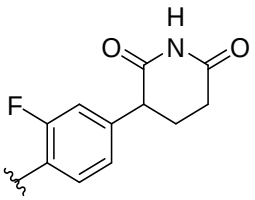
216. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde LBM o la porción

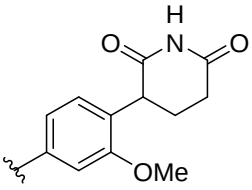
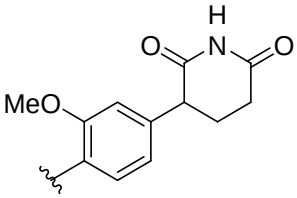
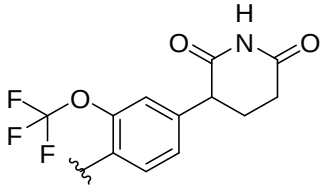
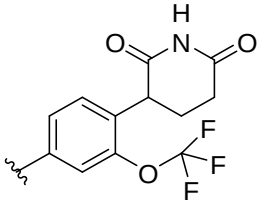


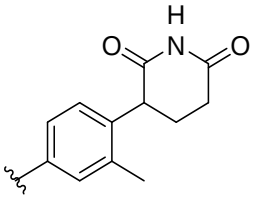
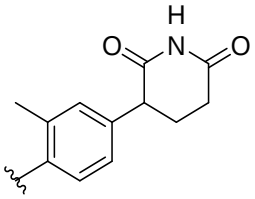
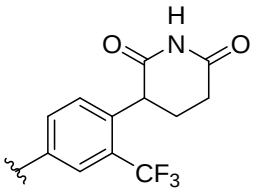
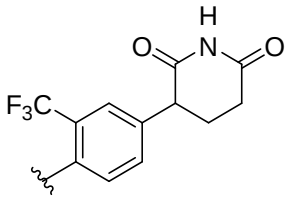
se seleccionan de

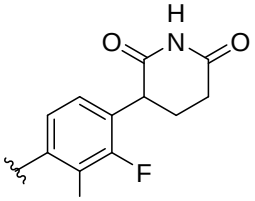
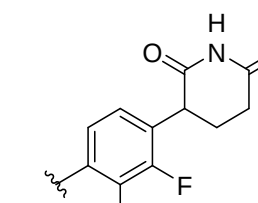
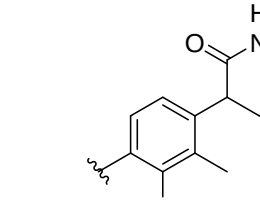
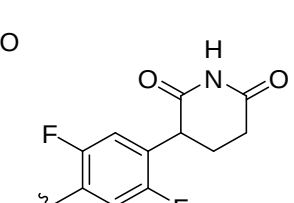


















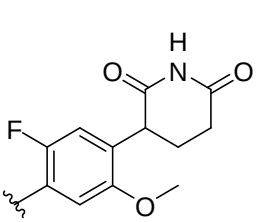
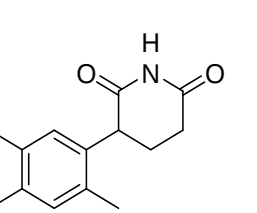
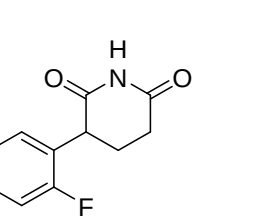
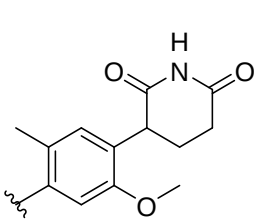

,

,

,

,

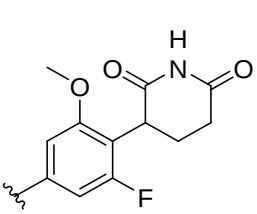
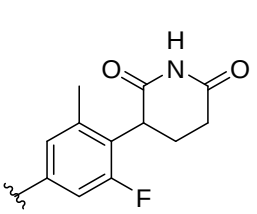
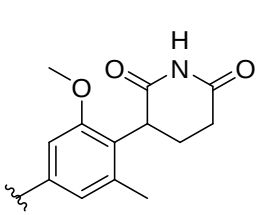
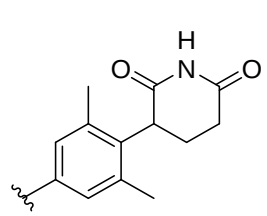

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

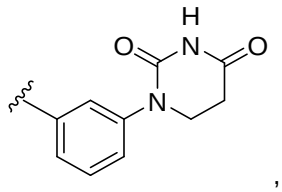
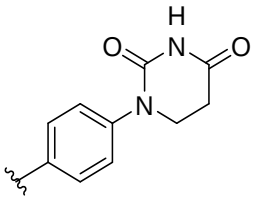
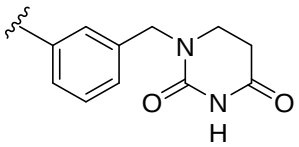
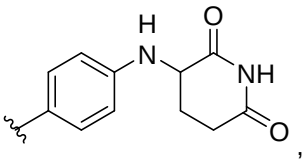
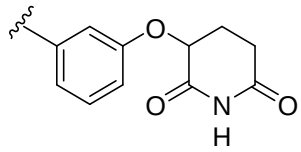
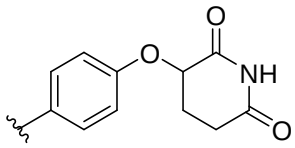
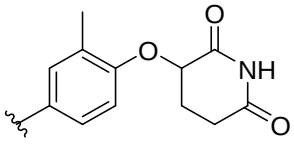
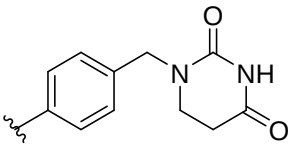
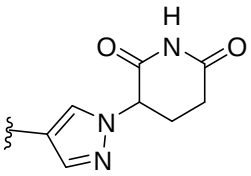
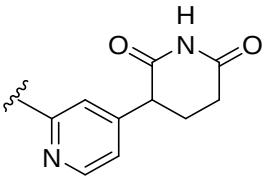
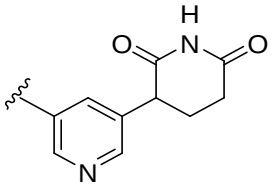
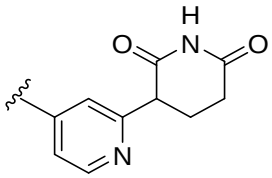
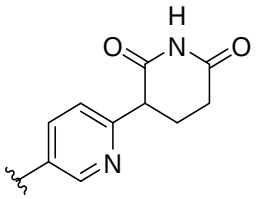
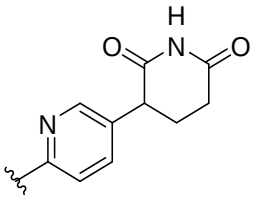
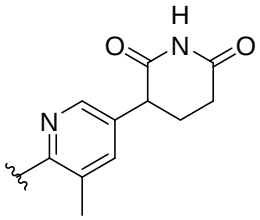
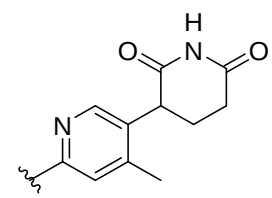
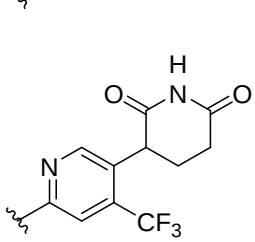
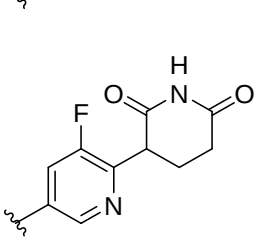

,

,

,

,

,

,

,

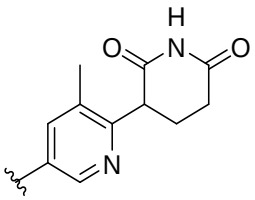
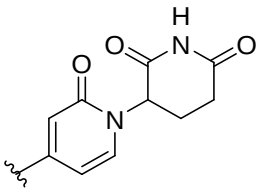
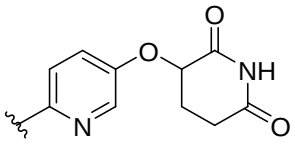
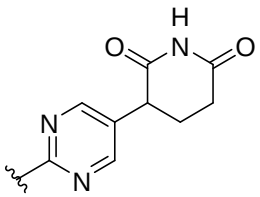
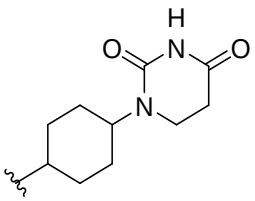
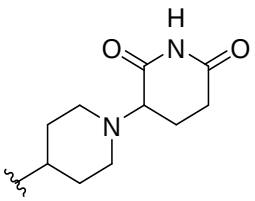
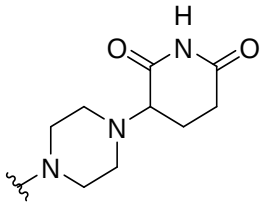
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

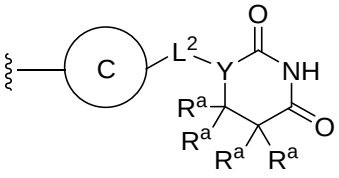
,

,

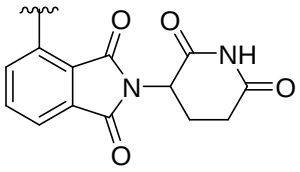
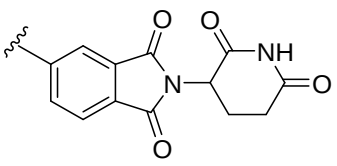
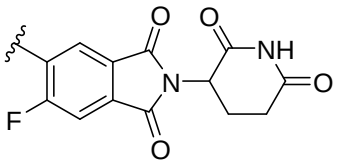
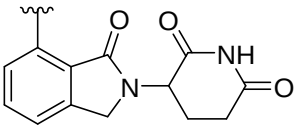
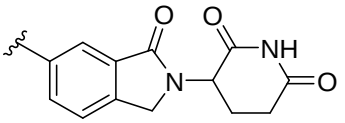
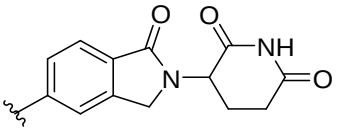
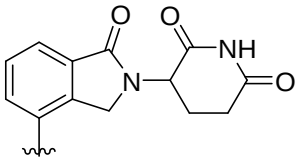
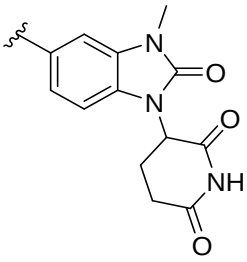
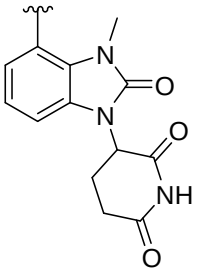
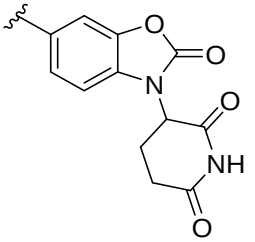
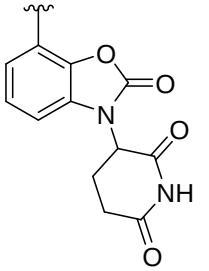
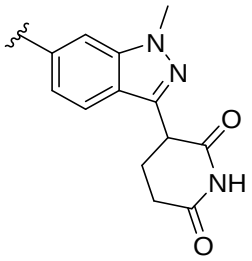
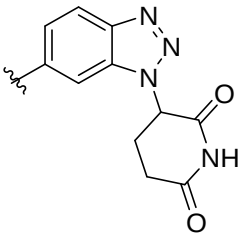
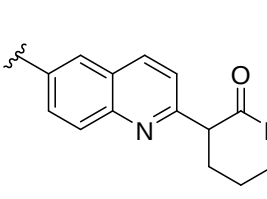
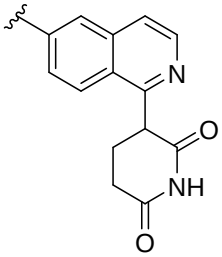
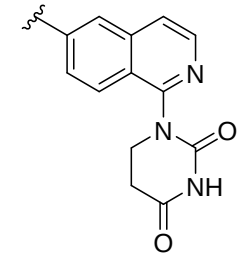
,

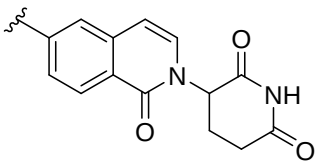
,

,

,

,

,

,

, y

.

217. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 215, en donde LBM o la porción

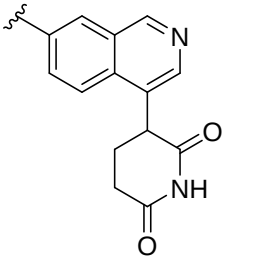
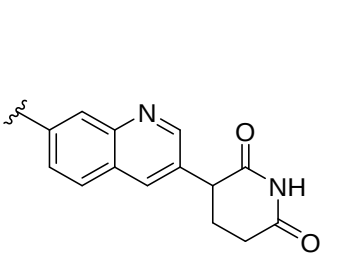
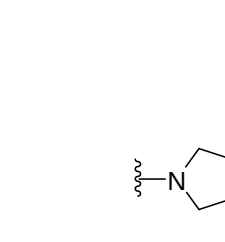
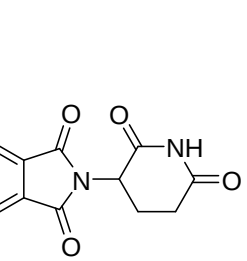
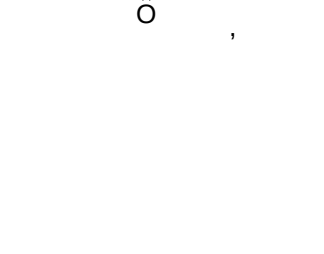
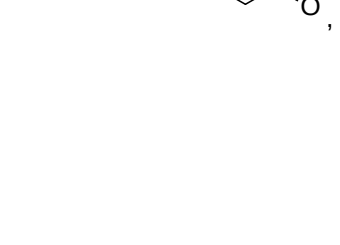
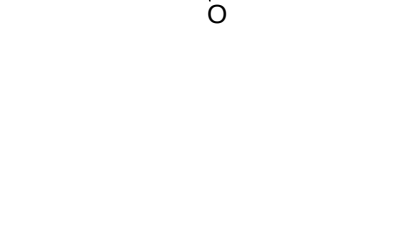


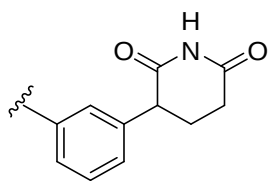
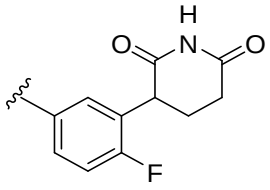
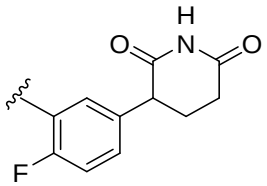
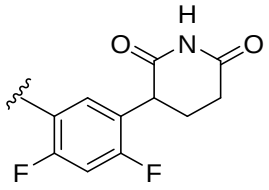
se seleccionan de:

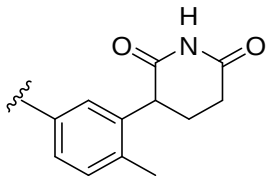
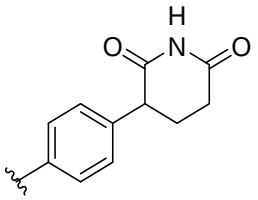
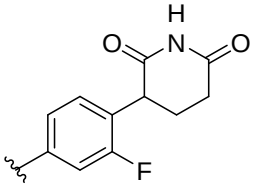
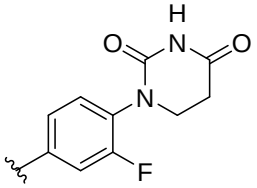

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

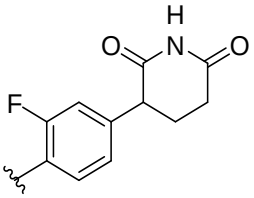
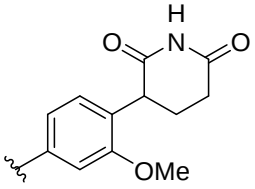
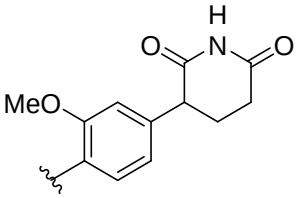
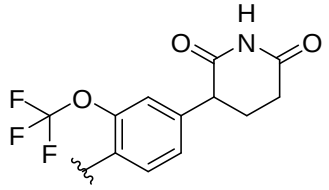
,

,

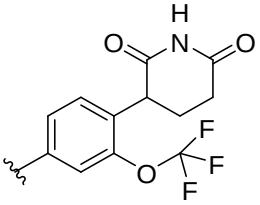
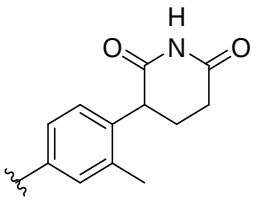
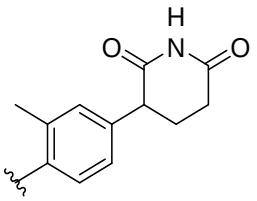
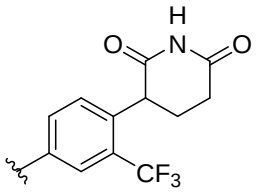
,

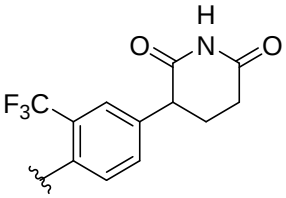
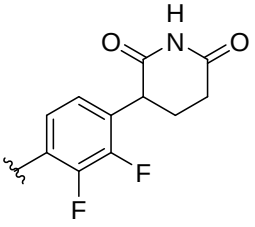
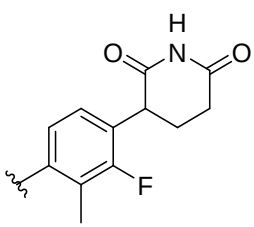
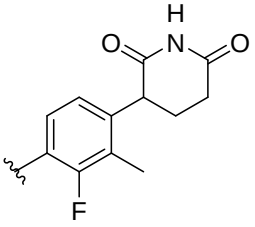
,

,

,

,

,

,

,

,

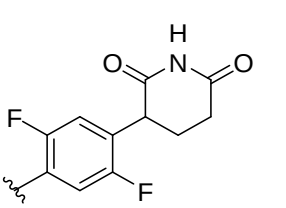
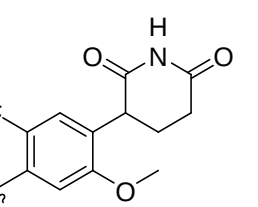
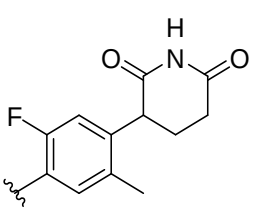
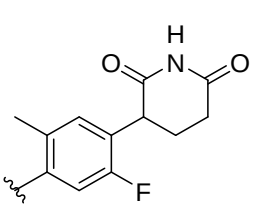

,

,

,

,

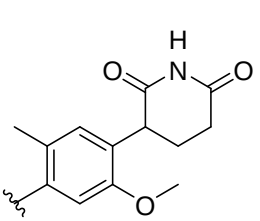
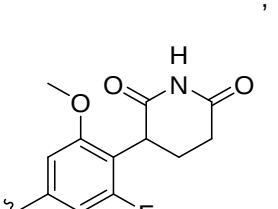
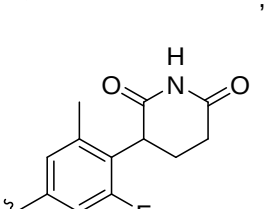
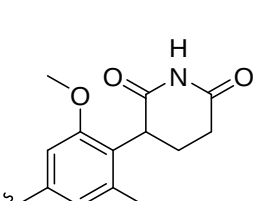

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

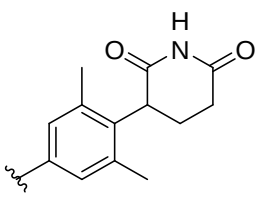
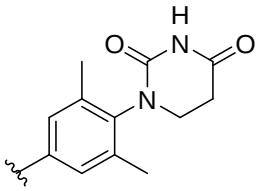
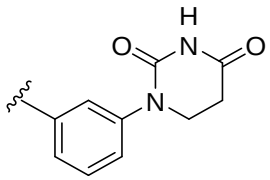
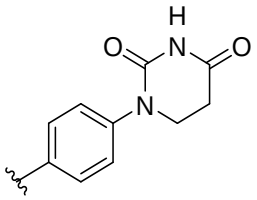
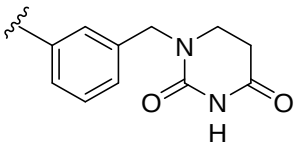
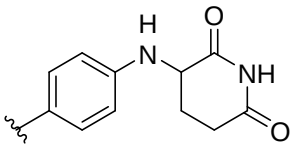
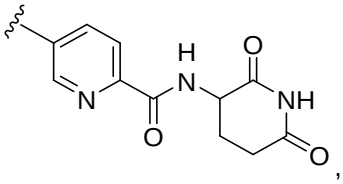
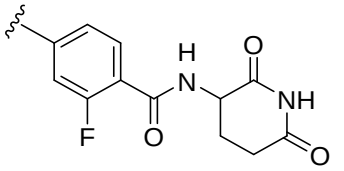
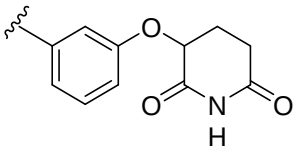
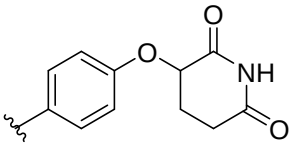
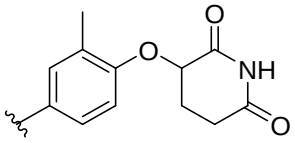
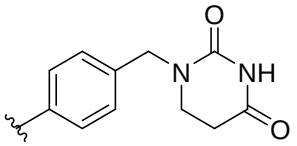
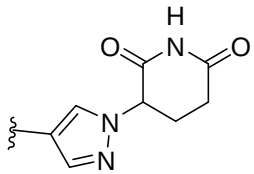
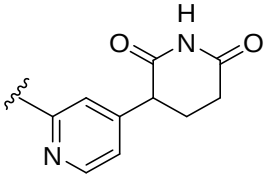
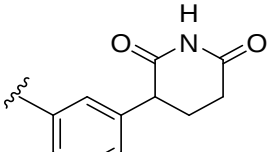
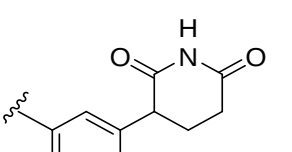
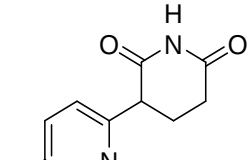
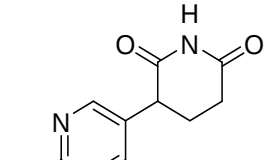
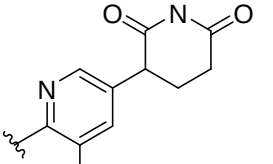
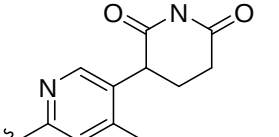
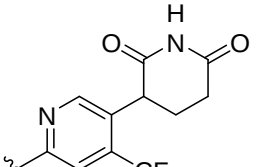
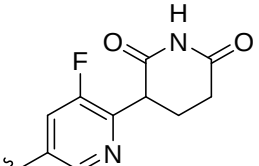
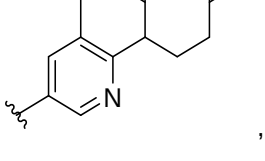
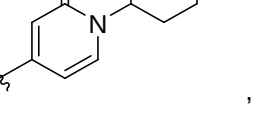
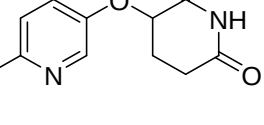
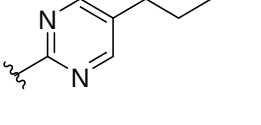
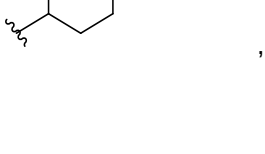
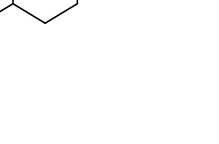

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

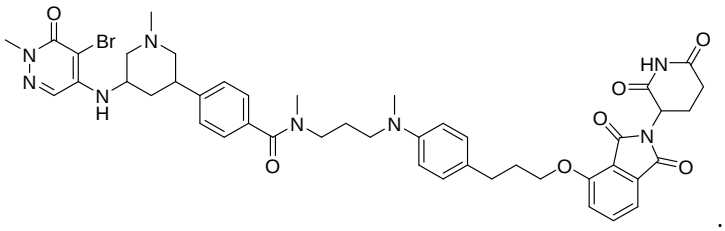
,

,

, y

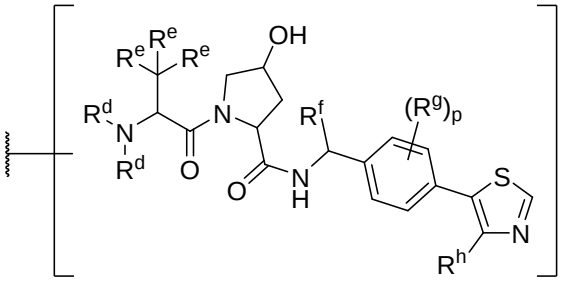
.

218. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el compuesto no es:



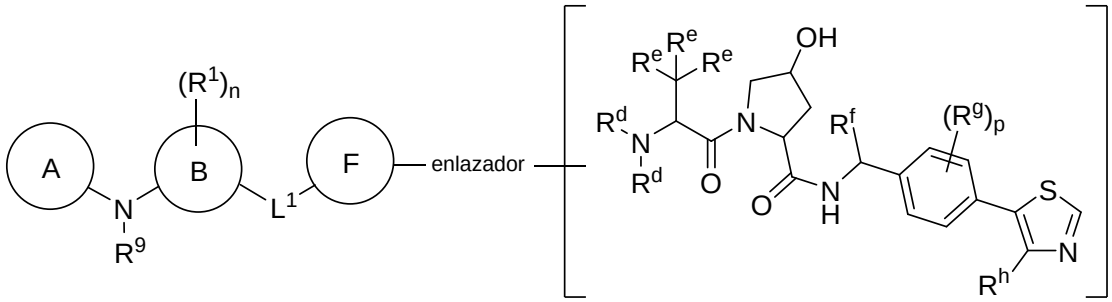
.

219. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde LBM es



.

220. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde el compuesto es de fórmula IV-1:



IV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f o R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R'; o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente -R;

R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es -R;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -CN, R u -OR;

p es 0, 1, 2 o 3;

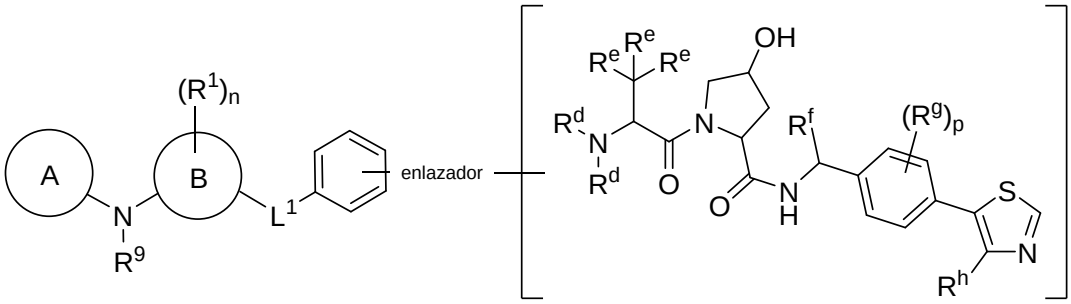
R^h es halógeno, o -R;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con

el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

221. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde el compuesto es de Fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f y R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno, -C(O)R, o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

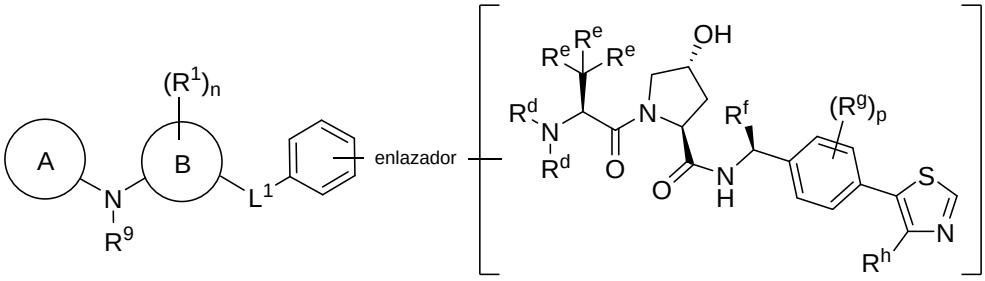
R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -OR, -CN, o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^h es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2, o 3.

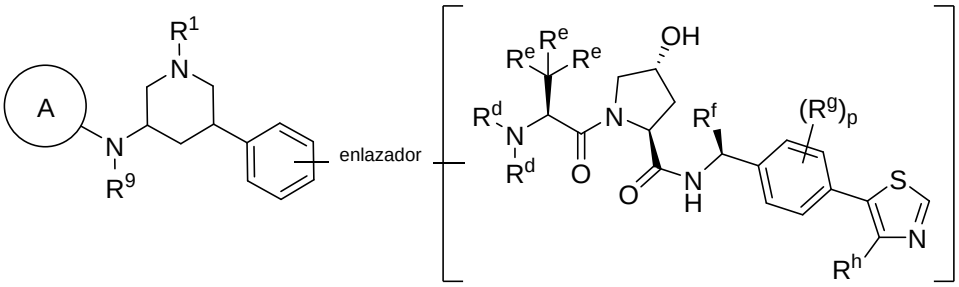
222. El compuesto de la modalidad 221, en donde el compuesto es de Fórmula IVA:



IVA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

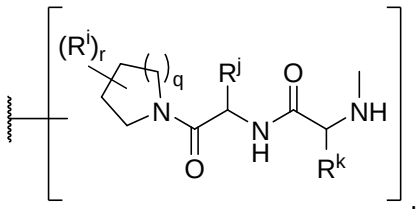
223. El compuesto de la modalidad 221, en donde el compuesto es de Fórmula IVA-1:



IVA-1

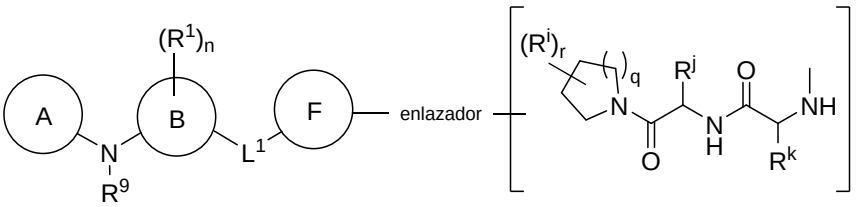
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

224. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde LBM es



.

225. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 148, en donde el compuesto es de fórmula V-1:



V-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -R, -C(O)N(R')2 o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un fenilo

opcionalmente sustituido o un anillo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es -R, o

R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es -R;

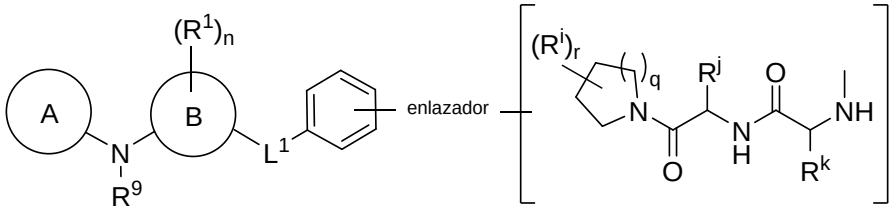
r es 1, 2, 3, 4, o 5;

q es 1 o 2.

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

226. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 148, en donde el compuesto es de Fórmula V:



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en un R^i o al anillo formado cuando dos grupos R^i se toman juntos;

cada R^i que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-C(O)N(R)_2$, o -N(R)C(O)R, o

dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^j es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6} y cicloalifático de C_{3-7}, o

R^j se combina con una instancia de R^i, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^k es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

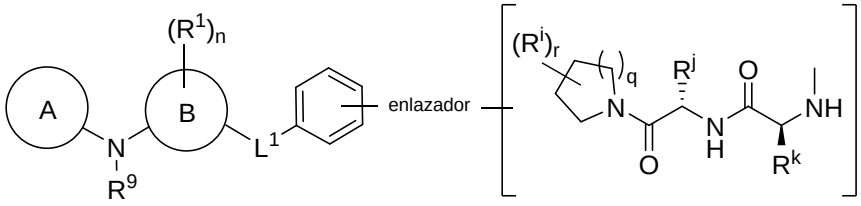
r es 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 1 o 2.

227. El compuesto de cualquiera de las modalidades 224 a 226, en donde al menos un R^i es -$C(O)N(R)_2$.

228. El compuesto de cualquiera de las modalidades 224 a 227, en donde dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

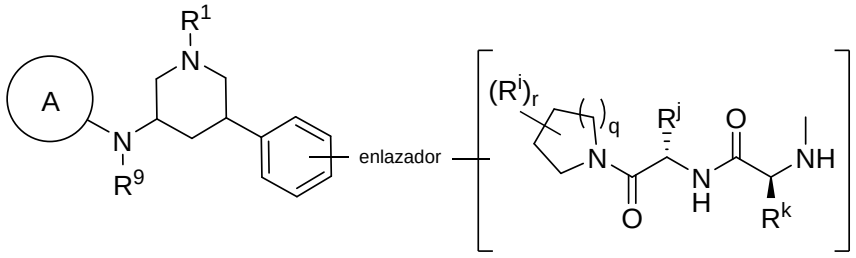
229. El compuesto de cualquiera de las modalidades 224 a 228, en donde el compuesto es de Fórmula VA:



VA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

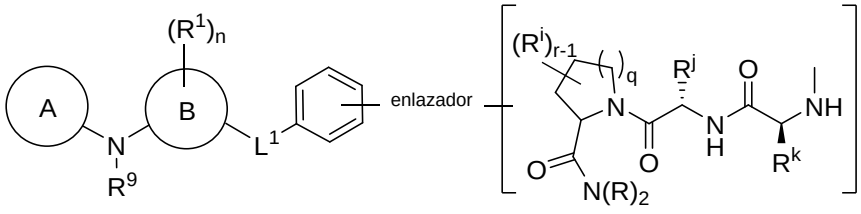
230. El compuesto de la modalidad 229, en donde el compuesto es de Fórmula VA-1:



VA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

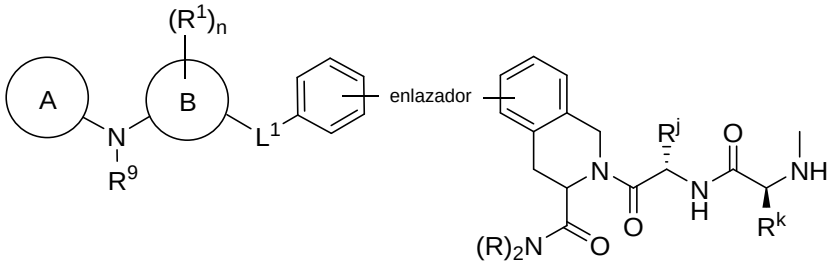
231. El compuesto de la modalidad 229, en donde el compuesto es de Fórmula VB:



VB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

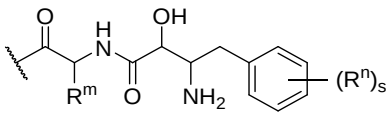
232. El compuesto de la modalidad 231, en donde el compuesto es de Fórmula VB-1:



VB-1

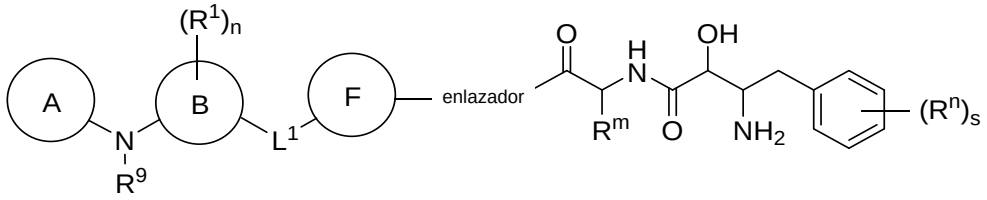
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

233. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde LBM es



.

234. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 148, en donde el compuesto es de fórmula VI-1:



VI-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^m es R;

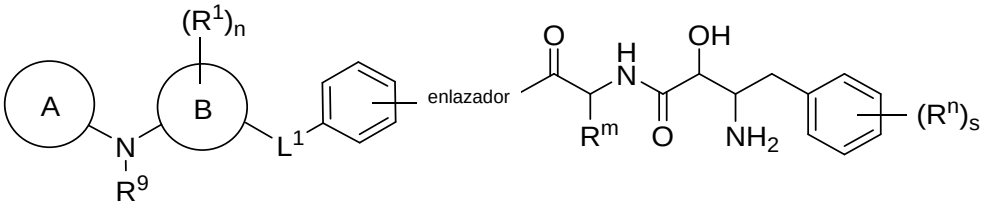
cada R^n es independientemente halógeno, -CN, -R o -OR;

s es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o $-S(O)_2R$, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

235. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde el compuesto es de Fórmula VI:



VI

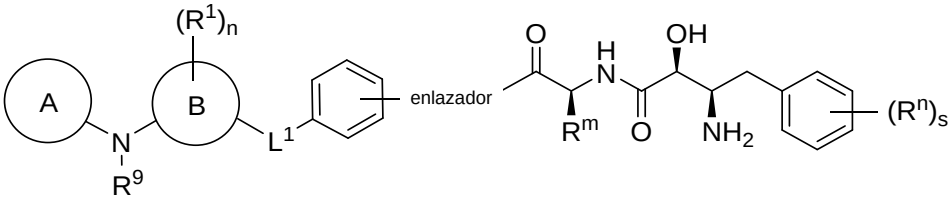
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^m es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^n es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

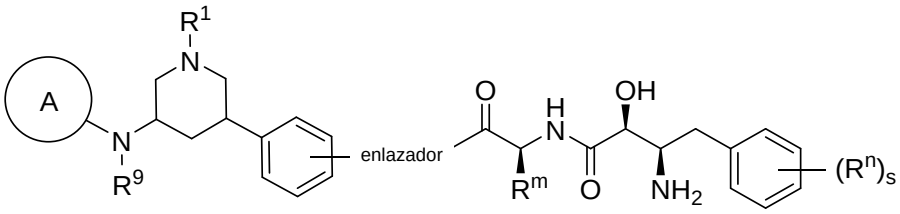
236. El compuesto de la modalidad 235, en donde el compuesto es de Fórmula VIA:



VIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

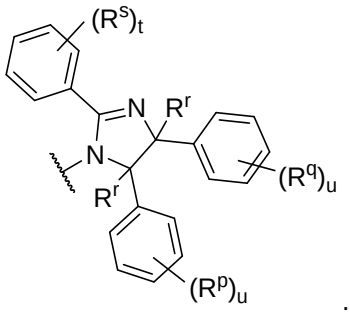
237. El compuesto de la modalidad 236, en donde el compuesto es de Fórmula VIA-1:



VIA-1

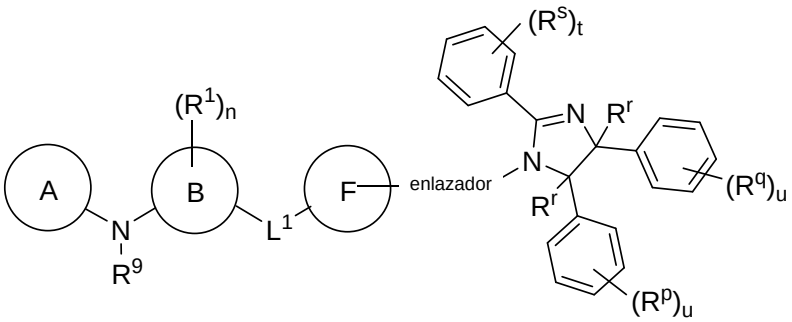
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

238. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde LBM es



.

239. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 148, en donde el compuesto es de fórmula VII-1:



VII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

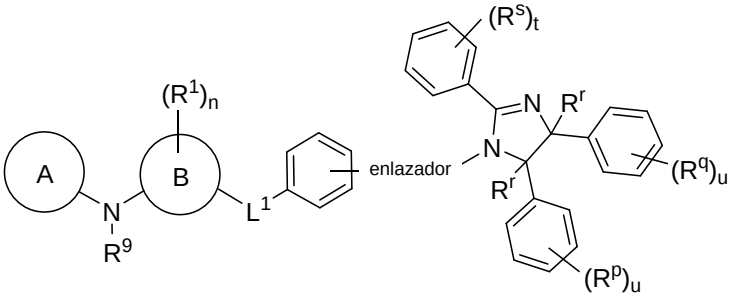
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

240. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde el compuesto es de Fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

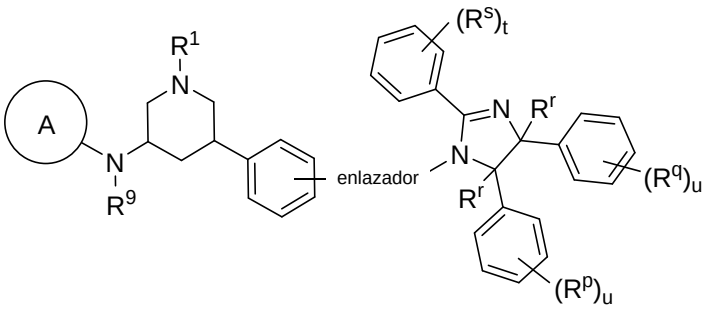
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

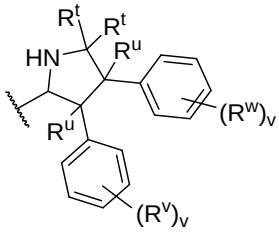
241. El compuesto de la modalidad 240, en donde el compuesto es de Fórmula VIIA:



VIIA

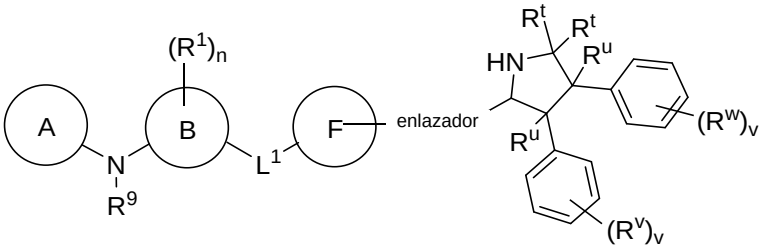
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

242. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde LBM es



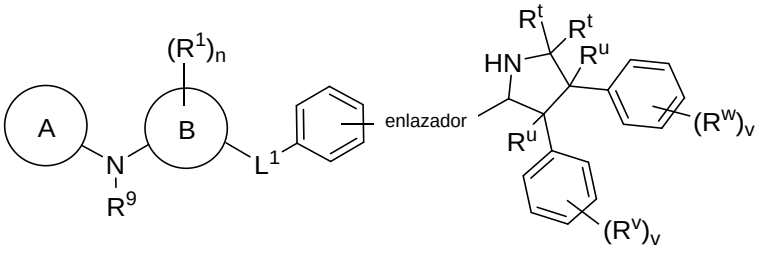
.

243. El compuesto de cualquiera de las modalidades1 a 148, en donde el compuesto es de fórmula VIII-1:



VIII-1.

244. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 148, en donde el compuesto es de Fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^t es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático

o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^v es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

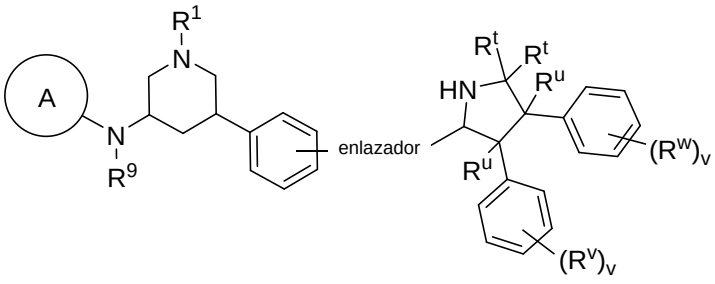
una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

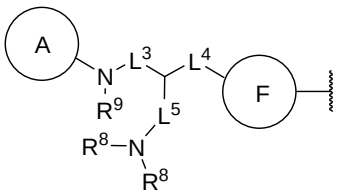
245. El compuesto de cualquiera de las modalidades 242 a 244, en donde el compuesto es de Fórmula VIIIA:



VIIIA

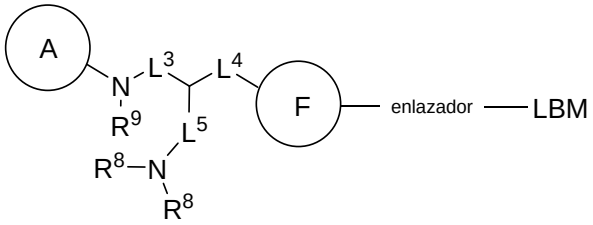
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

246. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde PBM es



.

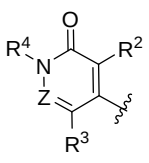
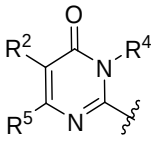
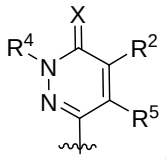
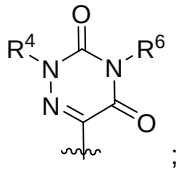
247. Un compuesto de Fórmula IX-1:



IX-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:


, 
, 
, y 
;

Z es N o CR^3;

R^2 es halógeno, -CN, o -R;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, o -R;

R^4 es -R';

R^5 es halógeno, −CN, o -R, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es -R';

X es O o NR^7;

R^7 es -R', o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es -R';

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituida;

cada R^8 es independientemente -R';

El anillo F es un anillo de 3 a 16 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

El enlazador es un enlace covalente o una cadena hidrocarburo de C_1-C_{20} bivalente, opcionalmente sustituida, saturada o no saturada, lineal o ramificada, en la que una o más unidades de metileno están opcionalmente y de forma independiente sustituidas por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

cada Cy es, independientemente, un anillo bivalente de 3 a 16 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3;

cada R' es independientemente -R, -C(O)R, o -$S(O)_2$R, o dos R' unidos al mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo opcionalmente sustituido de 3 a 16 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-8}, cicloalifático de C_{3-10}, heteroalifático de C_1-C_8 con 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, arilo de C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

248. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 247, en donde el anillo F es un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

249. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 247, en donde el anillo F es un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

250. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 247, en donde el anillo F es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

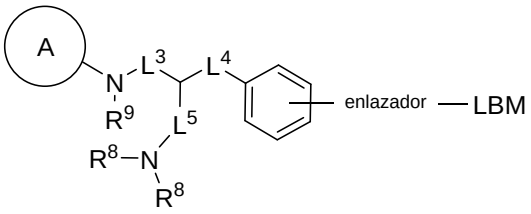
251. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 248, en donde el anillo F es aromático.

252. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 251, en donde el anillo F es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

253. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 251, en donde el anillo F es un 1,4-fenileno opcionalmente sustituido.

254. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 251, en donde el anillo F es 1,4-fenileno.

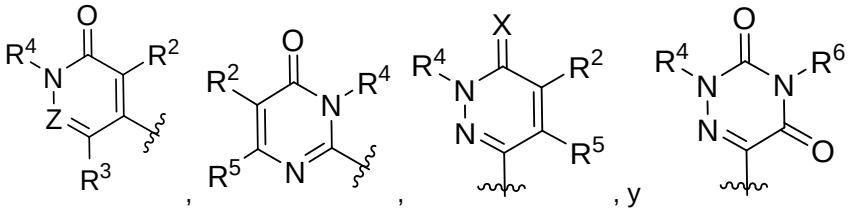
255. Un compuesto de Fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^8 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

256. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

257. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es hidrógeno.

258. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es halógeno.

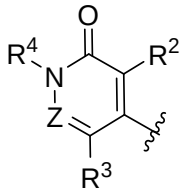
259. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es -Cl.

260. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es -Br.

261. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^2 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

262.El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 255, en donde R^3 es hidrógeno.

263. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 262, en donde el anillo A es



.

264. El compuesto de la modalidad 263, en donde Z es N.

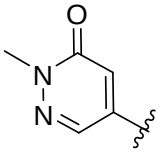
265. El compuesto de la modalidad 263, en donde Z es CR^3.

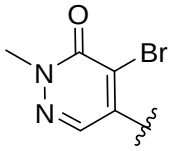
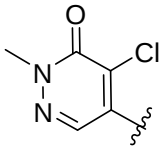
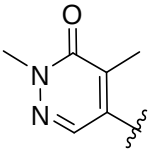
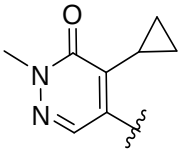
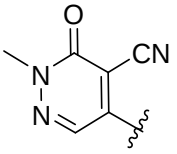
266. El compuesto de cualquiera de las modalidades 263 a 265, en donde R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

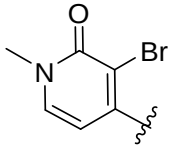
267. El compuesto de cualquiera de las modalidades 263 a 265, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

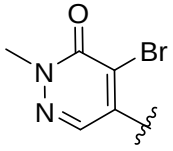
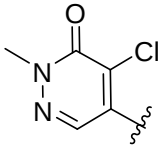
268. El compuesto de cualquiera de las modalidades 263 a 265, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6}.

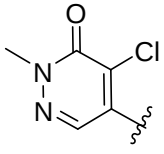
269. El compuesto de cualquiera de las modalidades 263 a 265, en donde R^4 es metilo.

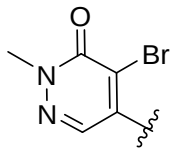
270. El compuesto de la modalidad 263, en donde el anillo A se selecciona entre  ,

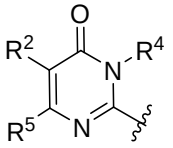
 ,  ,  ,  , y  .

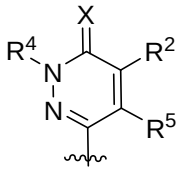
271. El compuesto de la modalidad 263, en donde el anillo A se selecciona entre  ,

 , y  .

272. El compuesto de la modalidad 263, en donde el anillo A es  .

273. El compuesto de la modalidad 263, en donde el anillo A es  .

274. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 262, en donde el anillo A es  .

275. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 262, en donde el anillo A es  .

276. El compuesto de la modalidad 275, en donde X es O.

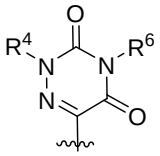
277. El compuesto de la modalidad 275, en donde X es NR^7.

278. El compuesto de la modalidad 277 en donde R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

279. El compuesto de la modalidad 278, en donde el anillo formado es aromático.

280. El compuesto de cualquiera de las modalidades 274 a 279, en donde R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

281. El compuesto de la modalidad 280, en donde el anillo formado es aromático.

282. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 262, en donde el anillo A es  .

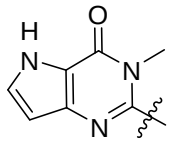
283. El compuesto de la modalidad 282, en donde R^6 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

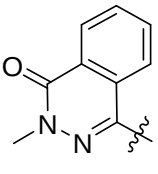
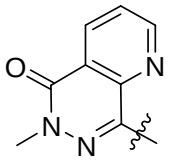
284. El compuesto de cualquiera de las modalidades 274 a 283, en donde R^4 es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

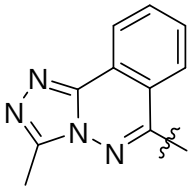
285. El compuesto de cualquiera de las modalidades 274 a 283, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

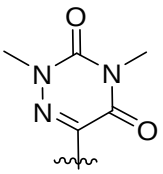
286. El compuesto de cualquiera de las modalidades 274 a 283, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6}.

287. El compuesto de cualquiera de las modalidades 274 a 283, en donde R^4 es metilo.

288. El compuesto de la modalidad 274, en donde el anillo A es  .

289. El compuesto de la modalidad 275, en donde el anillo A se selecciona entre  y  .

290. El compuesto de la modalidad 275, en donde el anillo A es  .

291. El compuesto de la modalidad 275, en donde el anillo A es  .

292. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 291, en donde R^9 es hidrógeno.

293. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 292, en donde L^3 es un enlace covalente.

294. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 292, en donde L^3 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida.

295. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 294, en donde L^4 es un enlace covalente.

296. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 294, en donde L^4 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida.

297. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 296, en donde L^5 es un enlace covalente.

298. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 296, en donde L^5 es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida.

299. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 298, en donde cada R^8 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

300. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 298, en donde cada R^8 es alquilo de C_{1-6}.

301. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador tiene menos de 14 átomos de longitud.

302. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador tiene menos de 11 átomos de longitud.

303. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador tiene menos de 11 átomos de longitud.

304. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde la longitud más corta del enlazador es aproximadamente 14 átomos o no más.

305. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde la longitud más corta del enlazador es aproximadamente 10 átomos o no más.

306. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

307. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos sp^3 consecutivos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 2.

308. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de uniones entre dos átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de 5, 4, 3, 2 o 1.

309. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de uniones entre dos átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de 1.

310. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos C, O, y S sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

311. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos C, O, y S sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

312. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

313. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos sp^3 no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

314. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 5, 4, 3, 2 o 1.

315. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el número de átomos

no cíclicos en la cadena más corta del enlazador es aproximadamente o no más de aproximadamente 1.

316. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

317. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

318. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

319. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

320. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-.

321. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde una unidad de metileno se sustituye por -Cy-.

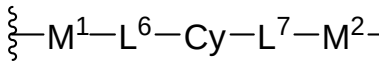
322. El compuesto de la modalidad 321, en donde -Cy- se encuentra en una cadena más corta.

323. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)N(R)-.

324. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde el enlazador comprende al menos un triple enlace.

325. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –Cy-.

326. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde el enlazador es:

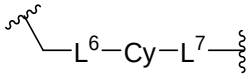
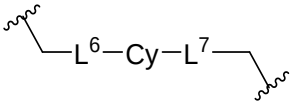
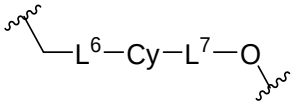
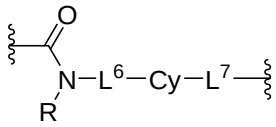
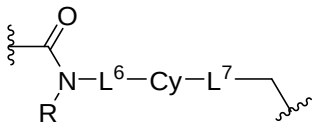
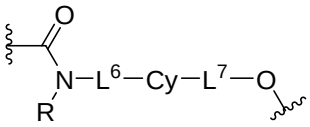
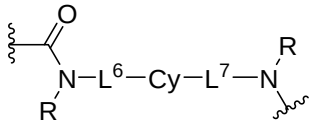
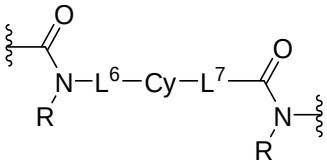
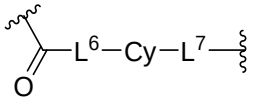
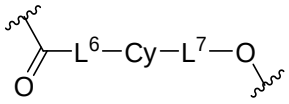
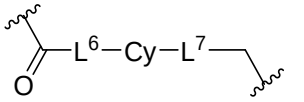
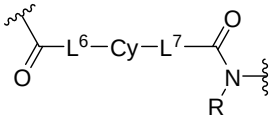


,

en donde:

M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son $–CH_2$-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

L^6 y L^7 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

327. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde el enlazador se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

328. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde -Cy- es monocíclico.

329. El compuesto de la modalidad 328, en donde -Cy- tiene de 3 a 10 miembros.

330. El compuesto de cualquiera de las modalidades 328 a 329, en donde -Cy- tiene 4, 5 o 6 miembros.

331. El compuesto de cualquiera de las modalidades 328 a 330, en donde -Cy- es saturado.

332. El compuesto de cualquiera de las modalidades 328 a 331, en donde -Cy- es parcialmente insaturado.

333. El compuesto de cualquiera de las modalidades 328 a 332, en donde -Cy- tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

334. El compuesto de cualquiera de las modalidades 328 a 333, en donde -Cy- tiene al menos un átomo de nitrógeno.

335. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde -Cy- es policíclico.

336.El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 322, en donde -Cy- es bicíclico.

337. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 336, en donde -Cy- tiene 6 a 16 miembros.

338. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 337, en donde -Cy- tiene 7 a 12 miembros.

339. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 338, en donde -Cy- tiene 7, 8, 9, 10 u 11 miembros.

340. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 338, en donde -Cy- tiene 11 miembros.

341. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 340, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente de 4 a 7 miembros.

342. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 341, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente de 4 a 6 miembros.

343. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 342, en donde la unidad de anillo monocíclico está saturada.

344. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 343, en donde la unidad de anillo monocíclico tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

345. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 344, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

346. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 345, en donde cada unidad de anillo monocíclico tiene independientemente al menos un átomo de nitrógeno.

347. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 346, en donde -Cy- es saturado.

348. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 346, en donde la unidad de anillo monocíclico está parcialmente insaturada.

349. El compuesto de cualquiera de las modalidades 335 a 348, en donde -Cy- es espiro.

350. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 349, en donde el enlazador comprende uno o más nitrógenos básicos.

351. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 349, en donde -Cy- comprende uno o más nitrógenos básicos.

352. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 349, en donde -Cy- es un anillo diamina.

353. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 327, en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

354. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 327, en donde Cy es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

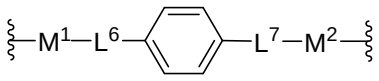
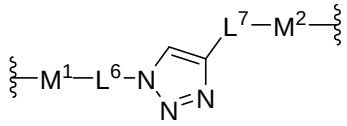
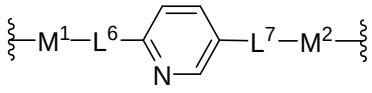
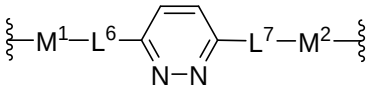
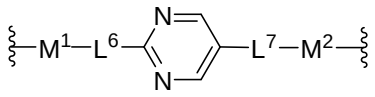
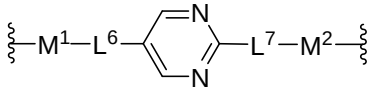
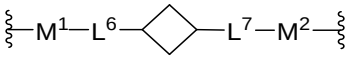
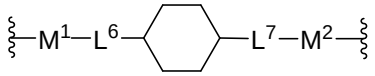
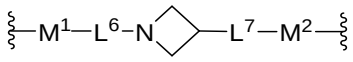
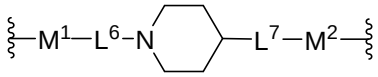
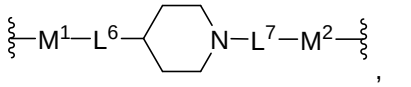
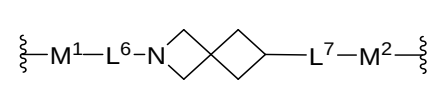
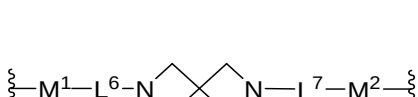
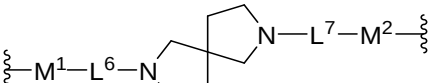
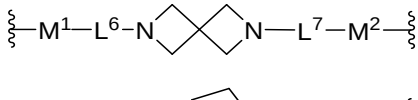
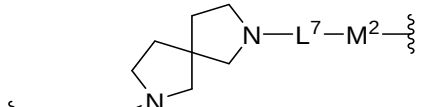
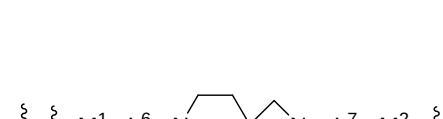
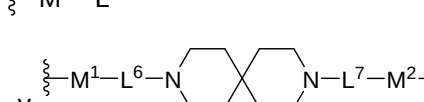
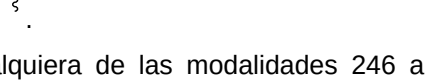
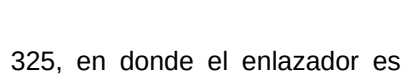
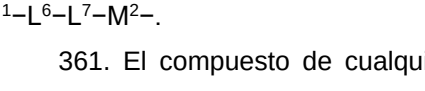
355. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 327, en donde Cy es un heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

356. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 327, en donde Cy es un heterociclilo espirocíclico de 6 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S.

357. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 356, en donde -Cy- está sustituido.

358. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 356, en donde -Cy- está no sustituido.

359. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 356, en donde el enlazador se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

360. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 325, en donde el enlazador es $-M^1-L^6-L^7-M^2-$.

361. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 360, en donde M^1 es un enlace covalente.

362. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 360, en donde M^1 es -CH_2- opcionalmente sustituido.

363. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 360, en donde M^1 es –CH_2-.

364. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 360, en donde M^1 es -C(O)-.

365. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 364, en donde M^1 está unido a PBM.

366. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 365, en donde L^6 es un enlace covalente.

367. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 365, en donde L^6 es -CH_2- opcionalmente sustituido.

368. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 367, en donde L^7 es un enlace covalente.

369. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 367, en donde L^7 es -O-.

370. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 369, en donde M^2 es un enlace covalente.

371. El compuesto de cualquiera de las modalidades 326 a 369, en donde M^2 es -O-.

372. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

373. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es un enlazador de la modalidad 138.

374. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es un enlazador de la modalidad 139.

375. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 300, en donde el enlazador es un enlazador de la modalidad 140.

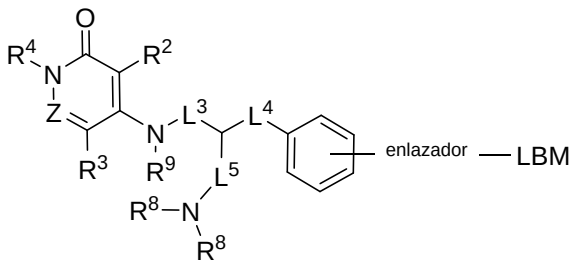
376. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde LBM es una porción de unión a CRBN.

377. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde LBM es una porción de unión a VHL.

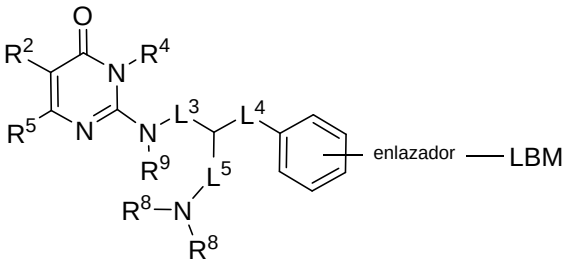
378. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde LBM es una porción de unión a IAP.

379. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde LBM es una porción de unión a MDM2.

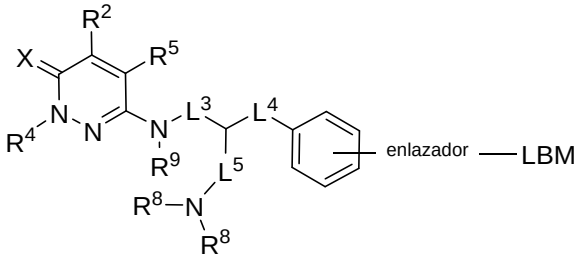
380. El método de cualquiera de las reivindicaciones 246 a 375, en donde el compuesto de Fórmula IXA, IXB, IXC o IXD:



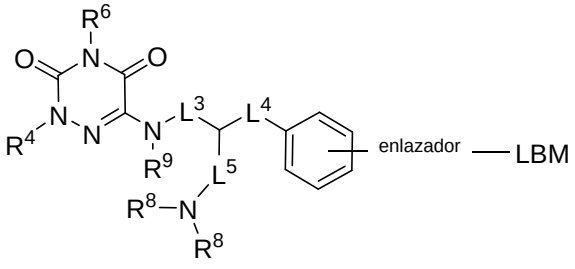
IXA



IXB



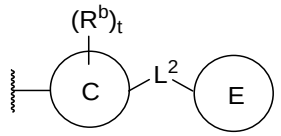
IXC



IXD

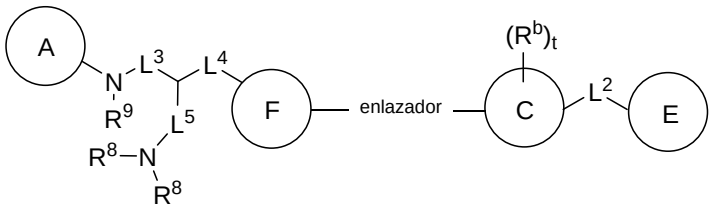
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

381. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde LBM es



.

382. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde el compuesto es de fórmula X-1:



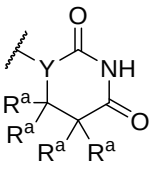
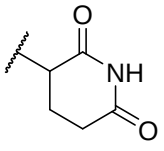
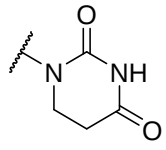
X-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^b es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

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

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre  y  ;

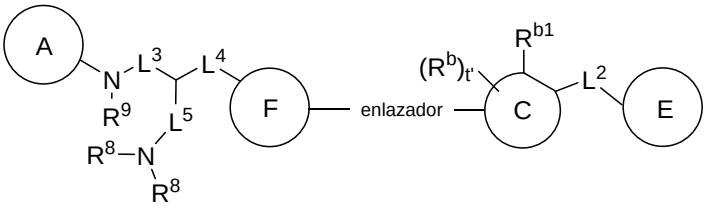
Y es N o CH; y

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R'.

383. El compuesto de la modalidad 382, en donde t es 1.

384. El compuesto de la modalidad 382, en donde t es 0.

385. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde el compuesto es de fórmula X-3:



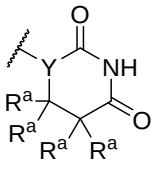
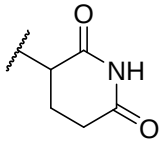
X-3

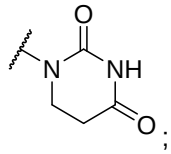
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^b y R^{b1} es independientemente halógeno, -CN, -R' o -OR;

t' es 0, 1, 2, o 3;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcionalmente y de forma independiente por -O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -S(O)-, SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o -Cy-;

el anillo E es  , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre 

y  ;

Y es N o CH; y

cada R^a es independientemente halógeno, -CN, o R'.

386. El compuesto de la modalidad 385, en donde t' es 0.

387. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} no es H.

388. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

389. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

390. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es alquilo de C_{1-6}.

391. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es haloalquilo de C_{1-6}.

392. El compuesto de cualquiera las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

393. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

394. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es -OR en donde R es alquilo de C_{1-6}.

395. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es -OR en donde R es haloalquilo de C_{1-6}.

396. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es halógeno.

397. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es $-OCF_3$-.

398. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es $-OCH_3$-.

399. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es $-CF_3$-.

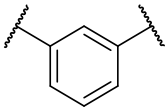
400. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es $-CH_3$-.

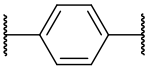
401. El compuesto de cualquiera de las modalidades 385 a 386, en donde R^{b1} es -F.

402. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 401, en donde el anillo C es aromático.

403. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

404. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo fenilo.

405. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es  opcionalmente sustituido.

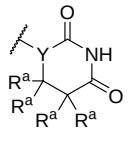
406. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es  opcionalmente sustituido.

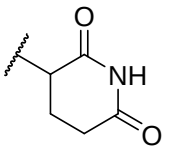
407. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

408. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

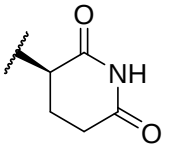
409. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

410. El compuesto de la modalidad 402, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

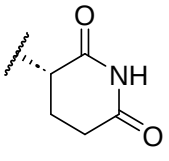
411. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es  .

412. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es un  opcionalmente sustituido.

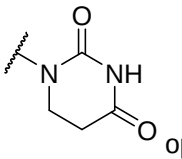
413. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es un

 opcionalmente sustituido.

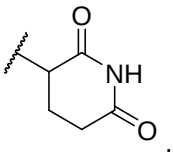
414. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es un

 opcionalmente sustituido.

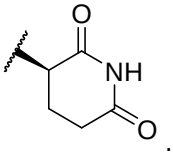
415. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es

 opcionalmente sustituido.

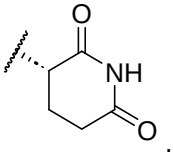
416. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es

 .

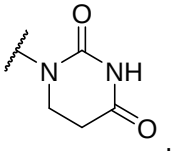
417. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es

 .

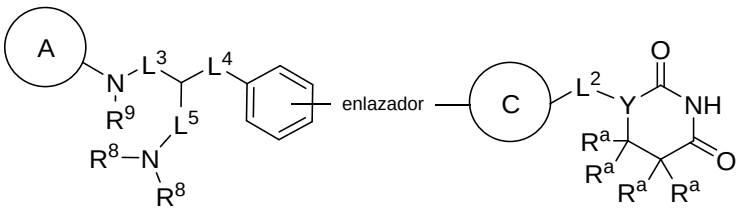
418. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es

 .

419. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 410, en donde el anillo E es

 .

420. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 375, en donde el compuesto es de Fórmula X:



X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

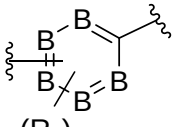
cada R^a es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^a, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, $-SO_2-$, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

Y es N o CH.

421. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalifático de C_{5-6}, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

422. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

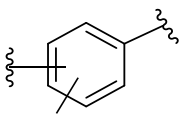
423. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es 

, en donde:

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

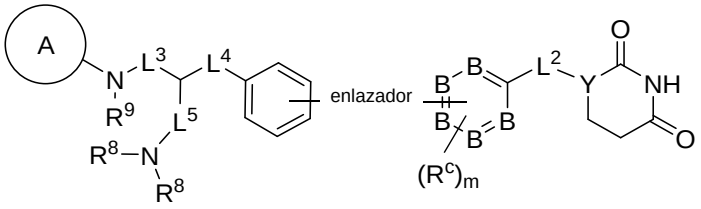
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

424. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es 

.

425. El compuesto de la modalidad 420, en donde el compuesto es de Fórmula XB:



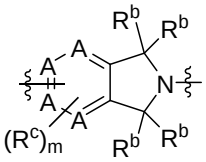
XB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

426. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es un cicloalifático de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

427. El compuesto de la modalidad 420, en donde el anillo C es heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

428. El compuesto de la modalidad 427, en donde el anillo C es:



en donde:

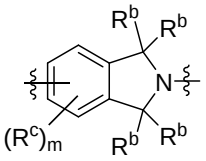
cada A es independientemente N, C o CH, siempre que no más de dos grupos A sean N;

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

429. El compuesto de la modalidad 428, en donde el anillo C es:



.

430. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es un enlace covalente.

431. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido.

432. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es $–CH_2-$.

433. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -O-.

434. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -S-.

435. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -C(O)N(R)-, o -

N(R)C(O)-.

436. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -C(O)NH-, o -NHC(O)-.

437. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -N(R)-.

438. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es –NH-.

439. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es -Cy-.

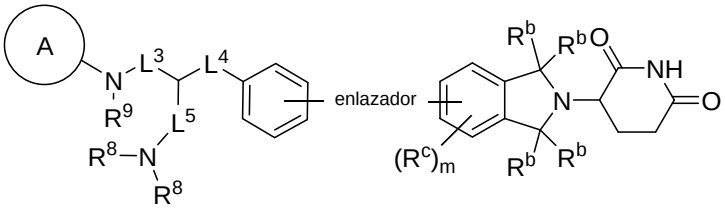
440. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 434, en donde L^2 es –Cy-, en donde -Cy- es aromático.

441. El compuesto de cualquiera de las modalidades 420 a 440, en donde Y es N.

442. El compuesto de cualquiera de las modalidades 420 a 440, en donde Y es CH.

443. El compuesto de cualquiera de las modalidades 420 a 442, en donde cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}.

444. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 429, en donde el compuesto es de Fórmula XA:



XA

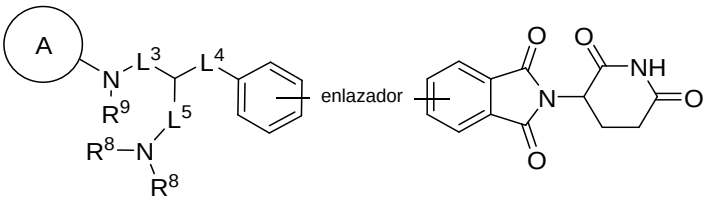
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

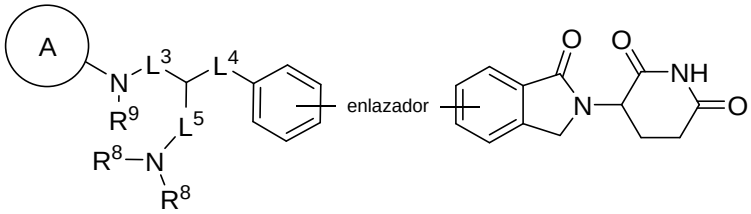
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

445. El compuesto de la modalidad 444, en donde el compuesto es de fórmula XA-1 o XA-2:



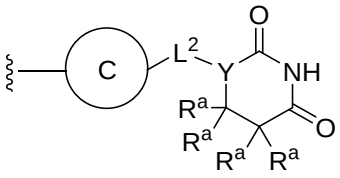
XA-1



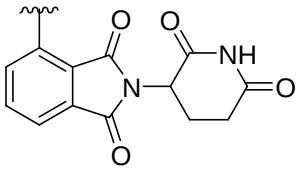
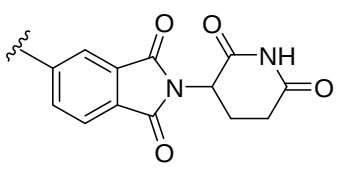
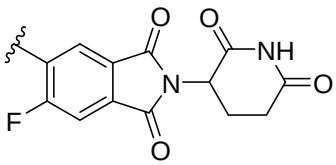
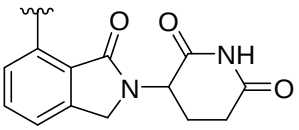
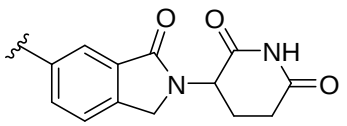
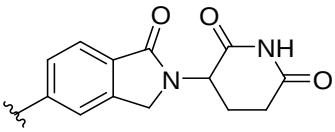
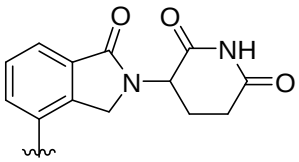
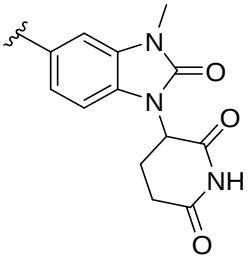
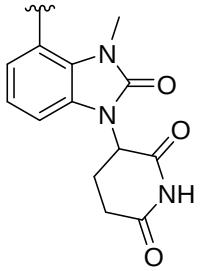
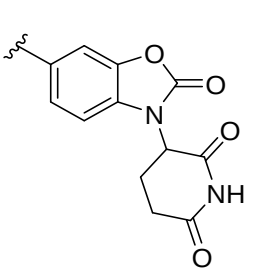
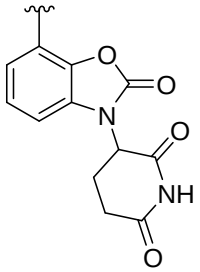
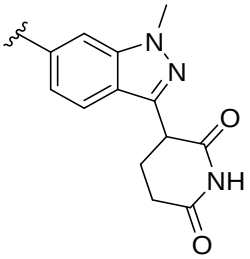
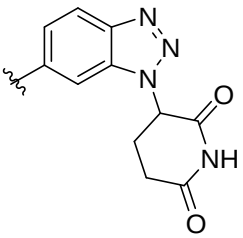
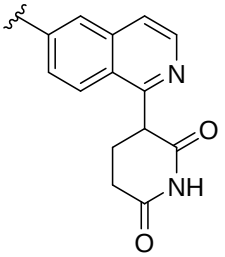
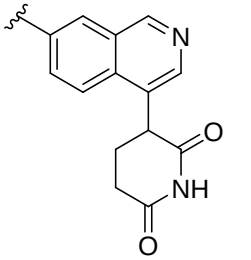
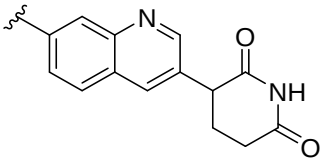
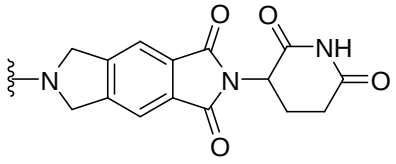
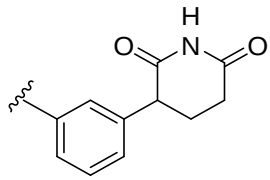
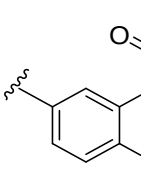
XA-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

446. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 420, en donde LBM o la porción



se seleccionan de:

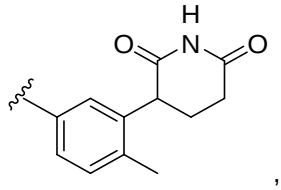
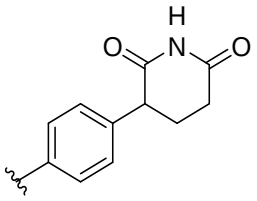
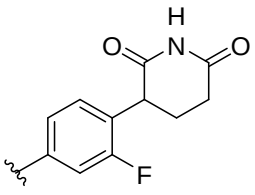
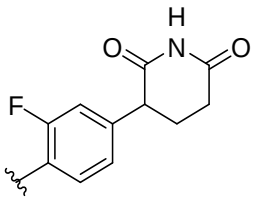
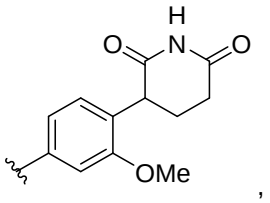
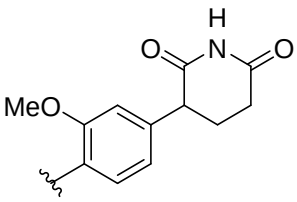
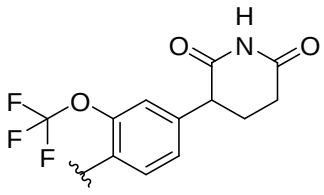
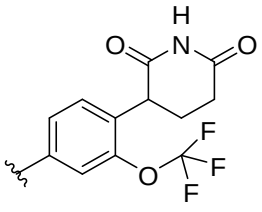
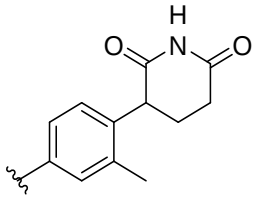
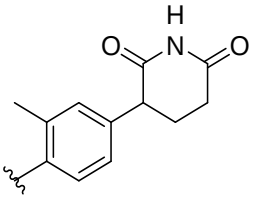
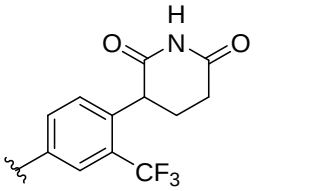
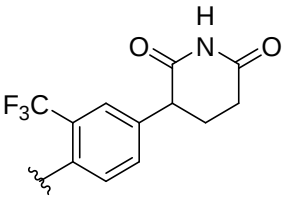
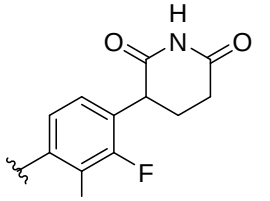
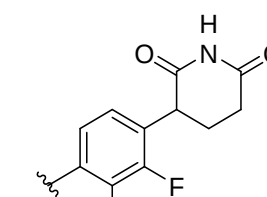
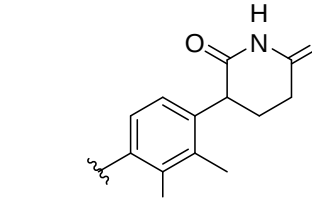
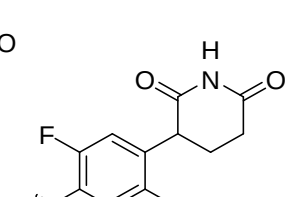
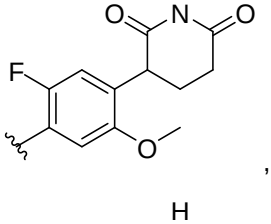
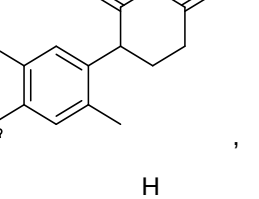
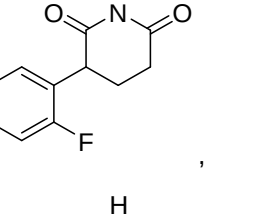
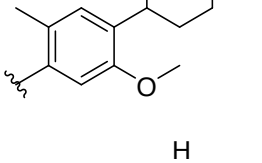
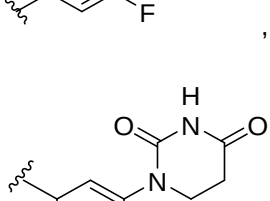
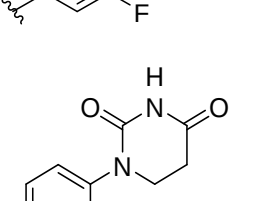
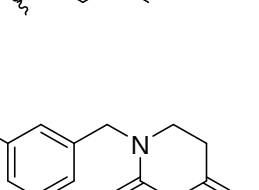
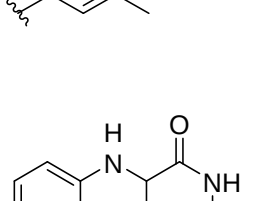

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

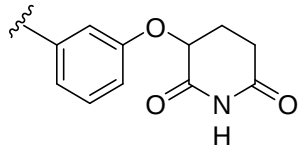
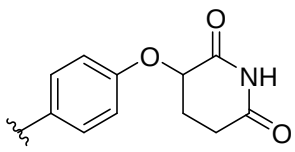
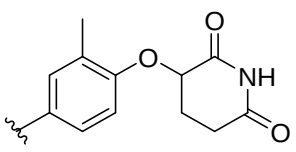
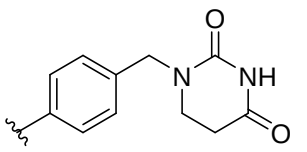
,

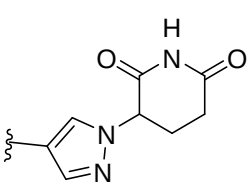
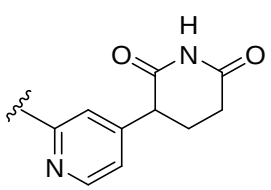
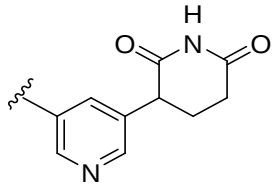
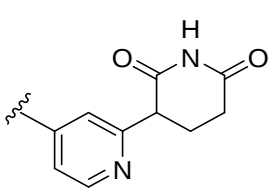
,

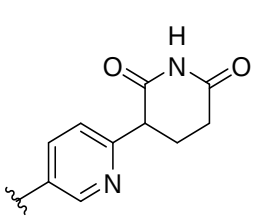
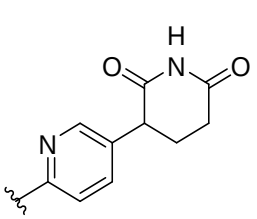
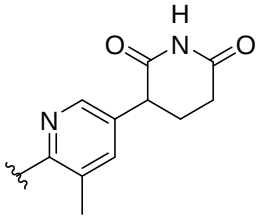
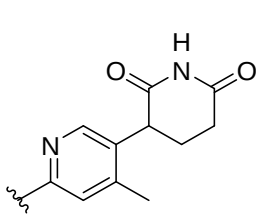
,

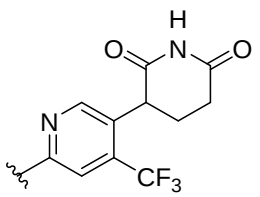
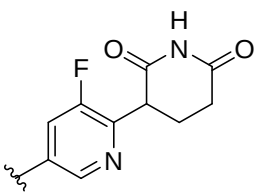
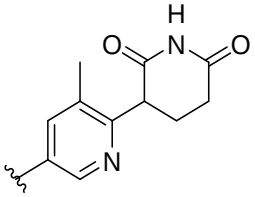
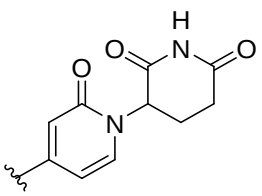
,

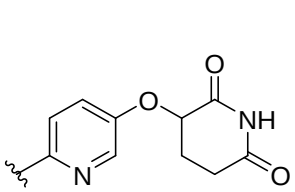
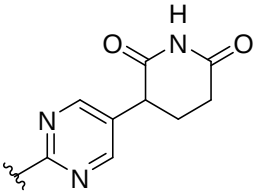
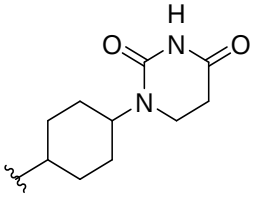
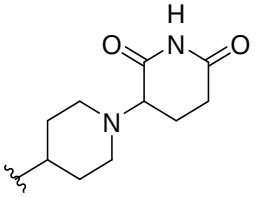
,

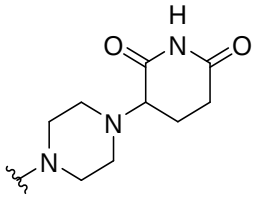





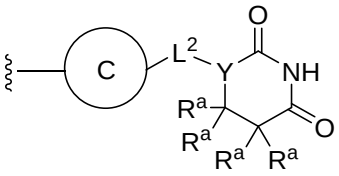





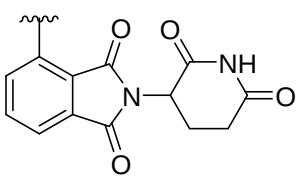
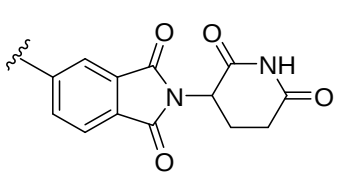




y

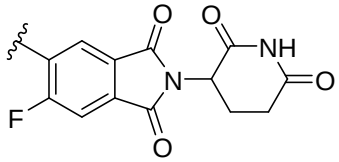
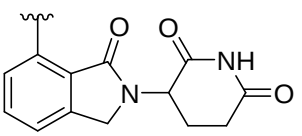
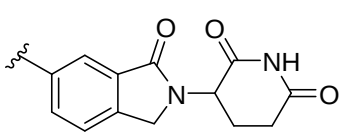

.

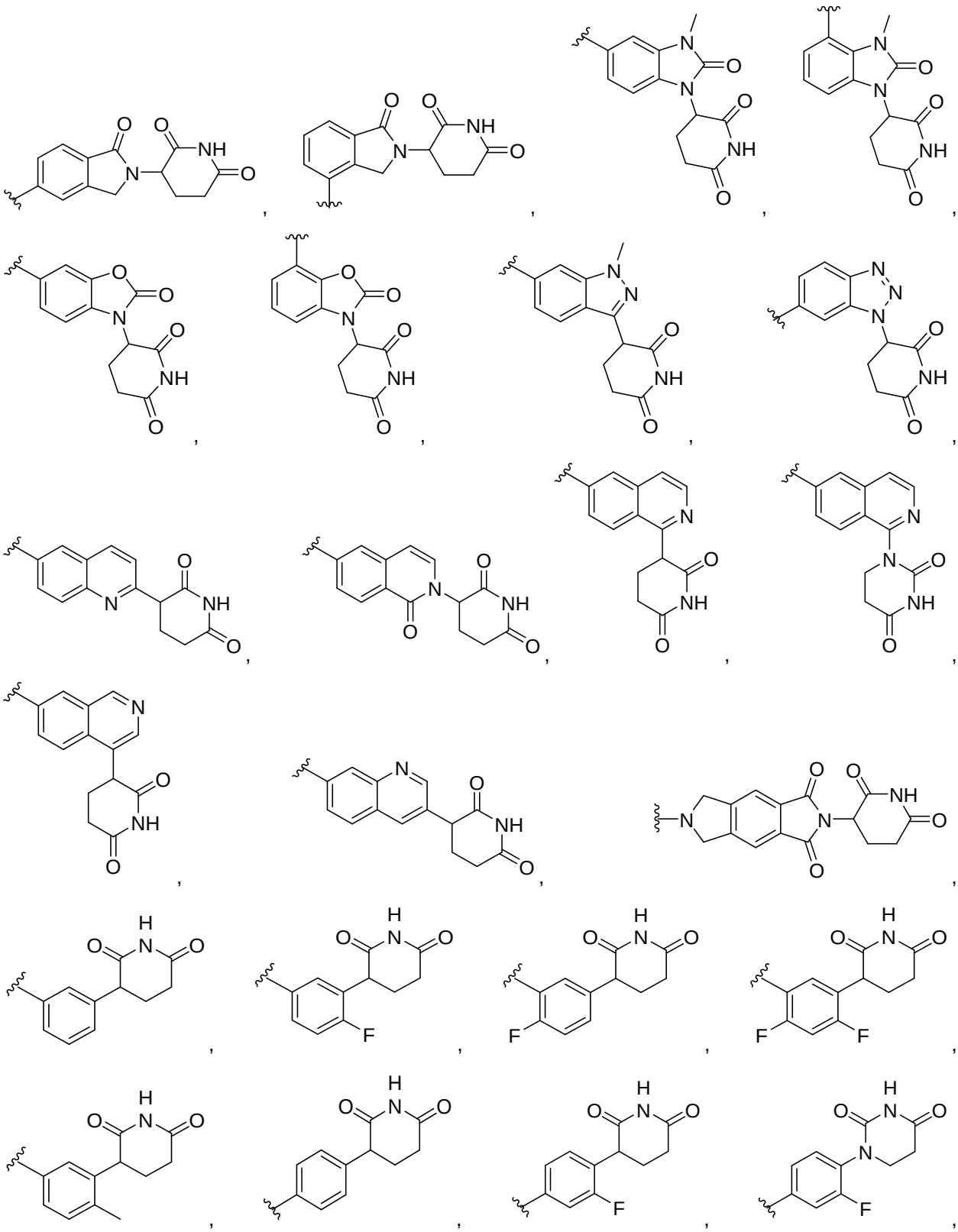
447. El compuesto de cualquiera de las modalidades 381 a 420, en donde LBM o la porción

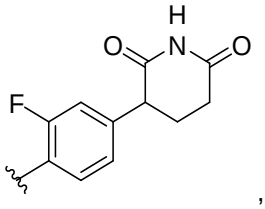
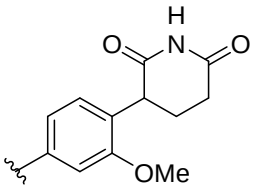
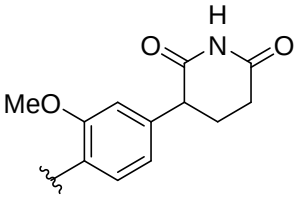
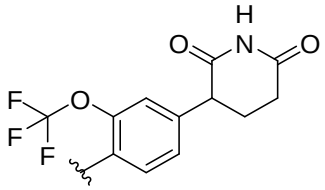


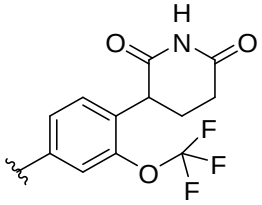
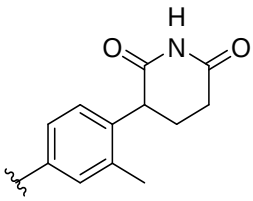
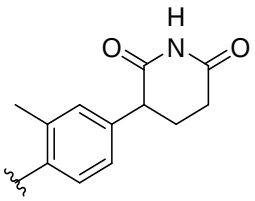
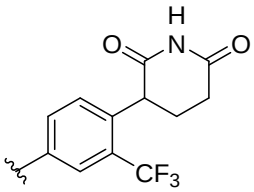
se seleccionan de:

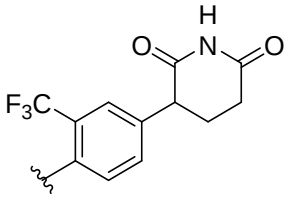
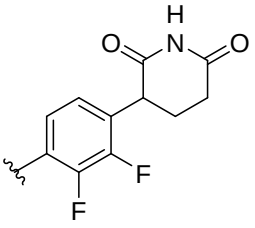
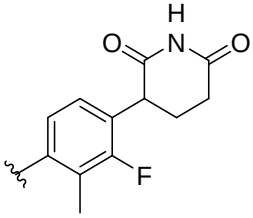
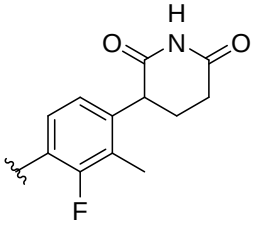



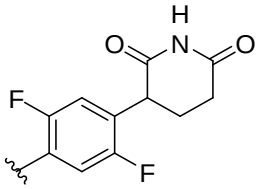
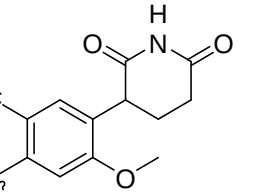
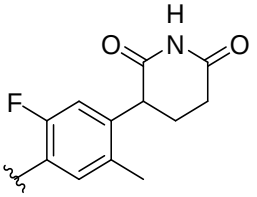
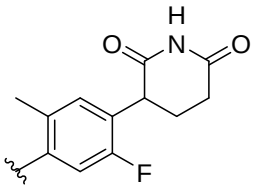




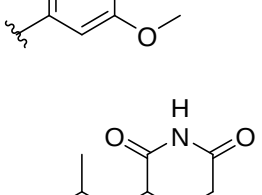
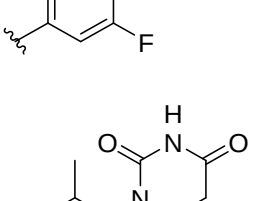
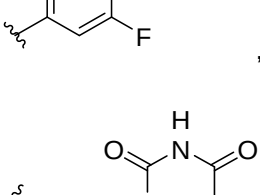
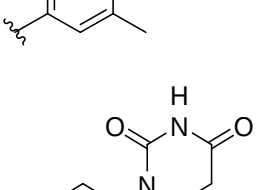


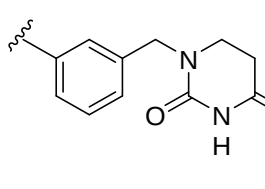
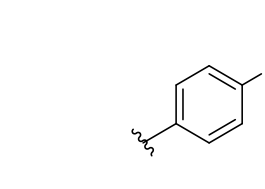
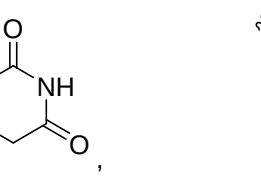
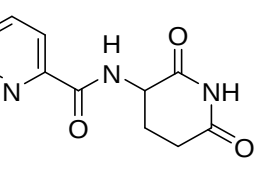

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

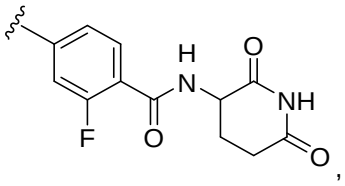
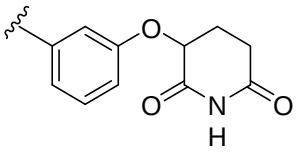
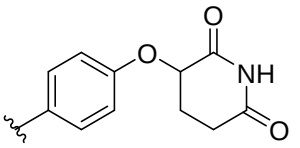
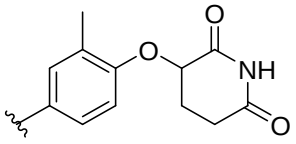
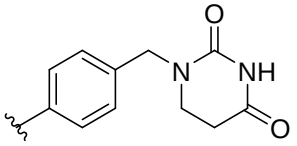
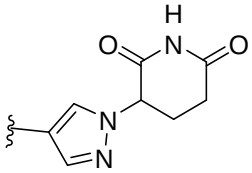
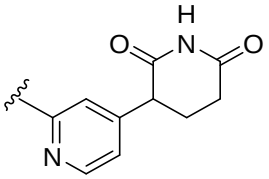
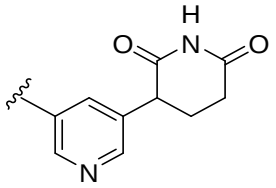
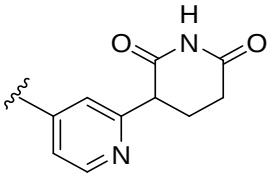
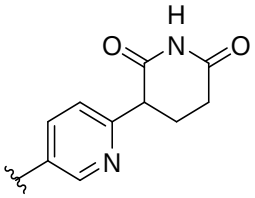
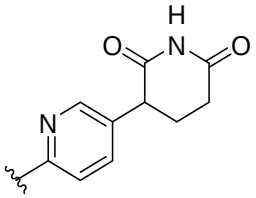
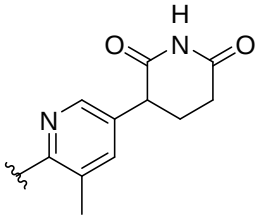
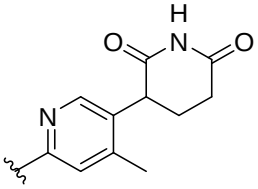
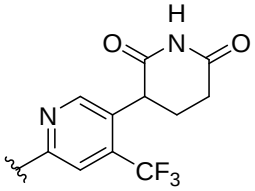
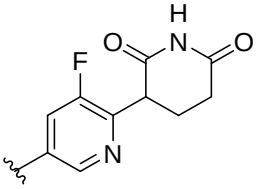
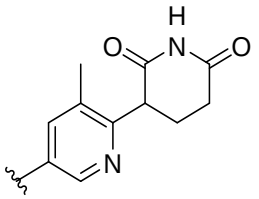
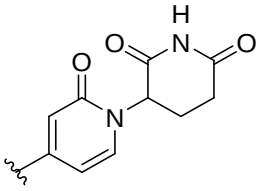
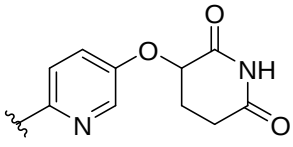
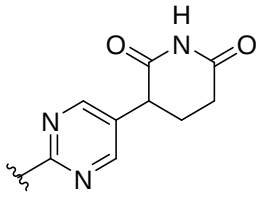
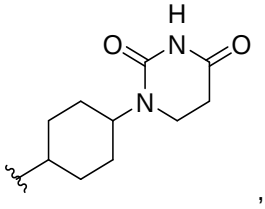
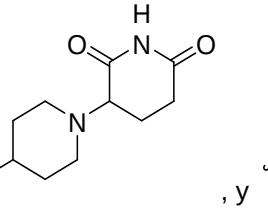
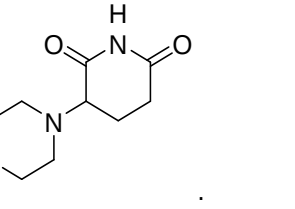

,

,

,

,

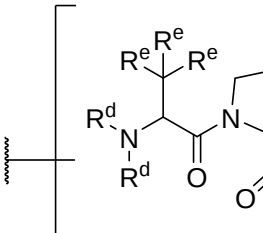
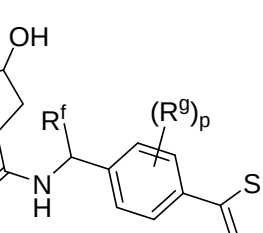

,

,

,

,

,

,

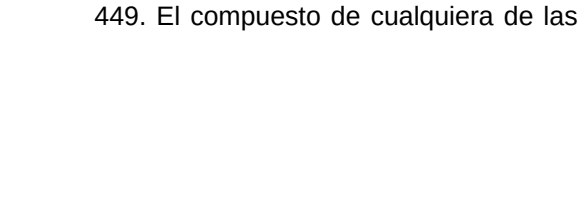
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

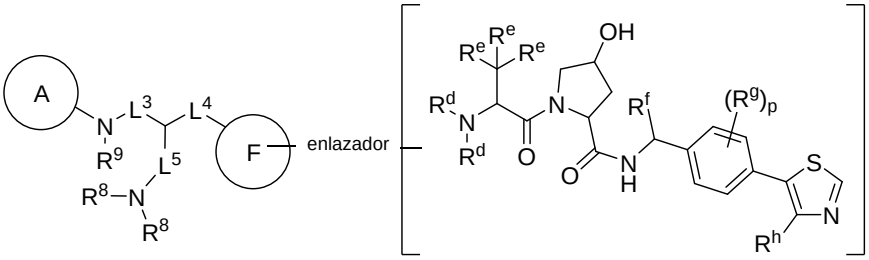
.

448. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde LBM es


.

449. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es de

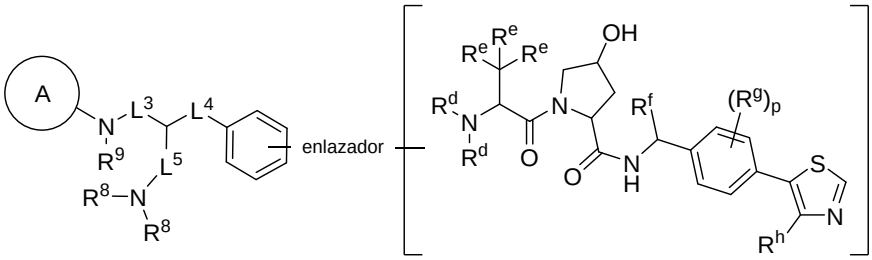
fórmula XI-1:



XI-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

450. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula XI:



XI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el enlazador está unido a la porción entre corchetes en uno de R^d, R^e, R^f y R^g;

cada R^d que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno, -C(O)R, o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

dos R^d, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y opcionalmente fusionado a un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^e que no es el punto de unión del enlazador es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

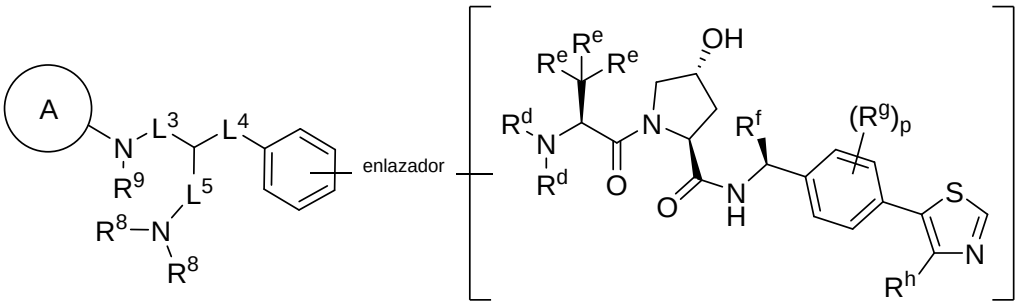
R^f, cuando no es el punto de unión del enlazador, es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^g que no es el punto de unión del enlazador es independientemente halógeno, -OR, -CN, o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^h es hidrógeno, halógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

p es 0, 1, 2, o 3.

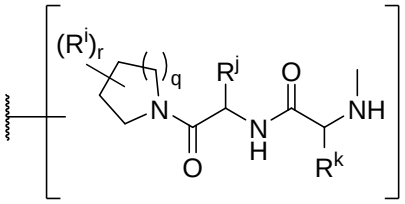
451. El compuesto de cualquiera de las modalidades 448 a 450, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula XIA:



XIA

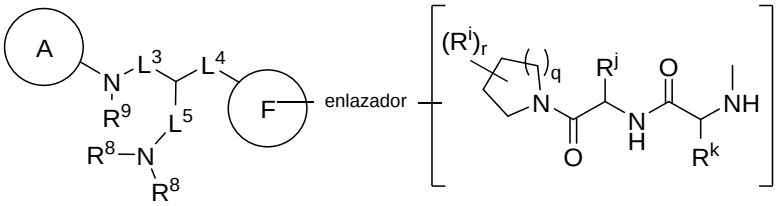
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

452. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde LBM es



.

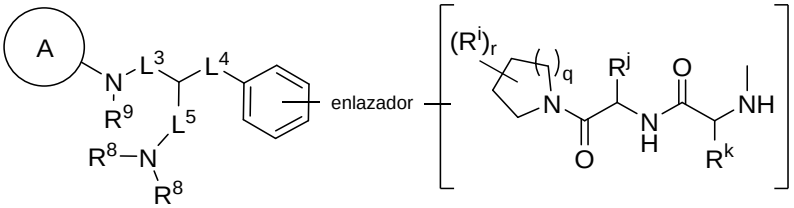
453. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es de fórmula XII-1:



XII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

454. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula XII:



XII

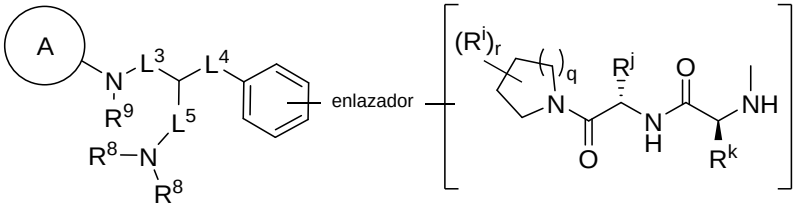
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

455. El compuesto de la modalidad 452 a 454, en donde al menos un R^i es -C(O)N(R)$_2$.

456. El compuesto de la modalidad 452 a 454, en donde dos grupos R^i, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

457. El compuesto de la modalidad 452 a 456, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula

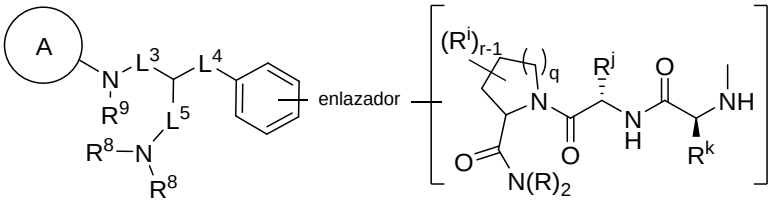
XIIA:



XIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

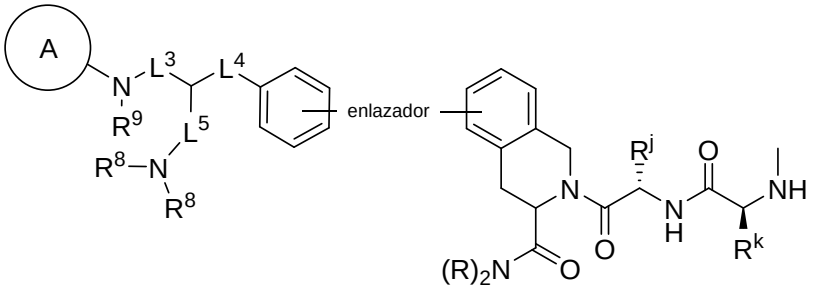
458. El compuesto de la modalidad 452 a 457, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula XIIB:



XIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

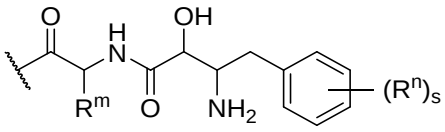
459. El compuesto de la modalidad 452 a 454, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula XIIB-1:



XIIB-1

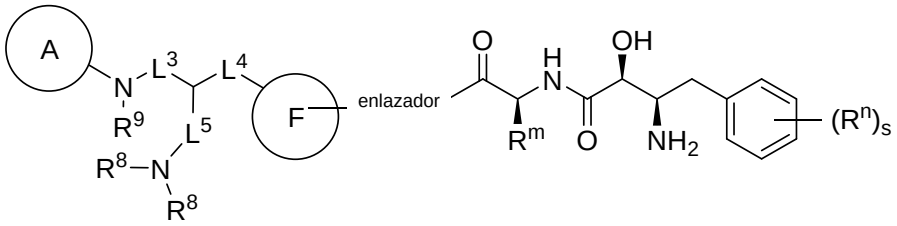
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

460. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde LBM es



.

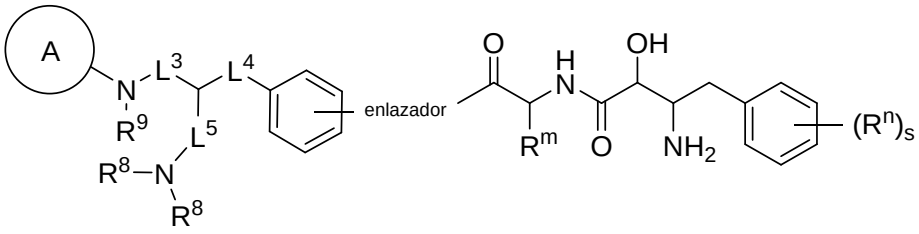
461. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es de fórmula XIII-1:



XIII-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

462. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula XIII:



XIII

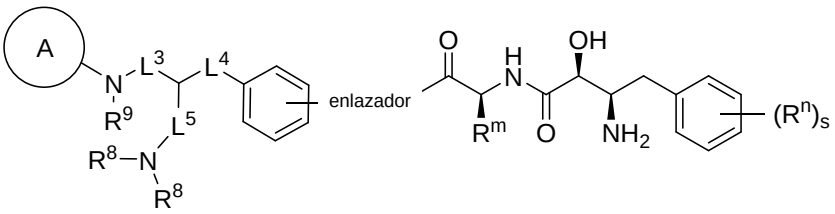
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^m es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^n es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

s es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

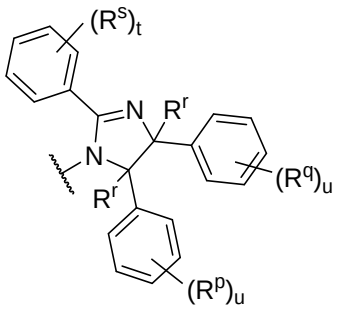
463. El compuesto de cualquiera de las modalidades 460 a 462, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula XIIIA:



XIIIA

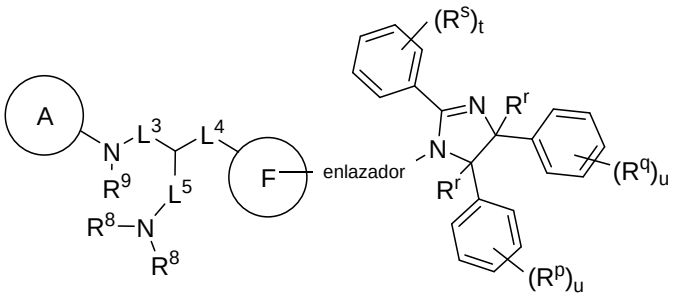
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

464. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde LBM es



.

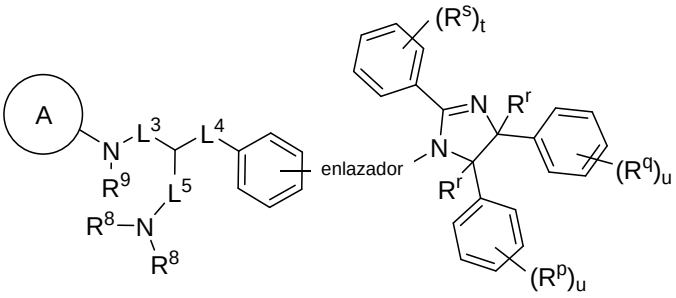
465. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es de fórmula XIV-1:



XIV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

466. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula XIV:



XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^p es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^q es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

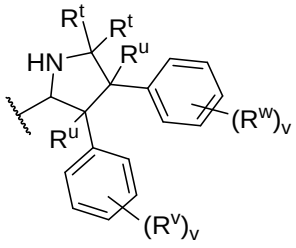
cada R^r es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^s es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

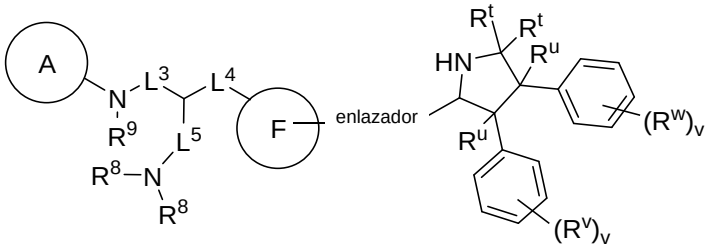
cada u es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

467. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde LBM es



.

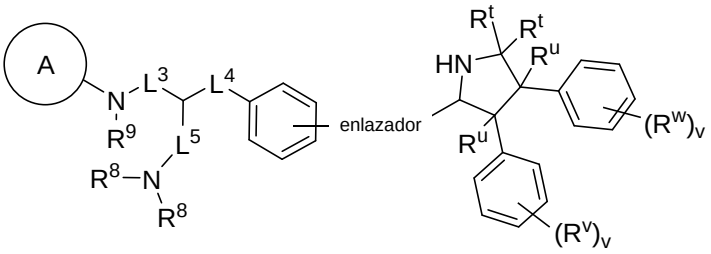
468. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es de fórmula XIV-1:



XIV-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

469. El compuesto de cualquiera de las modalidades 246 a 380, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula XV:



XV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^t es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

ambos grupos R^t, junto con el átomo al que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^u es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^v es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

una instancia de R^u y R^v, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^w es independientemente halógeno, -OR, -CN o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

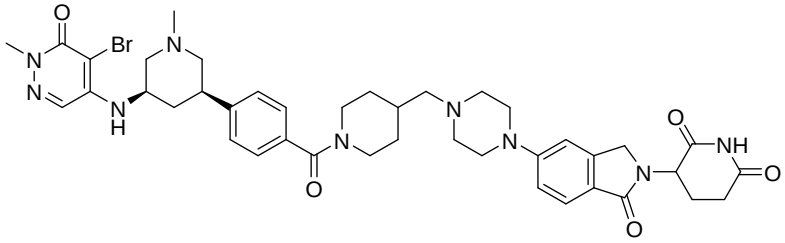
una instancia de R^u y R^w, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un cicloalifático o heterociclo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

cada v es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

470. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable

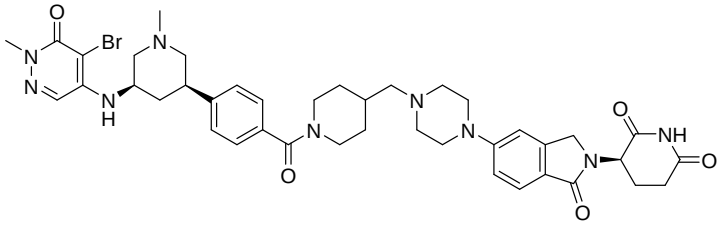
del mismo.

471. Un compuesto, en donde el compuesto es:



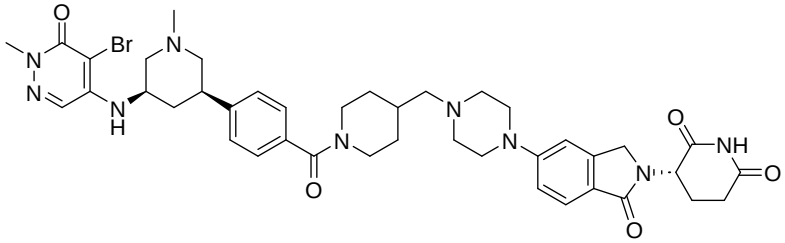
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

472. Un compuesto, en donde el compuesto es:



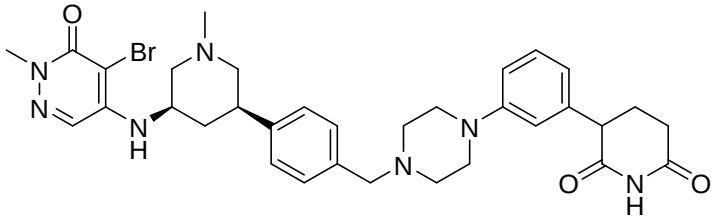
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

473. Un compuesto, en donde el compuesto es:



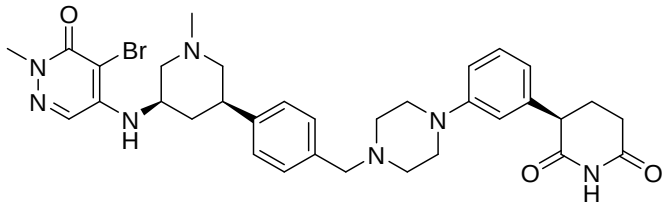
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

474. Un compuesto, en donde el compuesto es:



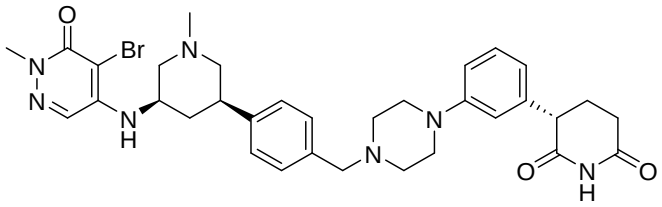
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

475. Un compuesto, en donde el compuesto es:



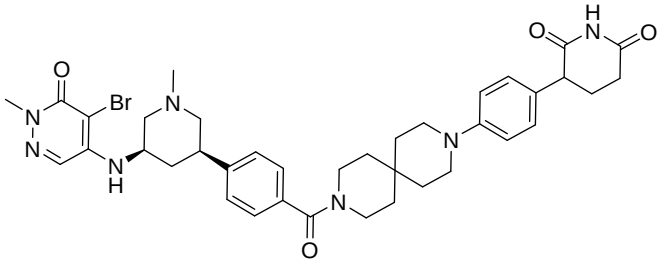
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

476. Un compuesto, en donde el compuesto es:



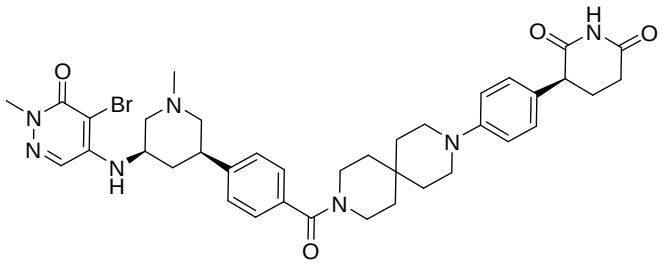
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

477. Un compuesto, en donde el compuesto es:



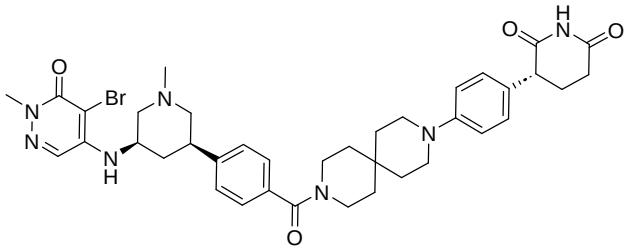
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

478. Un compuesto, en donde el compuesto es:



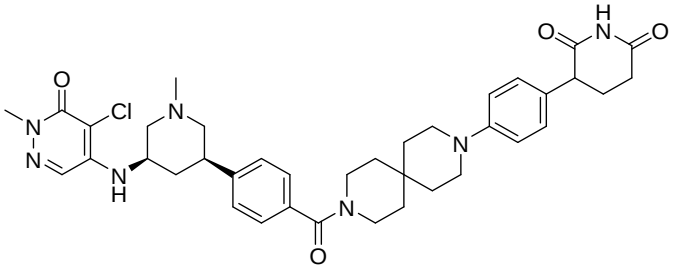
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

479. Un compuesto, en donde el compuesto es:



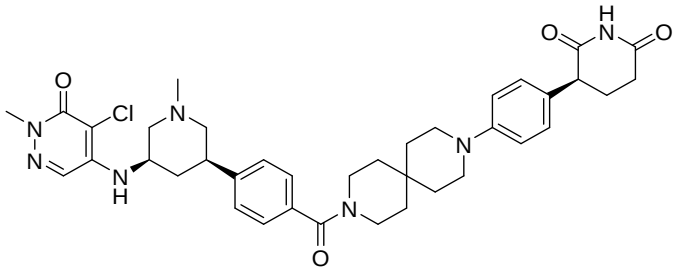
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

480. Un compuesto, en donde el compuesto es:



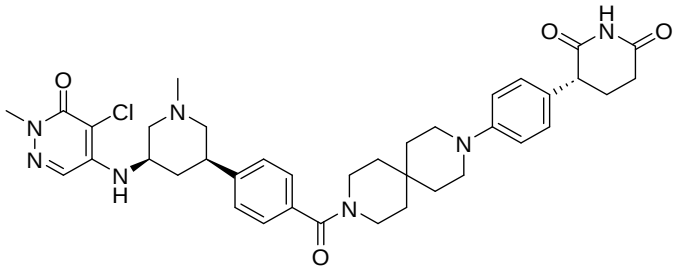
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

481. Un compuesto, en donde el compuesto es:



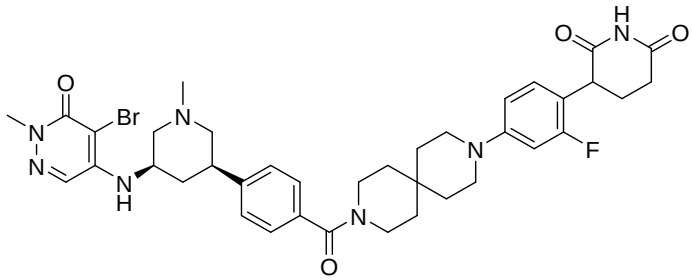
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

482. Un compuesto, en donde el compuesto es:



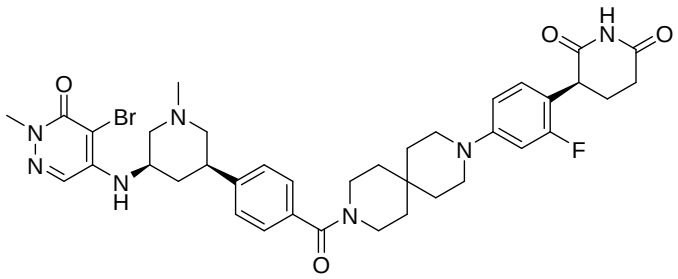
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

483. Un compuesto, en donde el compuesto es:



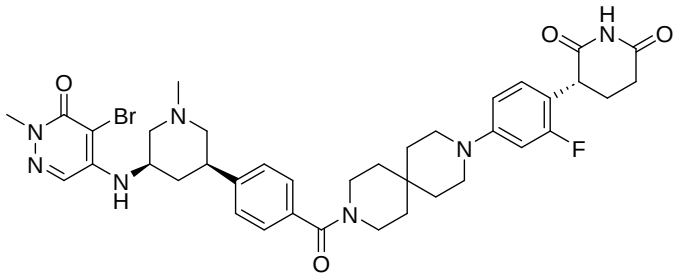
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

484. Un compuesto, en donde el compuesto es:



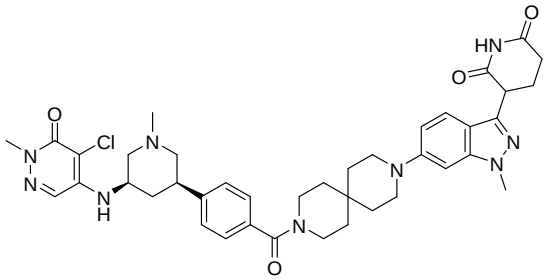
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

485. Un compuesto, en donde el compuesto es:



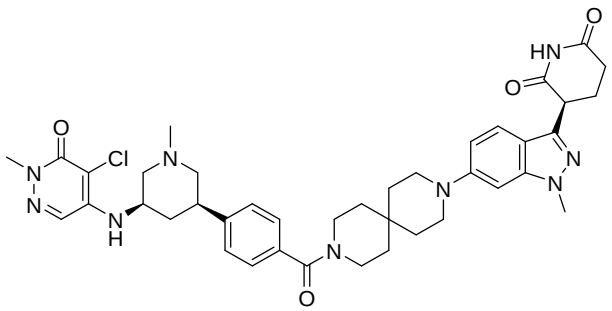
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

486. Un compuesto, en donde el compuesto es:



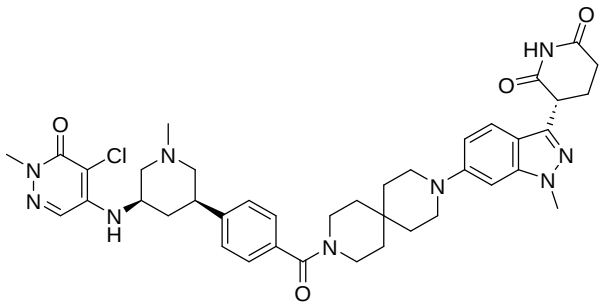
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

487. Un compuesto, en donde el compuesto es:



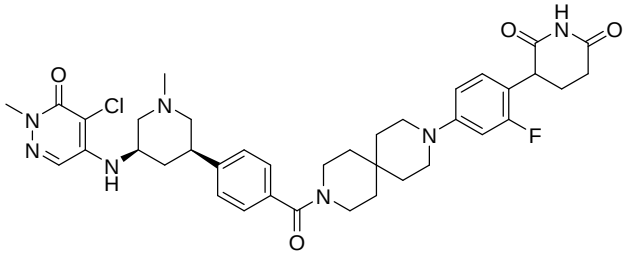
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

488. Un compuesto, en donde el compuesto es:



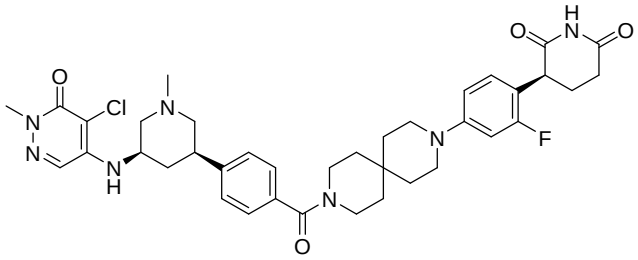
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

489. Un compuesto, en donde el compuesto es:



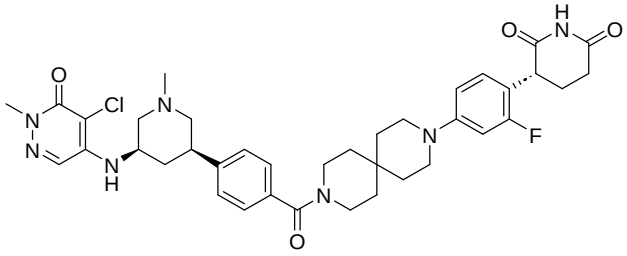
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

490. Un compuesto, en donde el compuesto es:



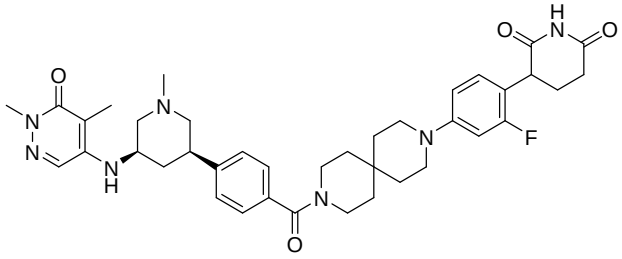
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

491. Un compuesto, en donde el compuesto es:



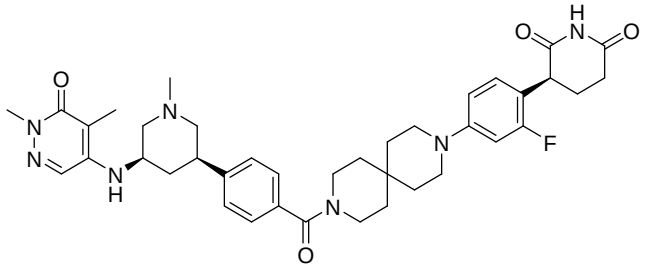
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

492. Un compuesto, en donde el compuesto es:



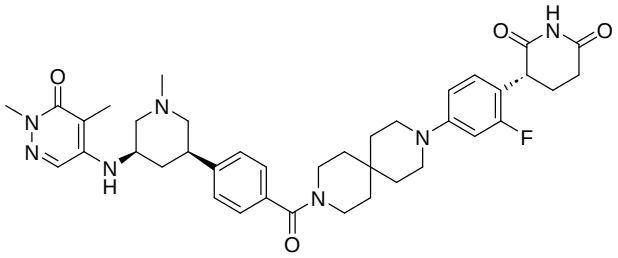
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

493. Un compuesto, en donde el compuesto es:



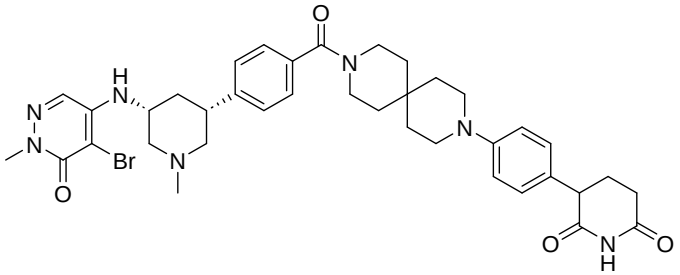
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

494. Un compuesto, en donde el compuesto es:



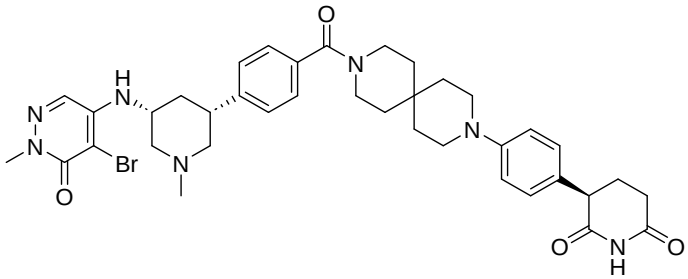
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

495. Un compuesto, en donde el compuesto es:



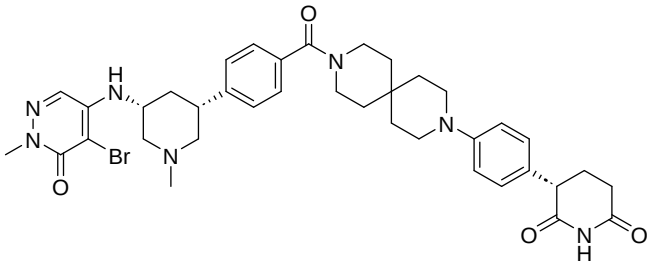
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

496. Un compuesto, en donde el compuesto es:



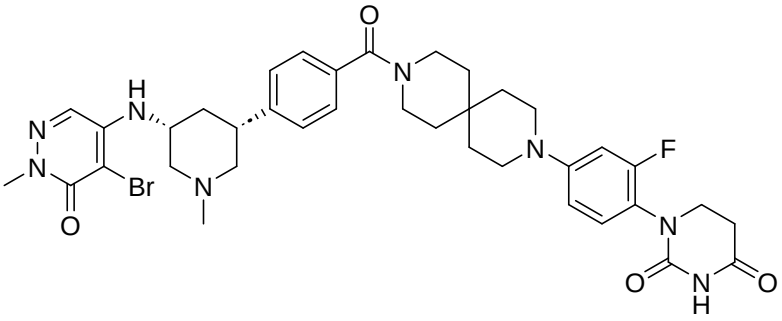
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

497. Un compuesto, en donde el compuesto es:



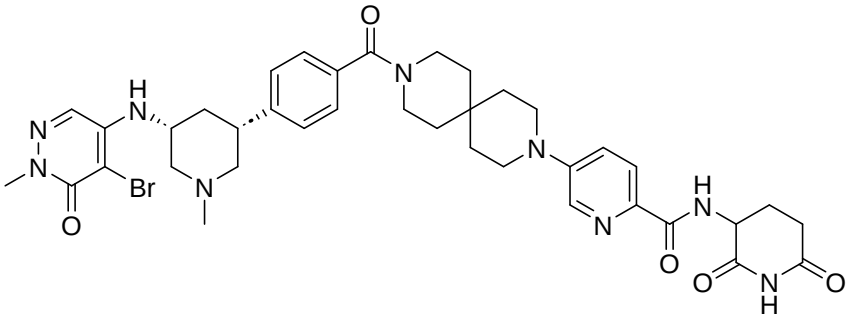
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

498. Un compuesto, en donde el compuesto es:



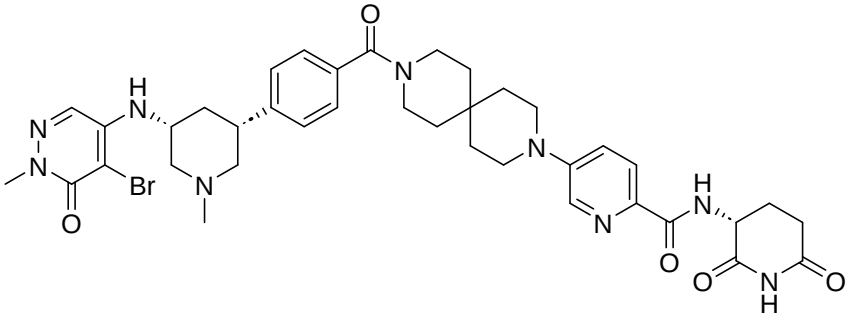
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

499. Un compuesto, en donde el compuesto es:



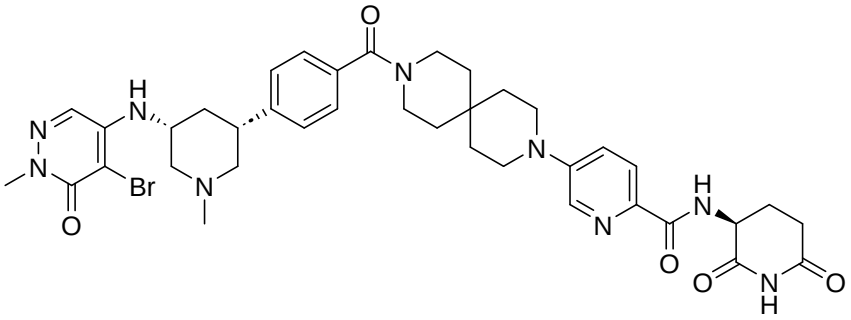
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

500. Un compuesto, en donde el compuesto es:



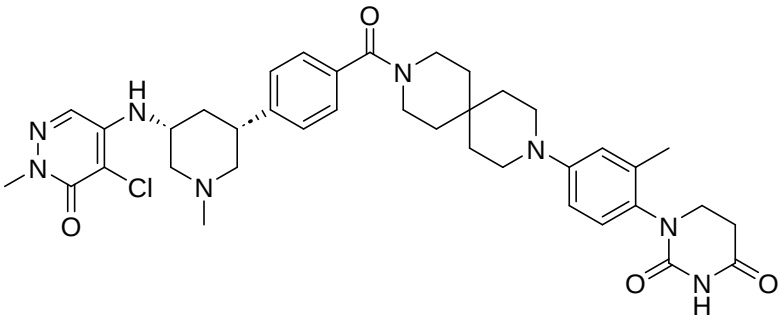
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

501. Un compuesto, en donde el compuesto es:



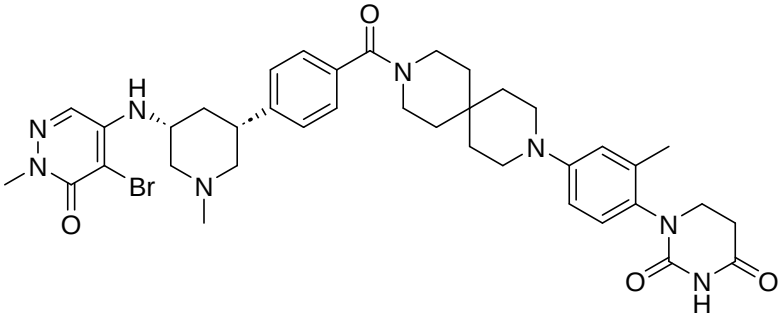
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

502. Un compuesto, en donde el compuesto es:



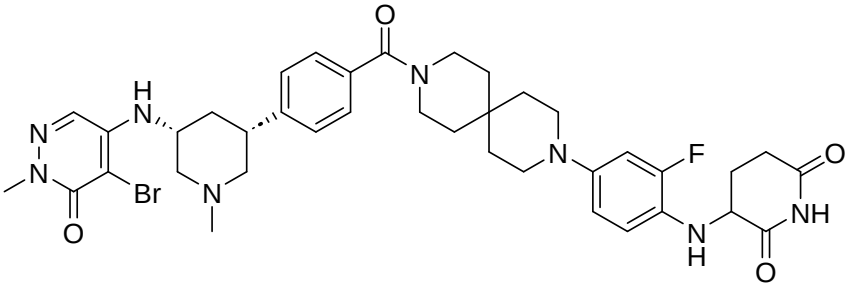
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

503. Un compuesto, en donde el compuesto es:



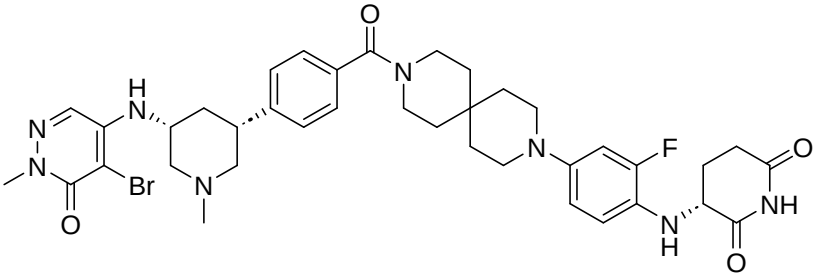
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

504. Un compuesto, en donde el compuesto es:



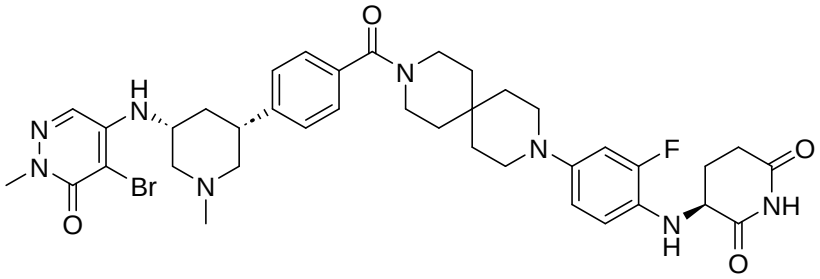
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

505. Un compuesto, en donde el compuesto es:



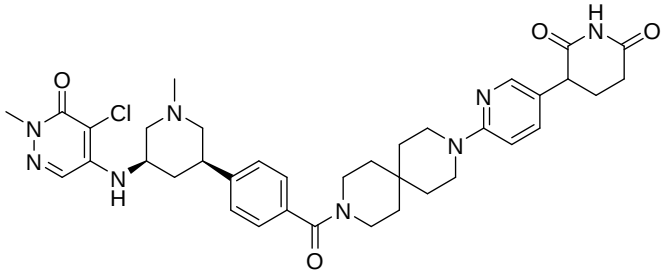
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

506. Un compuesto, en donde el compuesto es:



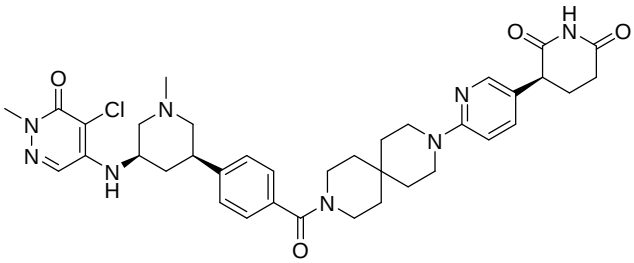
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

507. Un compuesto, en donde el compuesto es:



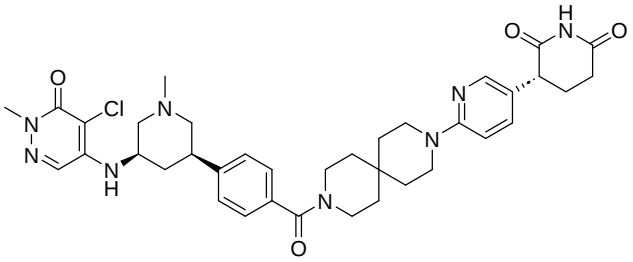
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

508. Un compuesto, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

509. Un compuesto, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

510. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el compuesto se encuentra en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

511. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la pureza estereoquímica de cada centro quiral en PBM es de al menos alrededor del 90 %.

512. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la pureza estereoquímica de cada centro quiral es de al menos alrededor del 90 %.

513. El compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la pureza del compuesto por qRMN es de al menos alrededor del 90 % (% en peso).

514. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

515. La composición de la modalidad 514, en donde la composición comprende además uno o más estereoisómeros del compuesto, en donde el porcentaje del compuesto, entre el total del compuesto y todos sus estereoisómeros en la composición, es de alrededor o al menos alrededor del 90 %.

516. La composición de la modalidad 514, en donde la composición comprende además uno o más estereoisómeros del compuesto, en donde el porcentaje del compuesto, entre el total del compuesto y todos sus estereoisómeros en la composición, es de alrededor o al menos alrededor del 20% al 80 %.

517. La composición de cualquiera de las modalidades 514 a 516, en donde la sal es una sal de citrato.

518. La composición de cualquiera de las modalidades 514 a 516, en donde la composición comprende una solución amortiguadora o componentes de la misma.

519. La composición de la modalidad 518, en donde la solución amortiguadora es una solución citrato.

520. La composición de cualquiera de las modalidades 518 a 519, en donde el pH de la solución amortiguadora es aproximadamente 2 a 6.5.

521. La composición de cualquiera de las modalidades 514 a 520, en donde la composición comprende una ciclodextrina.

522. La composición de la modalidad 521, en donde la composición comprende HPBCD.

523. La composición de cualquiera de las modalidades 514 a 520, en donde la composición está sustancialmente libre de ciclodextrina.

524. Un método para preparar una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 514 a 523, que comprende:

proporcionar el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 514, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

formular el compuesto con excipientes adecuados para dar la composición farmacéutica.

525. Un método para reducir KAT2A en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

526. Un método para reducir KAT2B en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

527. Un método para reducir KAT2A y KAT2B en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades

anteriores.

528. Un método para reducir la acetilación de histonas en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

529. El método de la modalidad 528, en donde se reduce la acetilación de H3K9.

530. Un método para inducir o promover la diferenciación celular en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

531. Un método para reducir o bloquear la desdiferenciación en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

532. Un método para reducir o bloquear la trans-diferenciación en un sistema, que comprende administrar o suministrar al sistema una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

533. El método de cualquiera de las modalidades 528 a 532, en donde el sistema comprende o expresa KAT2A y/o KAT2B.

534. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una célula.

535. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una célula cancerosa.

536. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una célula de leucemia mieloide aguda.

537. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una célula de cáncer de pulmón de células pequeñas.

538. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una célula de cáncer de próstata neuroendocrino.

539. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende un tejido.

540. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende un órgano.

541. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende una muestra.

542. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende un organismo.

543. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es o comprende un sujeto.

544. El método de cualquiera de las modalidades 525 a 533, en donde un sistema es un humano.

545. Un método para modular un estado celular desregulado asociado con KAT2A y/o KAT2B, que comprende administrar o suministrar a la célula una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de cualquiera de las modalidades anteriores.

546. El método de la modalidad 545, en donde el estado celular desregulado es de cáncer.

547. El método de la modalidad 546, en donde el estado celular desregulado es de cáncer de pulmón de células pequeñas.

548. El método de la modalidad 546, en donde el estado celular desregulado es de cáncer de próstata neuroendocrino.

549. El método de la modalidad 545, en donde el estado celular desregulado es de leucemia mieloide aguda.

550. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 549, en donde el método induce o promueve la conversión del estado celular desregulado en otro estado celular.

551. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 550, en donde el estado celular desregulado es más proliferativo que el otro estado celular.

552. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 551, en donde el estado celular desregulado es menos diferenciado que el otro estado celular.

553. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 552, en donde el estado celular desregulado es o comprende una diferenciación bloqueada o reducida.

554. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 553, en donde el estado celular desregulado es o comprende desdiferenciación

555. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 554, en donde el estado celular desregulado es o comprende transdiferenciación.

556. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 555, en donde el estado celular desregulado es o comprende un estado celular neuroendocrino desdiferenciado.

557. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 556, en donde el otro estado celular es o comprende un estado celular epitelial más diferenciado.

558. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 557, en donde el otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD11b.

559. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 558, en donde el otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD14.

560. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 559, en donde el otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD15.

561. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 560, en donde el otro estado celular comprende niveles aumentados de expresión de CD86.

562. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 561, en donde el método aumenta la diferenciación mieloide y/o disminuye las células madre, traducción y replicación.

563. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 562, en donde el método aumenta la diferenciación mieloide y/o disminuye las células madre, traducción y/o replicación de firmas GSEA.

564. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 563, en donde el método aumenta las firmas GSEA epiteliales.

565. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 564, en donde el método aumenta las firmas GSEA neuronales.

566. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 565, en donde el método aumenta la diferenciación monocítica.

567. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 566, en donde el método aumenta la diferenciación neuronal.

568. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 567, en donde el método aumenta la diferenciación epitelial.

569. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 568, en donde el método aumenta el nivel de células $CD11b^+$.

570. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 569, en donde el método aumenta el nivel de células $CD14^+$.

571. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 570, en donde el método aumenta el nivel de células $CD15^+$.

572. El método de cualquiera de las modalidades 545 a 571, en donde el método aumenta el nivel de células $CD86^+$.

573. Un método que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores, a un sujeto que lo necesite.

574. Un método que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores, a un sujeto que lo necesite.

575. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores, a un sujeto que lo necesite.

576. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores, a un sujeto que lo necesite.

577. El método de la modalidad 575 o 576, en donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de próstata.

578. Un método para degradar KAT2 en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de

cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores, a un sujeto que lo necesite.

579. Un método in vitro para degradar KAT2, que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores.

580. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que comprende administrar o suministrar a un sujeto que padece una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades anteriores.

581. El método de la modalidad 580, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección están asociados con KAT2A.

582. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 581, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociado con KAT2B.

583. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer.

584. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es leucemia mieloide aguda.

585. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es neuroblastoma.

586. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

587. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de pulmón de células pequeñas.

588. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer colorrectal, melanoma.

589. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de próstata.

590. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de próstata neuroendocrino.

591. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es el cáncer de próstata resistente a la castración.

592. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es carcinomas neuroendocrinos de alto grado.

593. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es carcinomas neuroendocrinos de alto grado en el tracto gastrointestinal.

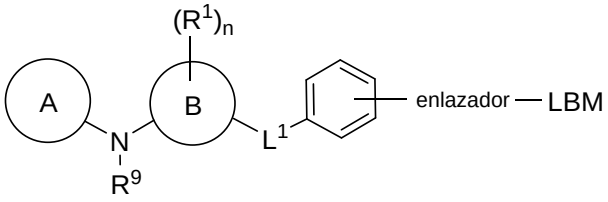
594. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o afección es carcinomas neuroendocrinos de alto grado en el páncreas.

595. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 582, en donde la enfermedad, trastorno o

afección es el cáncer pancreático.

596. El método de cualquiera de las modalidades 580 a 595, que comprende un método de cualquiera de las modalidades 526 a 573.

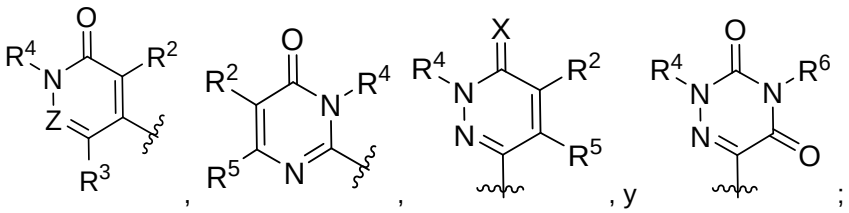
597. Un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:



, , , y ;

El anillo B es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-3} lineal o ramificada;

cada R^1 es independientemente un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

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

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

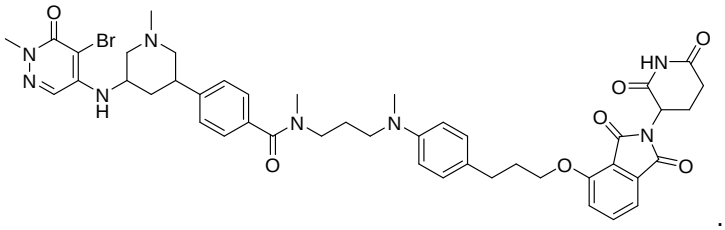
el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

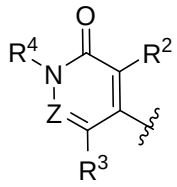
cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3,

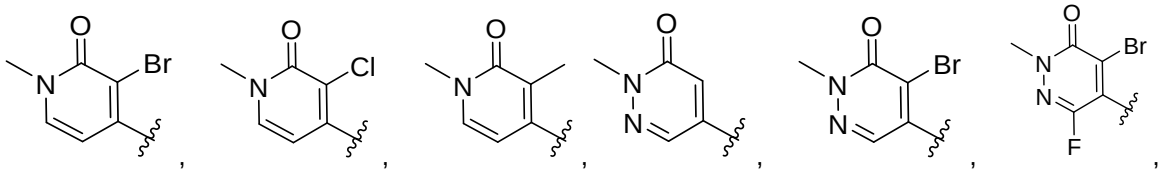
en donde el compuesto no es:

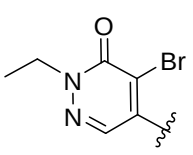
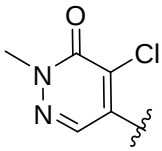
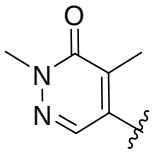
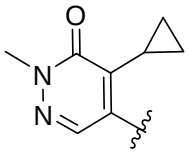
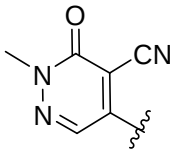

.



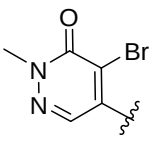
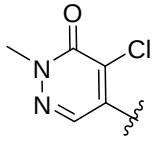
598. El compuesto de la modalidad 597, en donde el anillo A es .

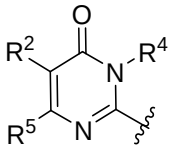
599. El compuesto de la modalidad 598, en donde el anillo A se selecciona entre:



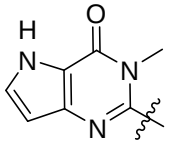
 ,  ,  ,  y  .

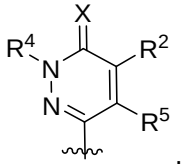
600. El compuesto de la modalidad 599, en donde el anillo A se selecciona entre:

 y  .

601. El compuesto de la modalidad 597, en donde el anillo A es  .

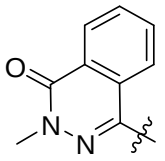
602. El compuesto de la modalidad 601, en donde R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

603. El compuesto de la modalidad 602, en donde el anillo A es  .

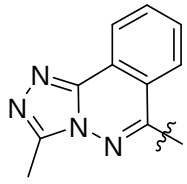
604. El compuesto de la modalidad 597, en donde el anillo A es  .

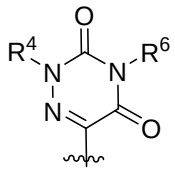
605. El compuesto de la modalidad 604, en donde R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

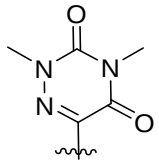
606. El compuesto de la modalidad 605, en donde el anillo A se selecciona entre:

 y  .

607. El compuesto de la modalidad 605, en donde X es NR^7, y R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

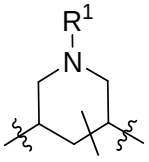
608. El compuesto de la modalidad 607, en donde el anillo A es  .

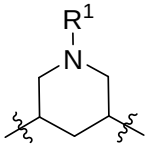
609. El compuesto de la modalidad 597, en donde el anillo A es  .

610. El compuesto de la modalidad 609, en donde el anillo A es  .

611. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 610, en donde R^9 es hidrógeno.

612. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 611, en donde el anillo B es un heterociclilo de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

613. El compuesto de la modalidad 612, en donde el anillo B es  .

614. El compuesto de la modalidad 613, en donde el anillo B es  .

615. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 614, en donde L^1 es un enlace covalente.

616. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 615, en donde cada R^1 es independientemente alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

617. El compuesto de la modalidad 616, en donde cada R^1 es independientemente alquilo de C_{1-6}.

618. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 617, en donde n es 0 o 1.

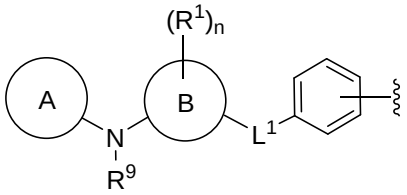
619. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 618, en donde R^2 es halógeno o alquilo de C_{1-6}.

620. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 619, en donde R^2 es halógeno.

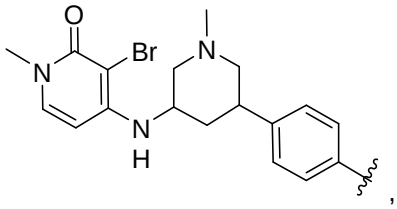
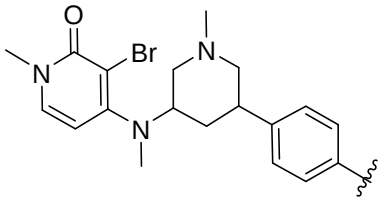
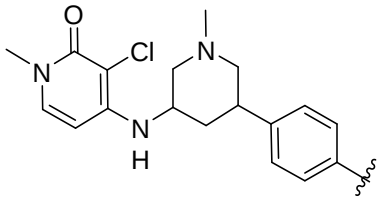
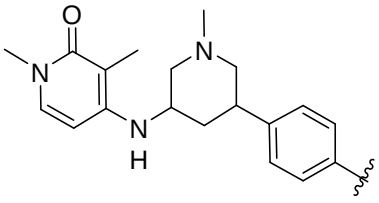
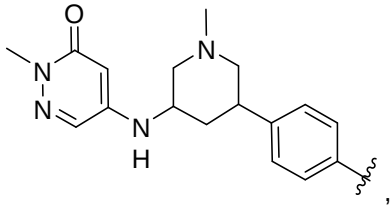
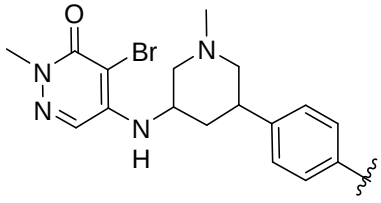
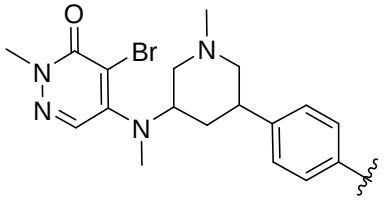
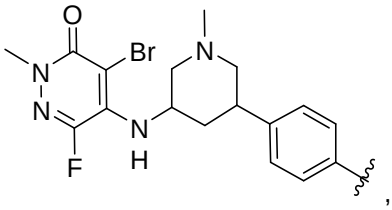
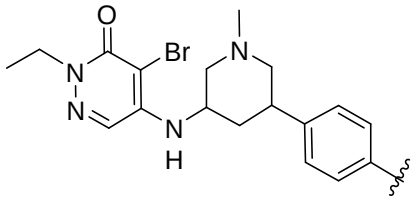
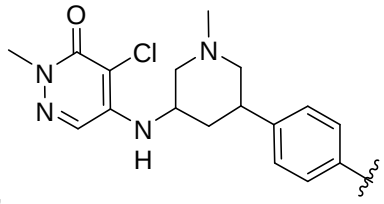
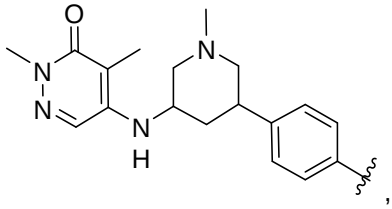
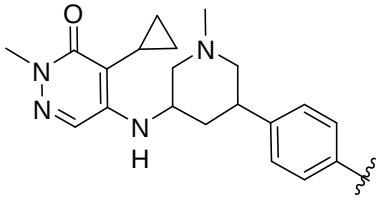
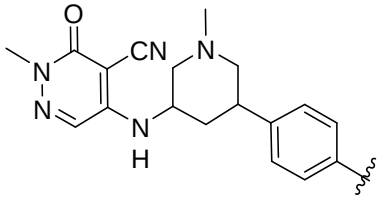
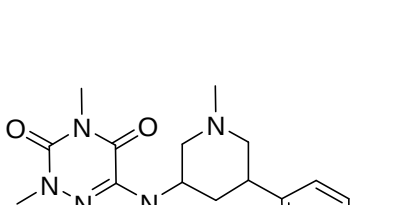
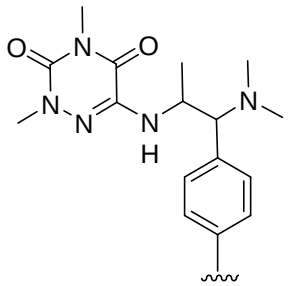
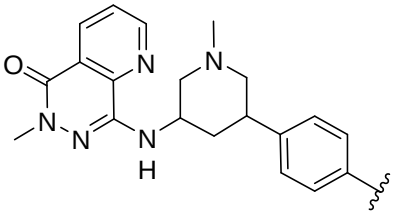
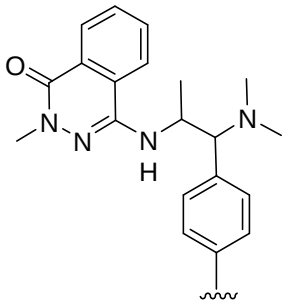
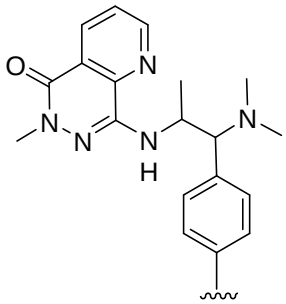
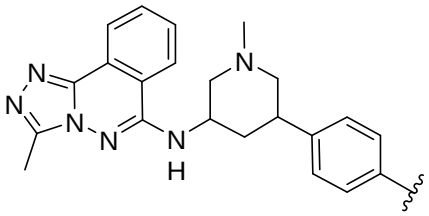
621. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 620, en donde cada R^3 es hidrógeno.

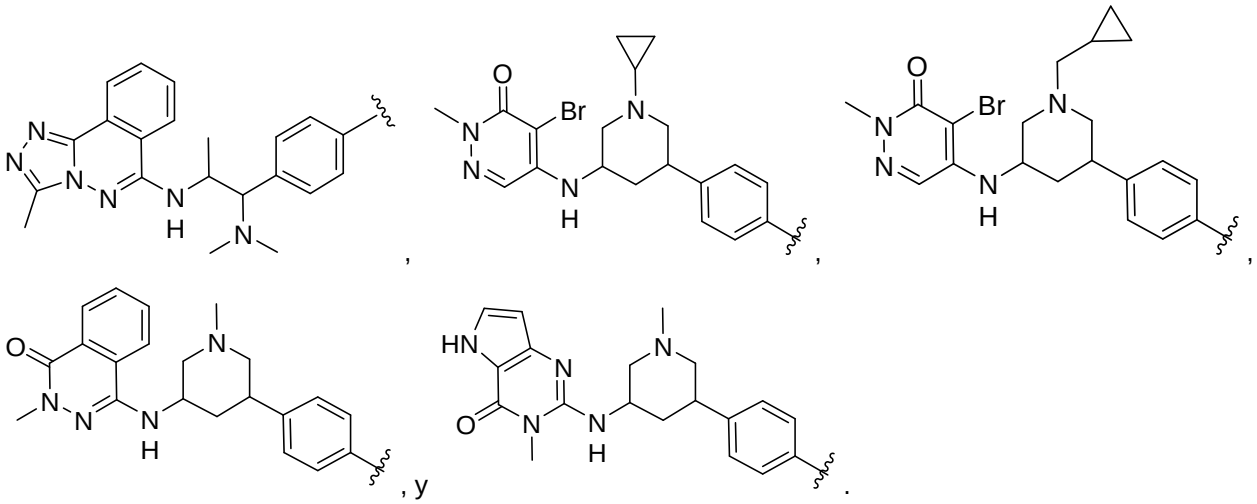
622. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 621, en donde R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

623. El compuesto de cualquiera de la modalidad 597, en donde la porción



se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



624. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 597 a 623, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

625. El compuesto de acuerdo con la modalidad 624, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

626. El compuesto de acuerdo con la modalidad 624, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20} opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

627. El compuesto de acuerdo con la modalidad 626, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos dos unidades de metileno se reemplazan por –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)- o –Cy-.

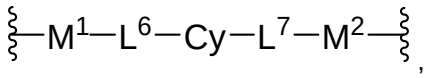
628. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 624 a 627, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por -C(O)N(R)-.

629. El compuesto de cualquiera de las modalidades 624 a 628, en donde el enlazador comprende al menos un triple enlace.

630. El compuesto de cualquiera de las modalidades 624 a 629, en donde el enlazador es una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o

insaturada, en donde al menos una unidad de metileno está reemplazada por –Cy-.

631. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 630, en donde el enlazador es:

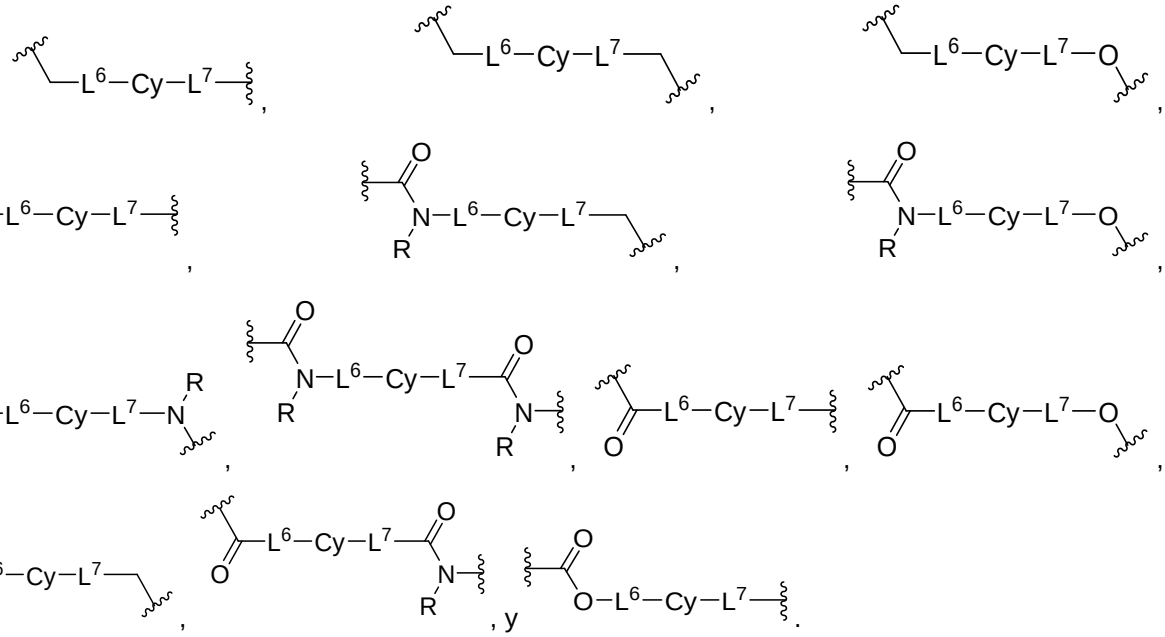


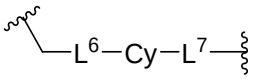
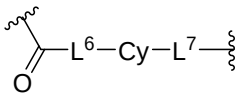
en donde:

M^1 y M^2 están cada uno independientemente ausentes, o son $–CH_2$-, –O-, -N(R)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

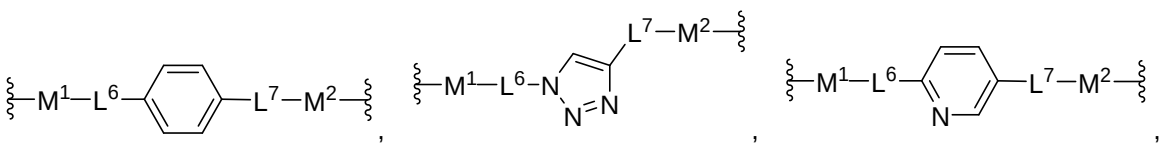
L^6 y L^7 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{10}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-.

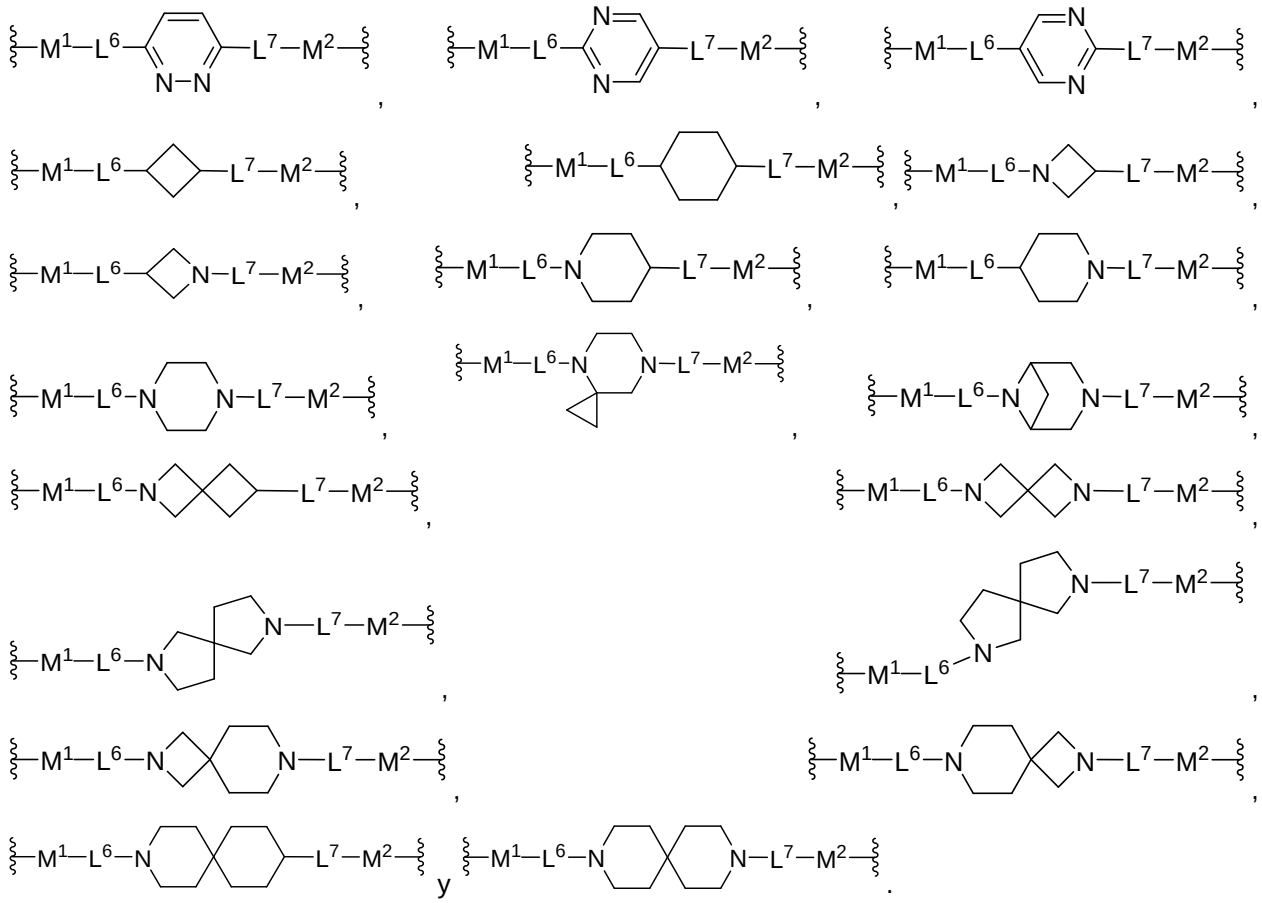
632. El compuesto de la modalidad 631, en donde el enlazador se selecciona entre:



633. El compuesto de la modalidad 632, en donde el enlazador es  o  .

634. El compuesto de la modalidad 631, en donde el enlazador se selecciona entre:





635. El compuesto de cualquiera de las modalidades 631 a 634, en donde L^6 es un enlace covalente.

636. El compuesto de cualquiera de las modalidades 631 a 635, en donde L^7 es un enlace covalente.

637. El compuesto de cualquiera de las modalidades 624 a 636, en donde cada Cy es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

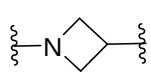
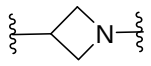
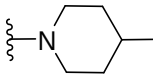
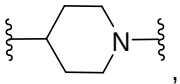
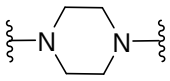
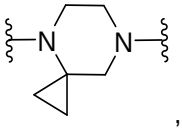
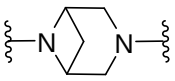
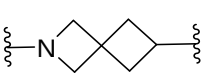
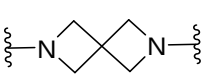
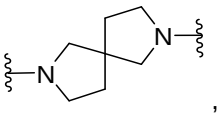
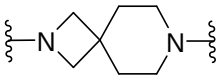
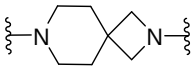
638. El compuesto de la modalidad 637, en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

639. El compuesto de la modalidad 637, en donde Cy es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

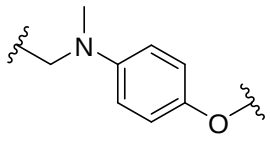
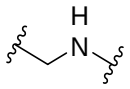
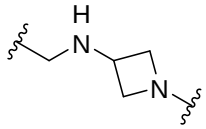
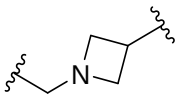
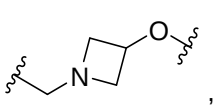
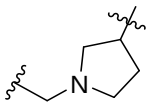
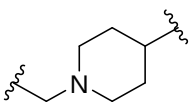
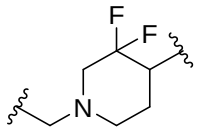
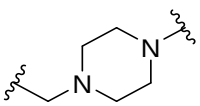
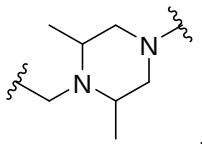
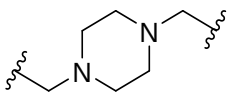
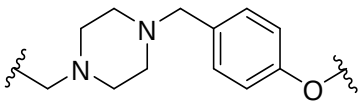
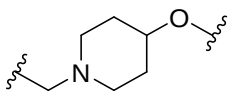
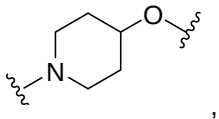
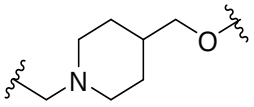
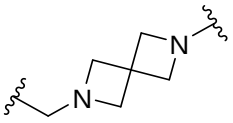
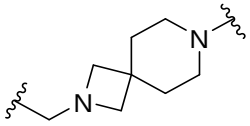
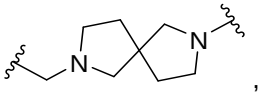
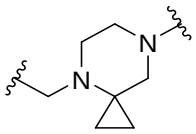
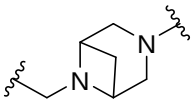
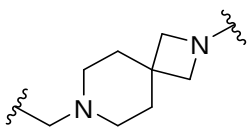
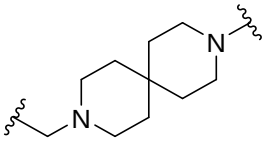
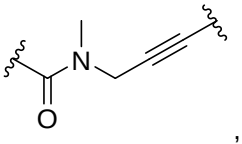
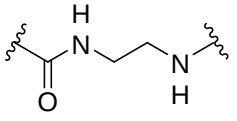
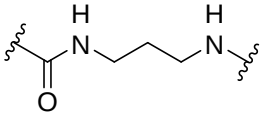
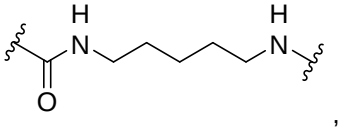
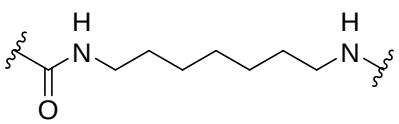
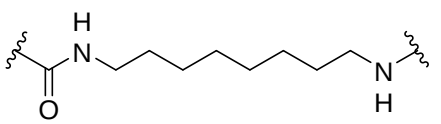
640. El compuesto de la modalidad 637, en donde Cy es un heterociclilo bicíclico de 6 a 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente

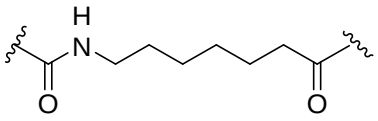
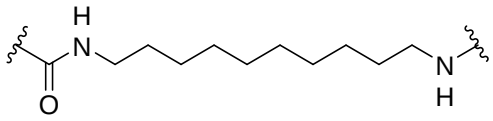
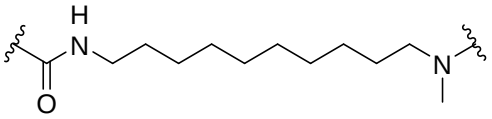
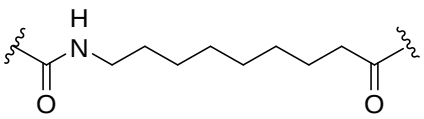
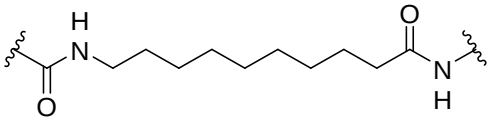
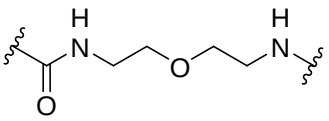
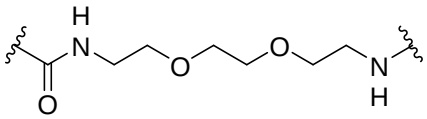
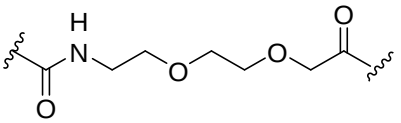
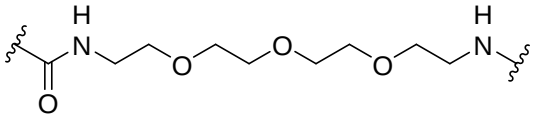
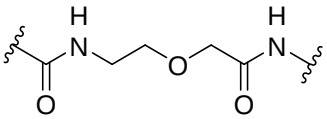
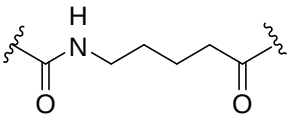
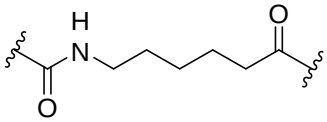
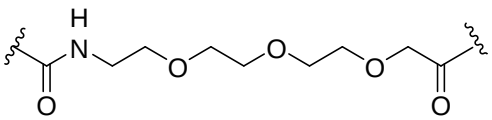
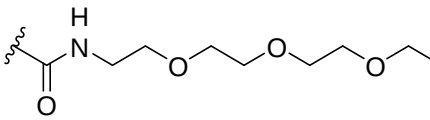
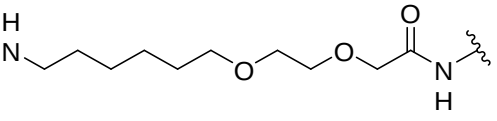
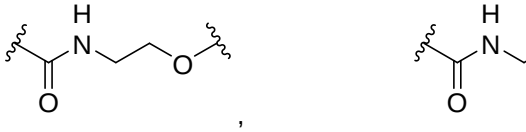
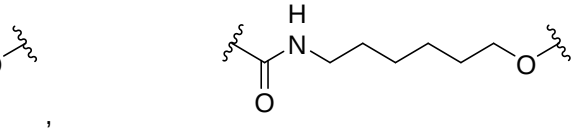
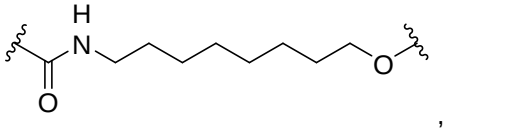
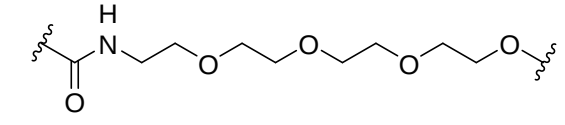
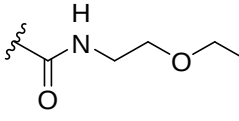
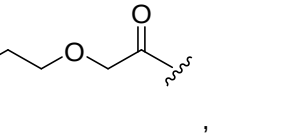
entre N, O y S.

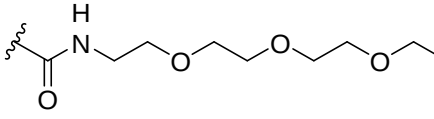
641. El compuesto de la modalidad 640, en donde Cy es un heterociclilo espirocíclico de 6 a 7 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

642. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 624 a 636, en donde cada Cy se selecciona independientemente de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

643. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 642, en donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido.

644. El compuesto de cualquiera de la modalidad 624, en donde el enlazador se selecciona de: -CH_2-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

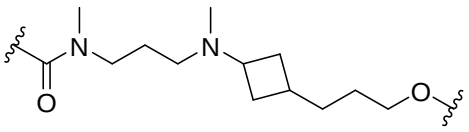
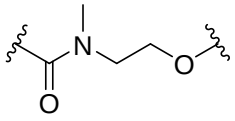
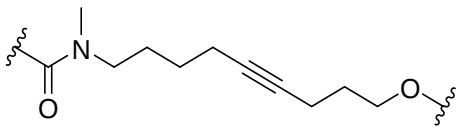
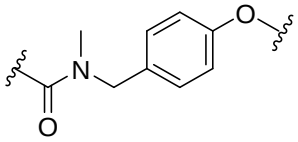
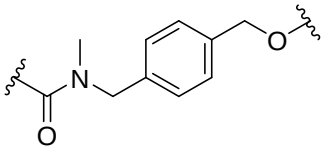
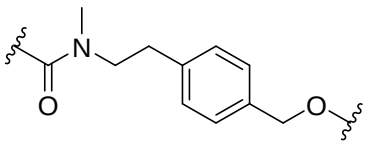
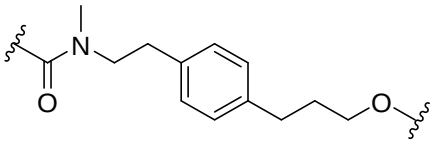
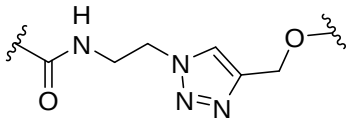
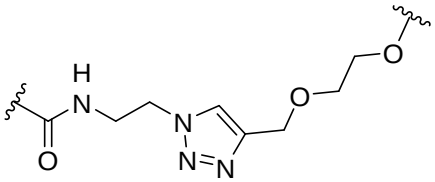
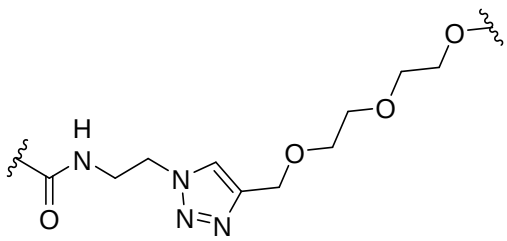
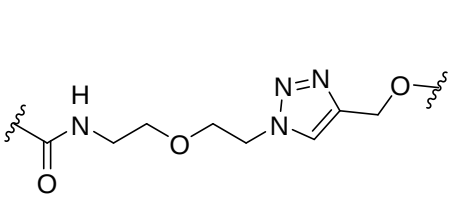
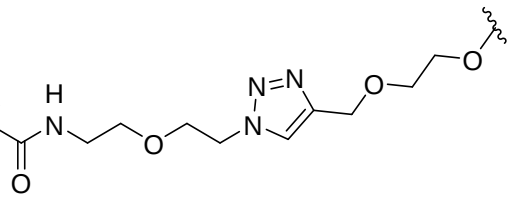

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

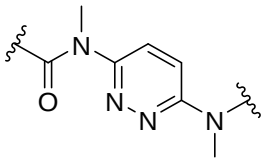
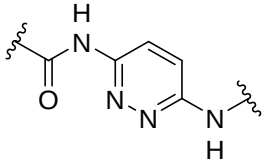
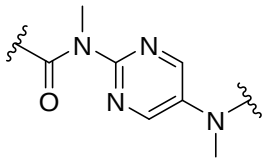
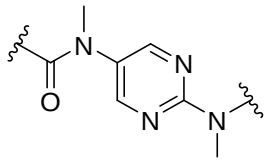
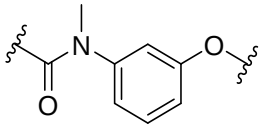
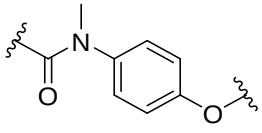
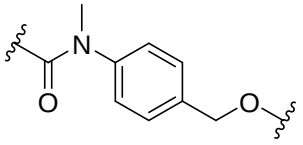
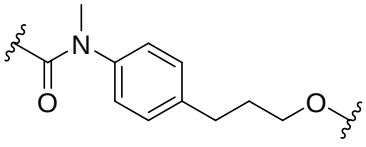
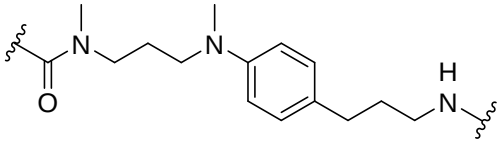
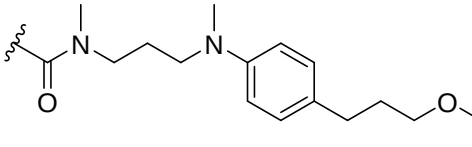
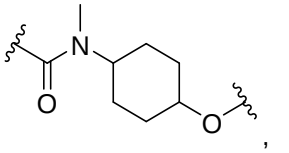
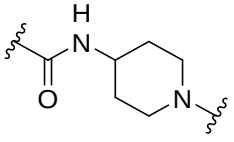
,

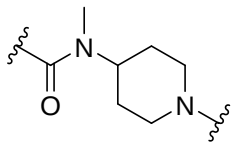
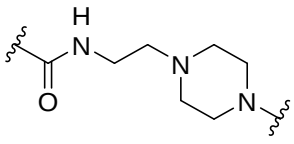
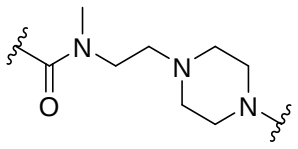
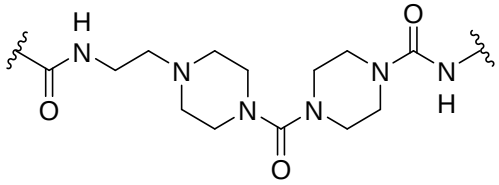
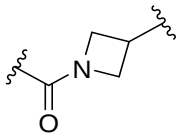
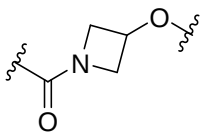
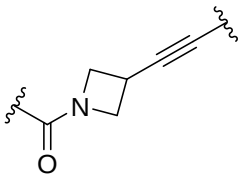
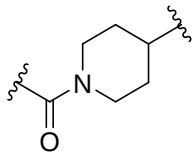
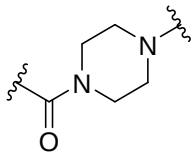
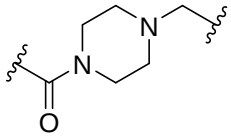
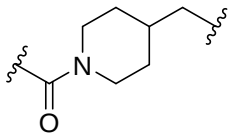
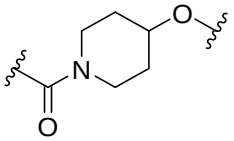
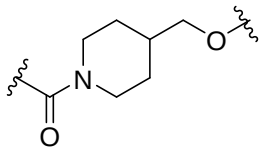
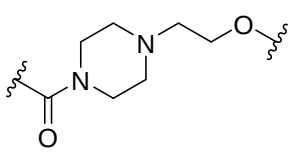
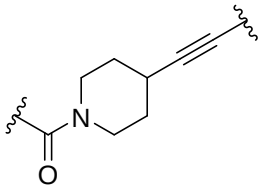
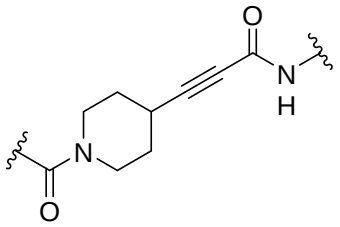
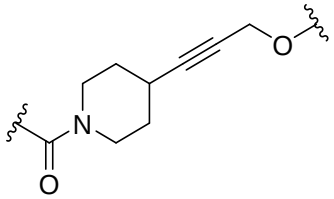
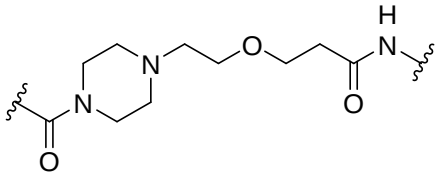
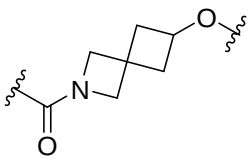
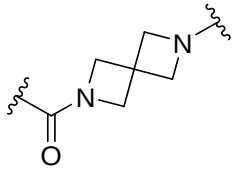
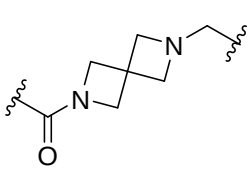
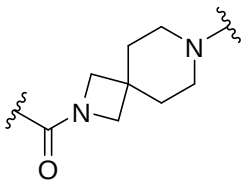
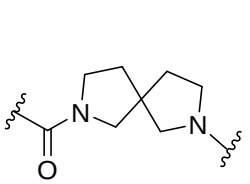
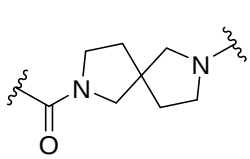
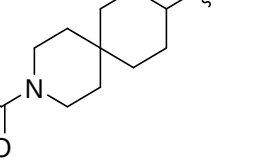
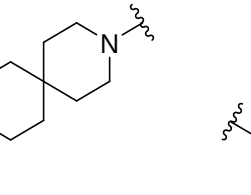
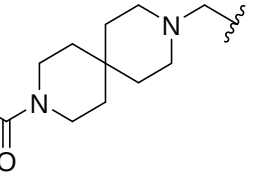
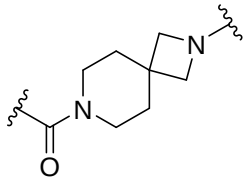
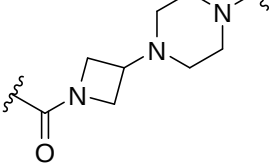
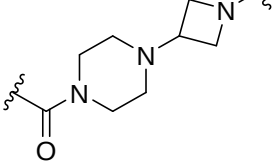
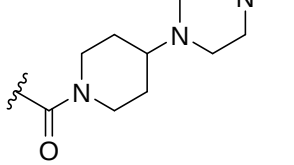
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

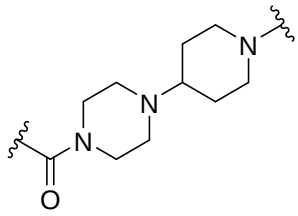
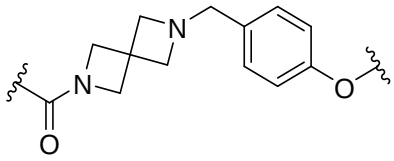
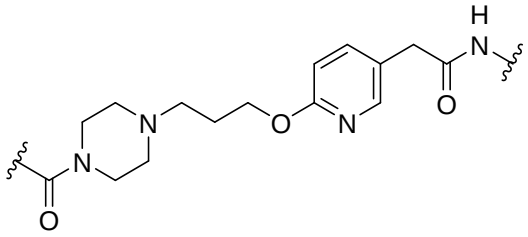
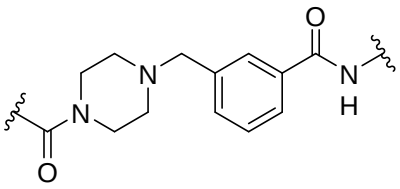
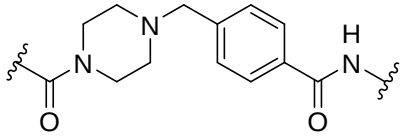
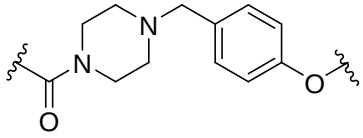
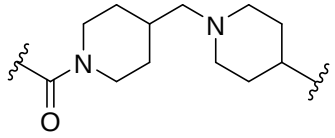
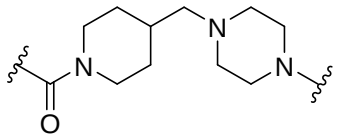
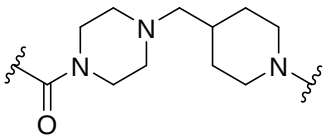
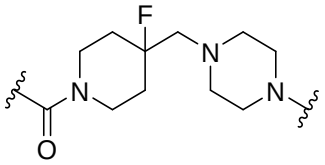
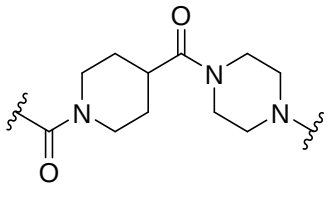
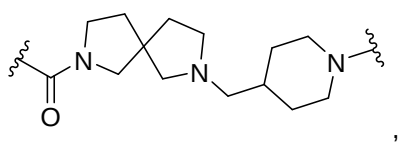
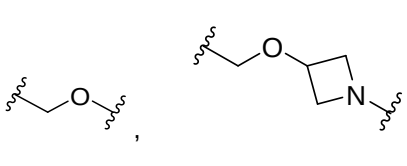
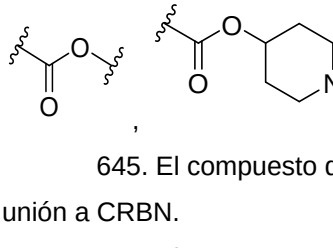
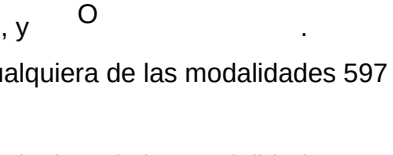
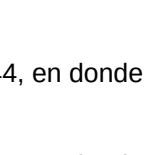
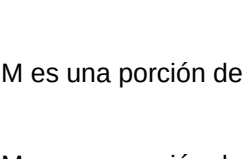
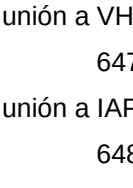
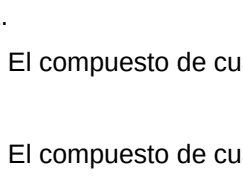
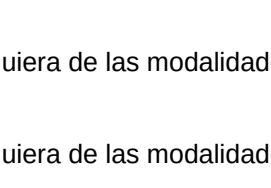

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

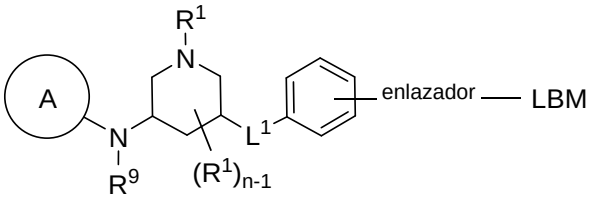
645. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 644, en donde LBM es una porción de unión a CRBN.

646. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 644, en donde LBM es una porción de unión a VHL.

647. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 644, en donde LBM es una porción de unión a IAP.

648. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 644, en donde LBM es una porción de unión a MDM2.

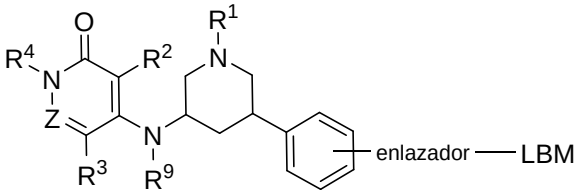
649. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 648, en donde el compuesto es de Fórmula IIA:



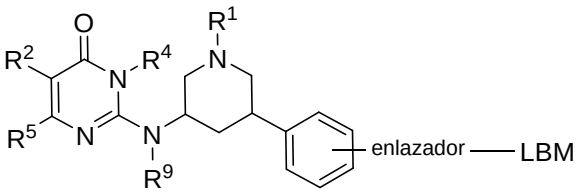
IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

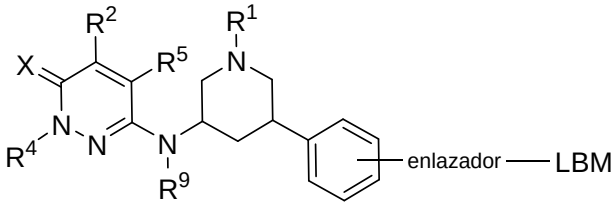
650. El compuesto de la modalidad 649, en donde el compuesto es de fórmula IIA-1, IIA-2, IIA-3 o IIA-4:



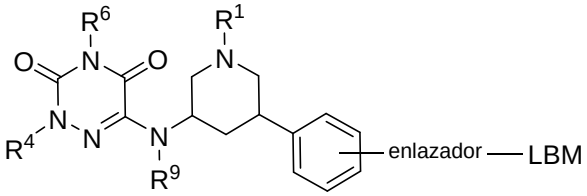
IIA-1



IIA-2



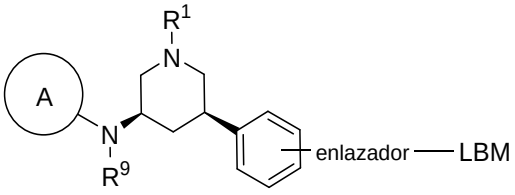
IIA-3



IIA-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

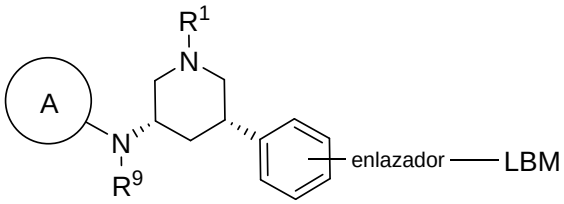
651. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 650, en donde el compuesto es de fórmula IIA-5:



IIA-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

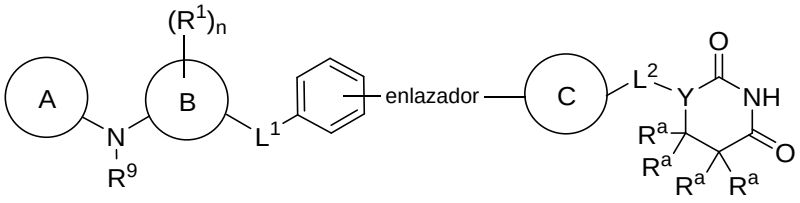
652. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 650, en donde el compuesto es de fórmula IIA-6:



IIA-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

653. El compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 652, en donde el compuesto es de Fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo C es un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

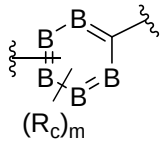
cada R^a es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o dos grupos R^a, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_{1-3} lineal o ramificada en donde un metileno se reemplaza opcionalmente con –O-, -S-, -N(R)-, -SO_2-, -C(O)N(R)- o -N(R)C(O)-; y

Y es N o CH.

654. El compuesto de la modalidad 653, en donde el anillo C es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, cicloalifático de C_{5-6}, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

655. El compuesto de la modalidad 654, en donde el anillo C es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

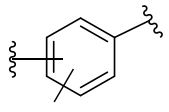
656. El compuesto de la modalidad 655, en donde el anillo C es 

, en donde:

cada B se selecciona independientemente entre N, C y CH, siempre que no más de dos B sean N;

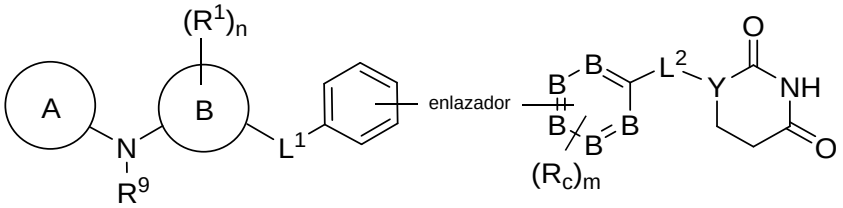
cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, -$N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.



657. El compuesto de la modalidad 656, en donde el anillo C es $(R_c)_m$.

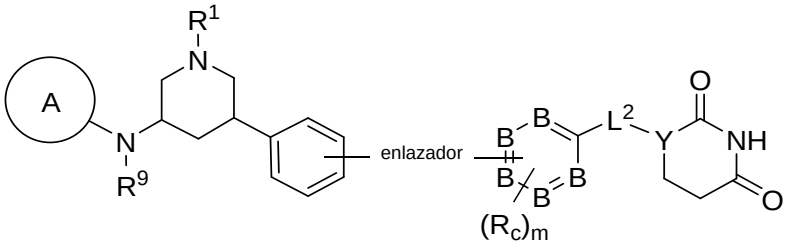
658. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 657, en donde el compuesto es de Fórmula IIIC:



IIIC

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

659. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 655, en donde el compuesto es de Fórmula IIID:



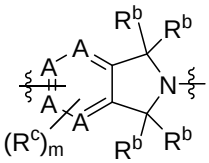
IIID

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

660. El compuesto de la modalidad 653, en donde el anillo C es un cicloalifático de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

661. El compuesto de la modalidad 653, en donde el anillo C es heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

662. El compuesto de la modalidad 661, en donde el anillo C es:



en donde:

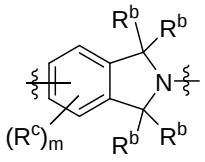
cada A es independientemente N, C o CH, siempre que no más de dos grupos A sean N;

cada R^b es hidrógeno, o dos grupos R^b, en el mismo carbono, se toman juntos para formar un oxo o se combinan para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros;

cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -OR, $-N(R)_2$, -CN y un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 o 3.

663. El compuesto de la modalidad 662, en donde el anillo C es:



.

664. El compuesto de cualquiera de las modalidades 2 a 663, en donde L^2 es un enlace covalente.

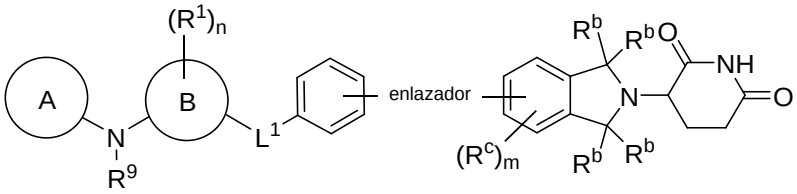
665. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 663, en donde L^2 es $-CH_2-$, –O- o -N(R)-.

666. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 665, en donde Y es N.

667. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 665, en donde Y es CH.

668. El compuesto de cualquiera de las modalidades 653 a 667, en donde cada R^c se selecciona independientemente entre halógeno, -O(alquilo de C_{1-6}), -O(haloalquilo de C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6}.

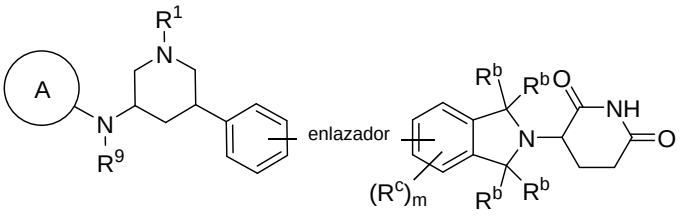
669. El compuesto de cualquiera de las modalidades 661 a 668, en donde el compuesto es de Fórmula IIIA:



IIIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

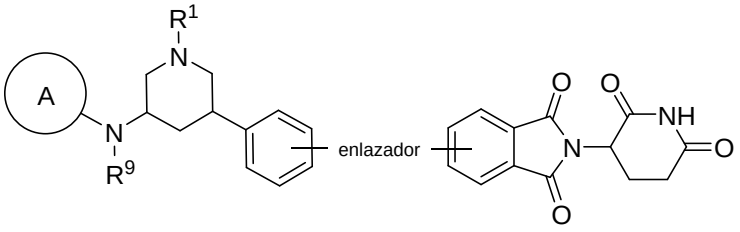
670. El compuesto de la modalidad 669, en donde el compuesto es de Fórmula IIIB:



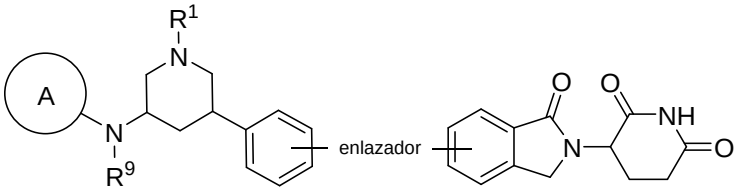
IIIB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

671. El compuesto de la modalidad 670, en donde el compuesto es de fórmula IIIB-1 o IIIB-2:

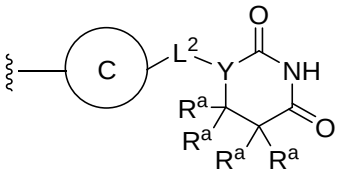


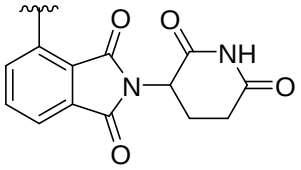
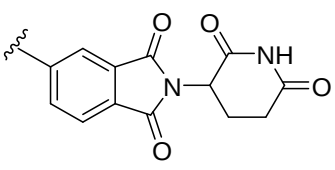
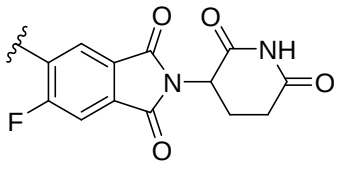
IIIB-1

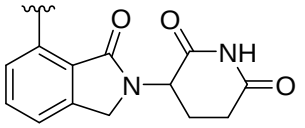
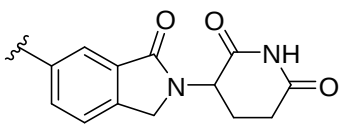
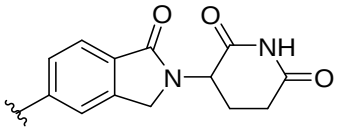


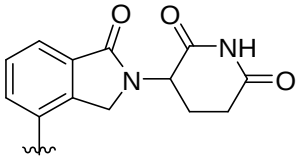
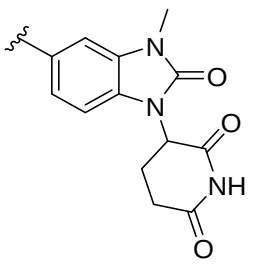
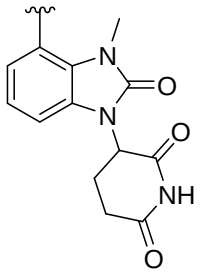
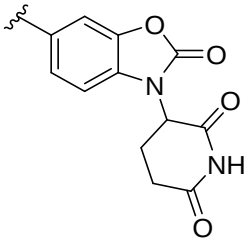
IIIB-2

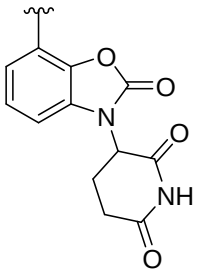
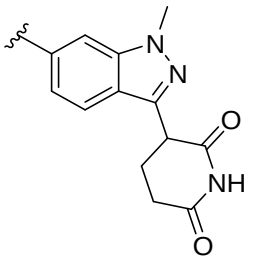
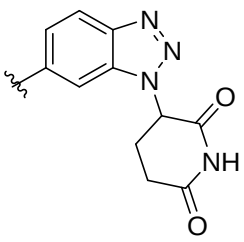
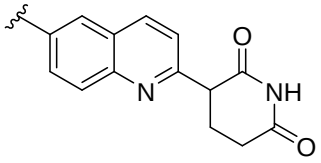
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

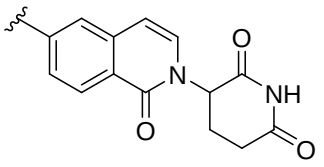
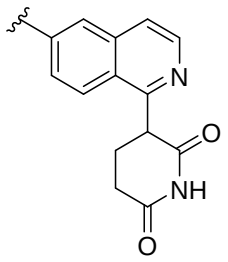
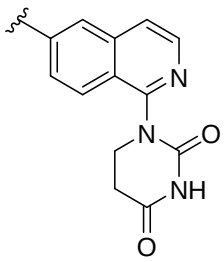
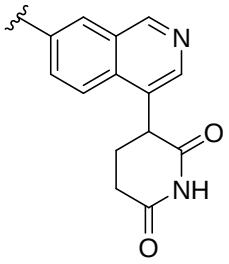
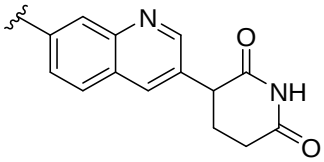
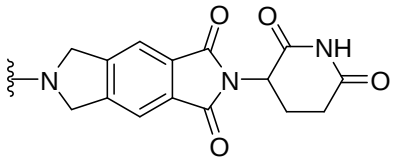
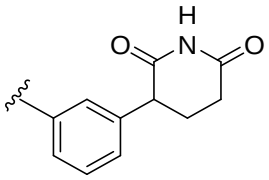
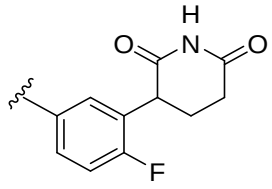
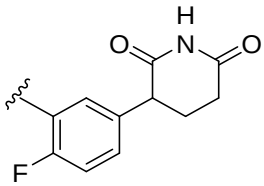
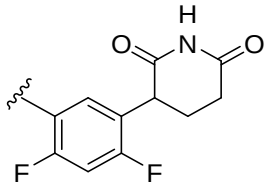
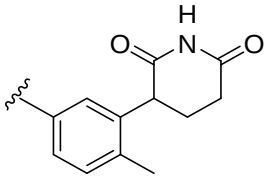
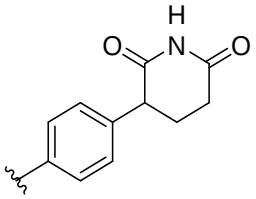
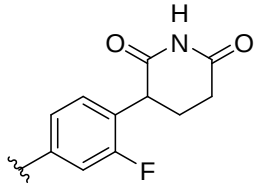
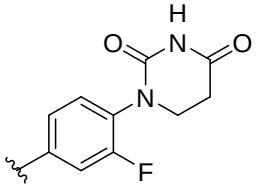
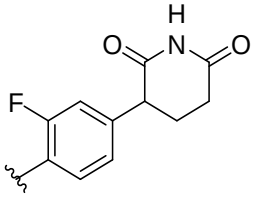
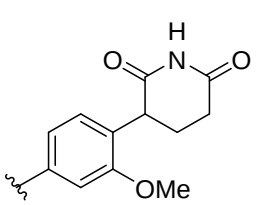
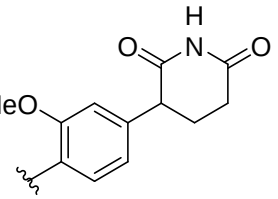
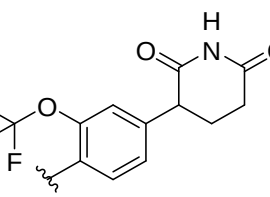
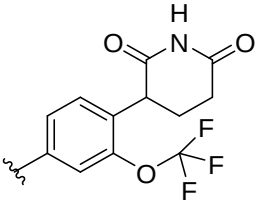
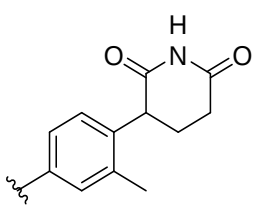
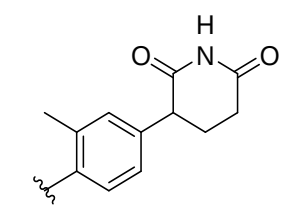
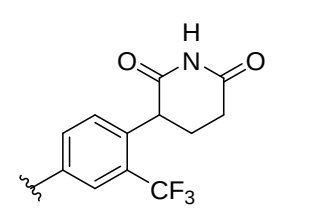
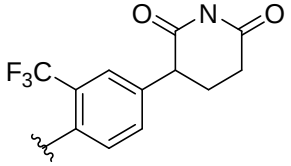
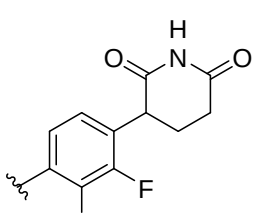
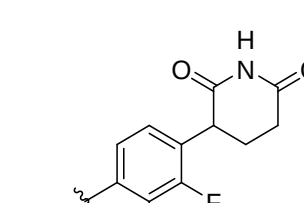
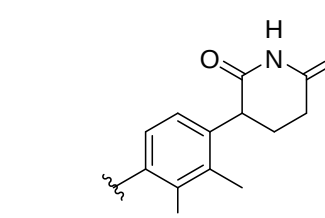
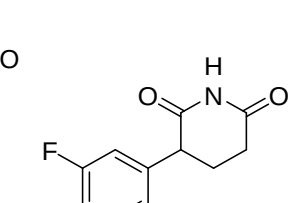
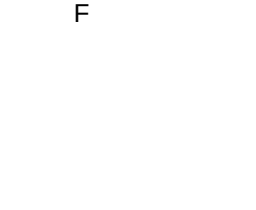
672. El compuesto de la modalidad 653, en donde la porción 

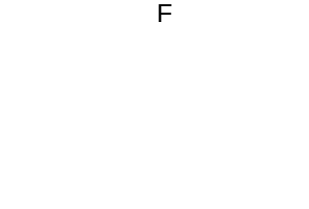
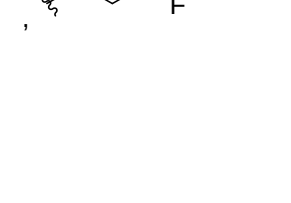
se selecciona entre:  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

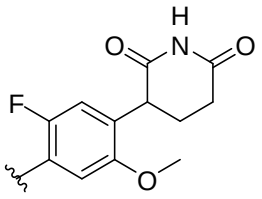
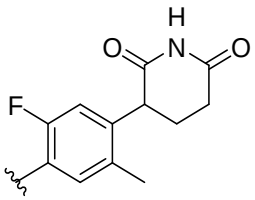
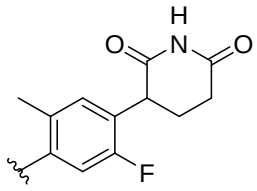
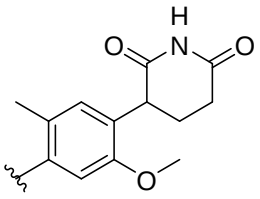
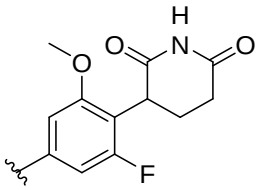
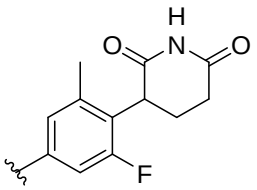
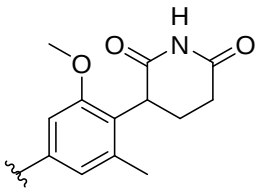
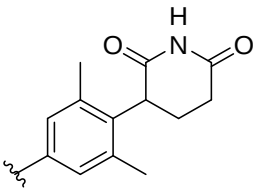
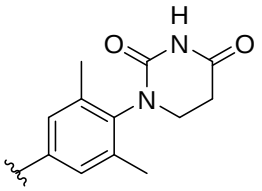
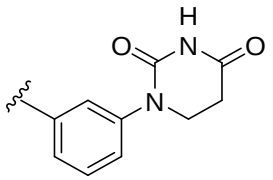
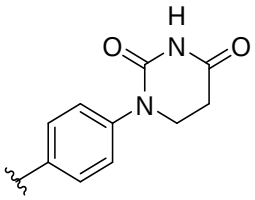
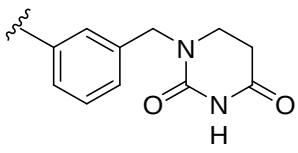
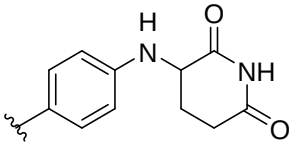
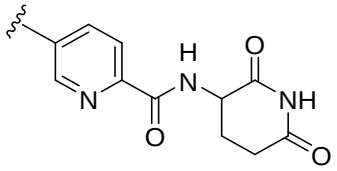
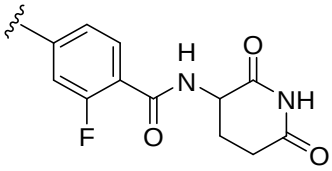
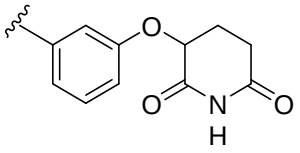
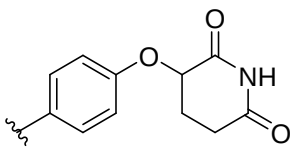
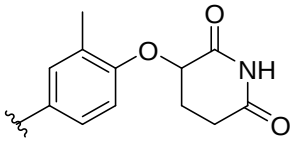
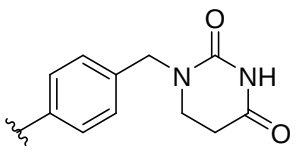
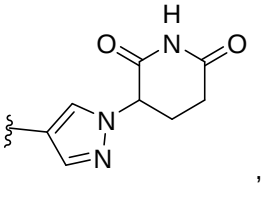
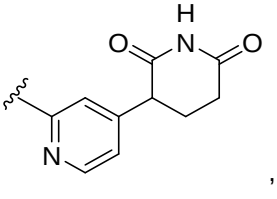
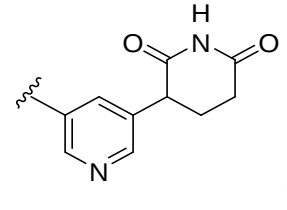
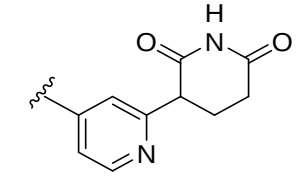
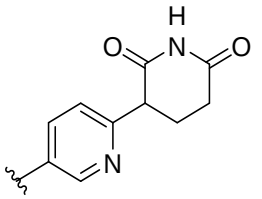
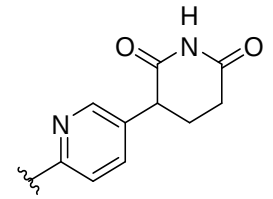
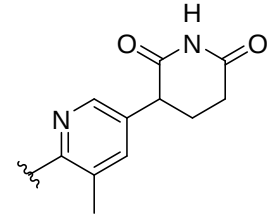
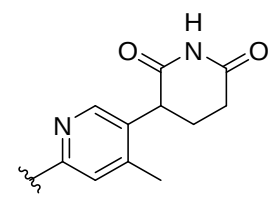
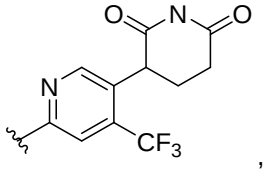
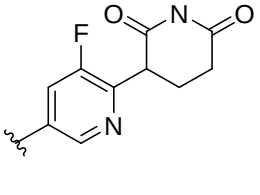
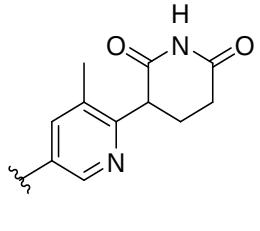
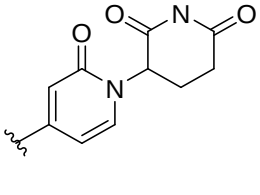
,

,

,

,

,

,

,

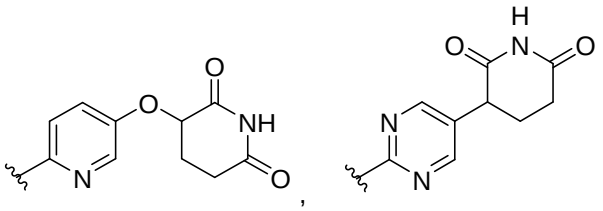

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

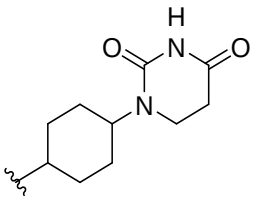
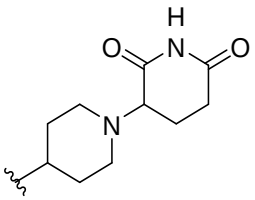
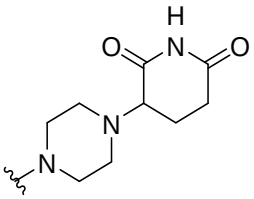
,

,

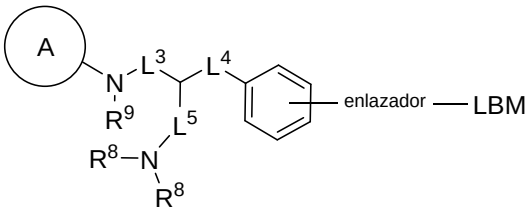
,

,





y

.

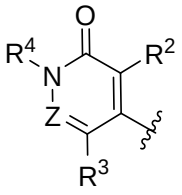
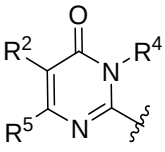
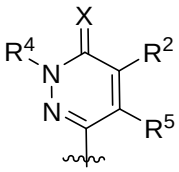
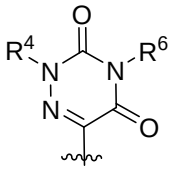
673. Un compuesto de Fórmula IX:



IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

El anillo A se selecciona de:


,

,

, y

;

L^3, L^4 y L^5 son cada uno independientemente un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida;

Z es N o CR^3;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o grupo cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido, o

R^2 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno, alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o cicloalifático de C_{3-6} opcionalmente sustituido;

X es O o NR^7;

R^7 es hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido, o

R^4 y R^7, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^8 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno o alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido;

el enlazador es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo de C_1-C_{20}, opcionalmente sustituida, bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente por –O-, -S-, -N(R)-, -N=N-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -C(NNR_2)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(NR)O-, -OC(NR)-, -C(NR)NR-, -N(R)C(NR)-, -N(R)C(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)S-, -SC(O)N(R)-, -N(R)C(NR)N(R)-, -SO_2-, -SO_2N(R)-, -N(R)SO_2-, o –Cy-;

cada Cy es independientemente un sistema de anillo bivalente, mono o multicíclico, opcionalmente sustituido, de 3 a 16 miembros, en donde el sistema de anillo está completamente saturado, parcialmente saturado o aromático, y el sistema de anillo contiene de 0 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático de C_{1-6}, fenilo, cicloalifático de C_{3-7}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

674. Un compuesto de Fórmula I:

PBM – enlazador – LBM

I

en donde:

PBM es una porción de unión a la proteína KAT2;

el enlazador es una porción de enlace opcional; y

LBM es una porción de unión a la ubiquitina ligasa E3.

675. El compuesto de la modalidad 674, en donde la PBM es una porción de unión a la proteína KAT2A.

676. El compuesto de la modalidad 674, en donde la PBM es una porción de unión a la proteína KAT2B.

677. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 676, en donde el enlazador tiene menos de 14 átomos de longitud.

678. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 677, en donde el enlazador tiene menos

de 11 átomos de longitud.

679. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 678, en donde la LBM es una porción de unión a CRBN.

680. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 678, en donde la LBM es una porción de unión a VHL.

681. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 678, en donde la LBM es una porción de unión a IAP.

682. El compuesto de cualquiera de las modalidades 674 a 678, en donde la LBM es una porción de unión a MDM2.

683. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

684. Un método para preparar la composición farmacéutica de la modalidad 683, que comprende:

proporcionar un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

formular el compuesto con excipientes adecuados para dar la composición farmacéutica.

685. Un método que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la modalidad 685 a un sujeto que lo necesite.

686. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la modalidad 683 a un sujeto que lo necesite.

687. El método de la modalidad 686, en donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de próstata.

688. Un método para degradar KAT2 en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la modalidad 683 a un sujeto que lo necesite.

689. Un método *in vitro* para degradar KAT2, que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las modalidades 597 a 682, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos

Como se describe en los ejemplos a continuación, en ciertas modalidades ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente divulgación, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos

compuestos, como se describe en este documento. En el documento WO2024/050078, que se incorpora aquí en su totalidad a modo de referencia, se describen ciertas tecnologías útiles, incluidos métodos sintéticos, reactivos, productos intermedios, condiciones y tecnologías de caracterización, que pueden utilizarse de acuerdo con la presente divulgación.

Lista de abreviaturas

MeOH	Metanol
Boc_2O	Dicarbonato de di-terc-butilo
TBDPS-Cl	terc-Butildifenilclorosilano
MeI	Yoduro de metilo
DMF	N,N-Dimetilformamida
LAH	Hidruro de litio y aluminio
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de 4-toluenosulfonilo
TEA	Trietilamina
DCM	Diclorometano
TFA	Ácido trifluoroacético
TCFH	N,N,N',N'-Tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato
NMI	N-metilimidazol
NaOAc	Acetato de sodio
AcOH	Ácido acético
DMA	N,N-Dimetilacetamida
EtOAc	Acetato de etilo
n-BuLi	n-butil-litio
HMPA	Hexametilfosforamida
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo

TPP o PPh_3	Trifenilfosfina
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC.HCl	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
HOBt	N-Hidroxibenzotriazol
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	trans-Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
$NaCNBH_3$	Cianoborohidruro de sodio
DIPC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
ACN	Acetonitrilo
RT	Temperatura ambiente o tiempo de retención
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
C-HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución quiral
SOR	Rotación óptica específica
h	horas
min	minutos
sat.	Saturado
ac.	Acuoso
TLC	cromatografía en capa fina
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	singulete
brs	singulete amplio
d	Doblete
t	Tiplete

m	multiplete
dd	Doblete de dobletes
br	Amplio
LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
m/z:	relación masa/carga
prep.	Preparativa

Métodos Analíticos

Los siguientes métodos analíticos son ejemplos de los utilizados para purificar y/o caracterizar los compuestos descritos en este documento:

Método A (HPLC preparativa): Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: 0.1 % TFA en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: 0.0 min 5 % B, 0.2-3.0 min 5-5 % B, 3-40 min 60 % B, 40-41 min 60-95 % B, 41-47 min 95-95 % B, 47-48 min 95-5 % B, 48-55 min 5-5 % B.

Método B (HPLC preparativa): Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: 0.0 min 5 % B, 0.2-3.0 min 5-5 % B, 3-40 min 60 % B, 40-41 min 60-95 % B, 41-47 min 95-95 % B, 47-48 min 95-5 % B, 48-55 min 5-5 % B.

Método C (HPLC preparativa): Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: 0.1 % TFA en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: 0.0 min 10 % B, 0.2-3.0 min 10-10 % B, 3-40 min 10-60 % B, 40-41 min 60-95 % B, 41-47 min 95-95 % B, 47-48 min 95-10 % B, 48-55 min 10-10 % B.

Método D (Combiflash®): Columna: YMC, Dimensión: 4 g (sílice irregular, 40-63 µm, 60 Å), Eluyentes A: DCM, B: MeOH, Gradiente: 0-5 % MeOH/DCM durante 30 min, Caudal: 20.0 mL/min.

Método E (HPLC preparativa): Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: Gradiente lineal.

Método F (HPLC preparativa): Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: Ácido fórmico al 0.1% en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: 0.0 min 2 % B, 0.2-3.0 min 2-2 % B, 3-50 min 2-55 % B, 50-51 min 55-95 % B, 51-57 min 95-95 % B, 57-58 min 95-2 % B, 58-65 min 2-2 % B.

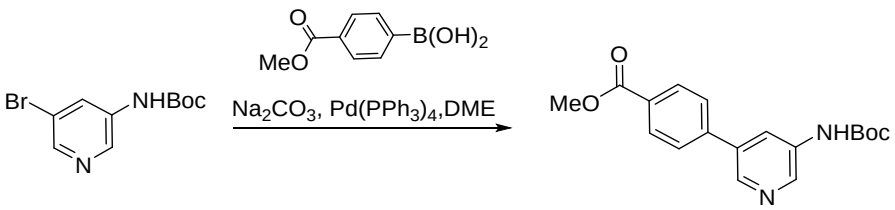
Método G: Columna: X-SELECT CSH-C18, (250 x 30 mm) 5 µm, Eluyentes A: Ácido fórmico al 0.1% en agua, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente: Gradiente lineal.

Método H: Columna: SYNERGY C18, (150 x 19 mm) 5 µm, Eluyentes A: bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O, B: Acetonitrilo; Caudal: 25.0 mL/min; Gradiente (Tiempo/%B): 0/10 ,10/30, 20/40, 30/50, 40/60, 50/70, 55/98.

Preparación de los intermediarios

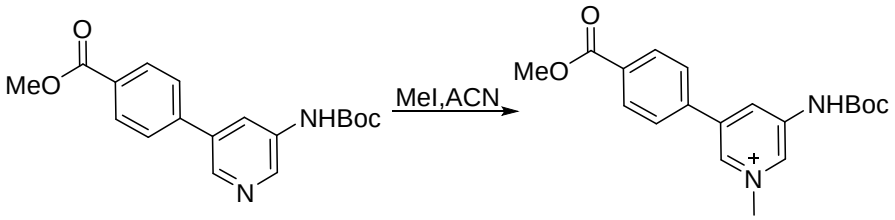
Preparación del intermediario 1: Ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico

Paso 1: 4-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)benzoato de metilo



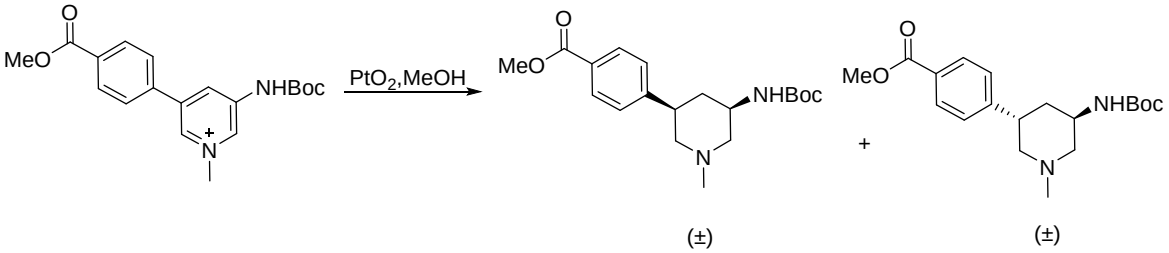
A una solución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (7.25 g, 40.29 mmol) y (5-bromopiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (10.00 g, 36.63 mmol) en DME (150 mL), se añadió una solución de Na_2CO_3 (18.60 g, 175.80 mmol) en agua (3 mL) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (4.23 g, 3.66 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. Se agitó a 90 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 4-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)benzoato de metilo (7.00 g, 58 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.77 - 9.69 (m, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LC-MS: m/z 329.2 $[M+H]^+$.

Paso-2: 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1-metilpiridin-1-io



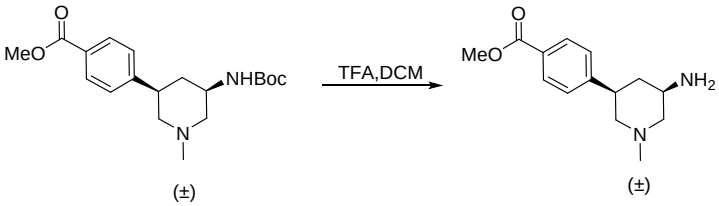
A una solución agitada de 4-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)benzoato de metilo (7.50 g, 22.80 mmol, del paso 1) en ACN (70 mL), se añadió MeI (2.10 mL, 34.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NH_4Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se lavó con éter dietílico para obtener 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1-metilpiridin-1-io (6.50 g, 83 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.57 (brs, 1H), 9.12 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z 344.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-((cis)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



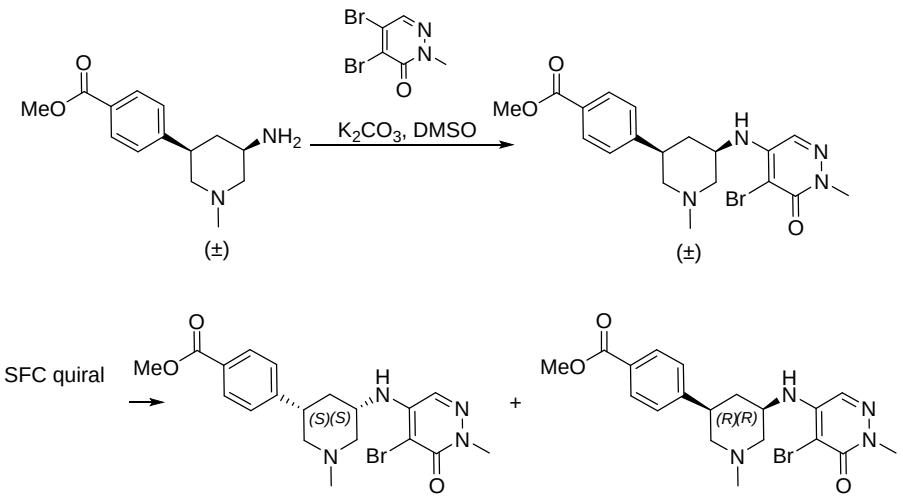
A una solución agitada de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1-metilpiridin-1-io (2.50 g, 7.28 mmol, del paso 2) en metanol (50 mL), se añadió PtO_2 (1.25 g) a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (5 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto 4-((cis)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (1.70 g, 68 %) como un sólido blanquecino junto con el compuesto 4-((trans)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo. LC-MS:m/z 349.3 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-((cis)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-((cis)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (3.40 g, 7.28 mmol, del paso 3) en DCM (30 mL), se añadió lentamente TFA (10 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante CCD y LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se co-destiló con DCM y metanol. El residuo se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener 4-((cis)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo crudo (2.00 g, 83 %) como un sólido pegajoso amarillo que se utilizó como tal para la siguiente reacción. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.91 - 2.70 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.79 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 1H), 2H fusionado en el pico de disolvente. LC-MS: m/z 249.4 $[M+H]^+$.

Paso 5 y 6: 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



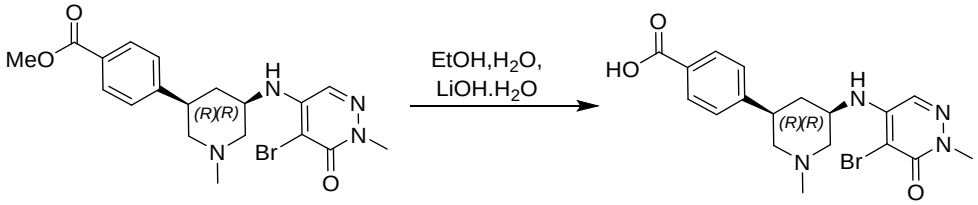
A una solución agitada de 4-((cis)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (3.00 g, 12.09 mmol, del paso 4) en DMSO (30 mL), se añadió K_2CO_3 (5.00 g, 36.29 mmol), seguido de 4,5-dibromo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (intermediario 2, 4.86 g, 18.14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (2 % de metanol en DCM) para obtener 4-((cis)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.84 g, 16 %) como un sólido de color amarillo claro. Este compuesto se purificó por SFC quiral para proporcionar 4-((3S,5S)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo y 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.20 g, 24 %). Las condiciones de SFC quiral fueron las siguientes: Columna Phenomenex Cellulose-3 (250 mm x 21.2 mm, 5 µm); fase móvil: metanol; caudal: 18 mL/min; diluyente: metanol; carga: 80 mg/inyección. Isómero 1 a RT 10.5 min e Isómero 2 a 18 min.

Isómero 1: 4-((3S,5S)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.96 - 7.85 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.72 (q, J = 11.7 Hz, 1H). LC-MS: m/z 435.0 $[M+H]^+$. C-HPLC (Columna: Chiralcel OJ-H (250*4.5 mm, 5 µm); Eluyentes A: CO_2, B: 0.1 % DEA en EtOH; A:B-40 % B Isocrático): RT = 2.50 min; 100.00 %. SOR: -19.16, Solvente: MeOH, longitud del camino: 50 mm, Concentración: 0.1 p/v %

Isómero 2: 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 - 7.85 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 1H). LC-MS: m/z 435.1 $[M+H]^+$. C-HPLC (Columna: Chiralcel OJ-H (250*4.5 mm, 5 µm); Eluyentes A: CO_2, B: 0.1 % DEA en EtOH; A:B-40 % B Isocrático): RT = 3.26 min; 99.17 %. SOR: 21.04, Solvente: MeOH, longitud del camino: 50

mm, Concentración: 0.1 p/v %

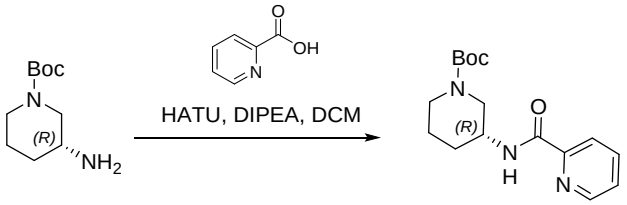
Paso-7: Ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico



A una solución agitada de 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.23 g, 0.52 mmol, del paso 6) en etanol (5 mL) y agua (0.5 mL), se añadió hidróxido de litio (0.03 g, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante CCD. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se acidificó con HCl 1 N a pH 3. El sólido precipitado se filtró, se lavó y se concentró para producir ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico (0.20 g, 91 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 - 12.82 (m, 1H), 11.34 - 11.09 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.18 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H). LC-MS: m/z 422.0 $[M+H]^+$.

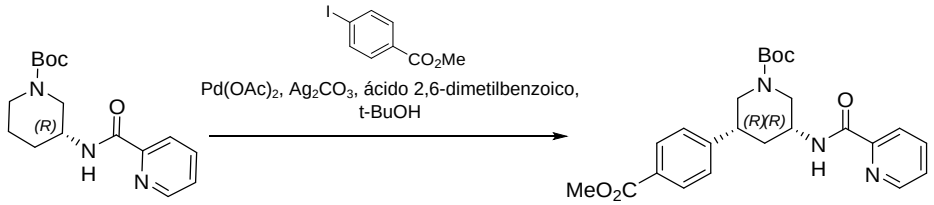
Preparación alternativa del intermediario 1: Ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico

Paso 1: (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de ácido picolínico (10 g, 50.00 mmol), (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7.40 g, 60.00 mmol) y DIPEA (13 mL, 75.00 mmol) en DCM (100 mL), se añadió HATU (23 g, 60.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 0.05 M y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13.17 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 2.99 (brs, 2H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (brs, 9H); LC-MS: m/z 306.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



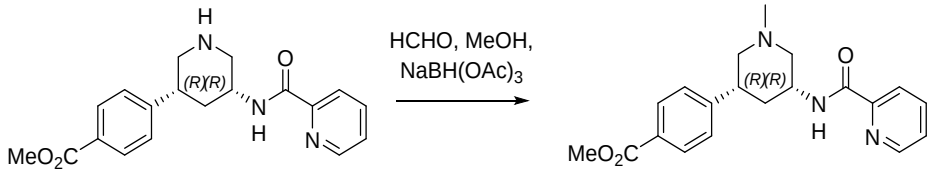
Un vial a presión (100 mL) equipado con una barra agitadora magnética se cargó con (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10.00 g, 32.8 mmol, del paso 1), carbonato de plata (9 g, 32.8 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.74 g, 0.32 mmol), 4-yodobenzoato de metilo (43 g, 164 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzoico (1.23 g, 8.2 mmol) y t-BuOH (100 mL). El recipiente se lavó con argón, se selló con una tapa de engarce y se calentó a 120 °C. Después de 24 h, se retiró del baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió DCM a la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se agitó completamente durante 10 minutos y los sólidos se eliminaron por filtración y luego se enjuagaron con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8.00 g, 56 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 438.12 $[M-H]^-$.

Paso 3: 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo



A una solución en agitación de (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.00 g, 13.66 mmol, del paso 2) en DCM (70 mL) se le añadió TFA (12 mL) a 0 °C. A continuación, la solución resultante se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se redisolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (2.7 g, 58 %) como un sólido amarillo claro que se utilizó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H); LC-MS: m/z 340.22 $[M+H]^+$.

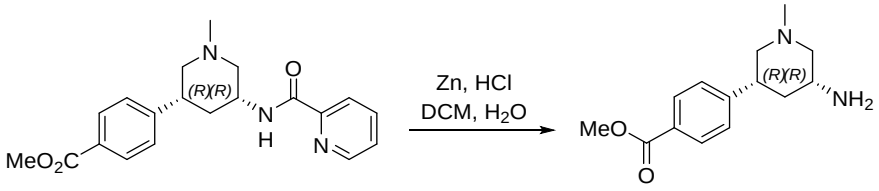
Paso 4: 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (7.0 g, 21 mmol, del paso 3) y ácido acético glacial (1 mL) en metanol (70 mL), se añadió formaldehído al

37 % p/v (2.9 mL) y se agitó durante 5 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.53 g, 31 mmol) durante 30 min a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La solución bifásica se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash® para obtener 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (5.5 g, 75 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d=) δ = 8.67 - 8.53 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 1H); LC-MS: m/z 354.12 $[M+H]^+$.

Paso 5: 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



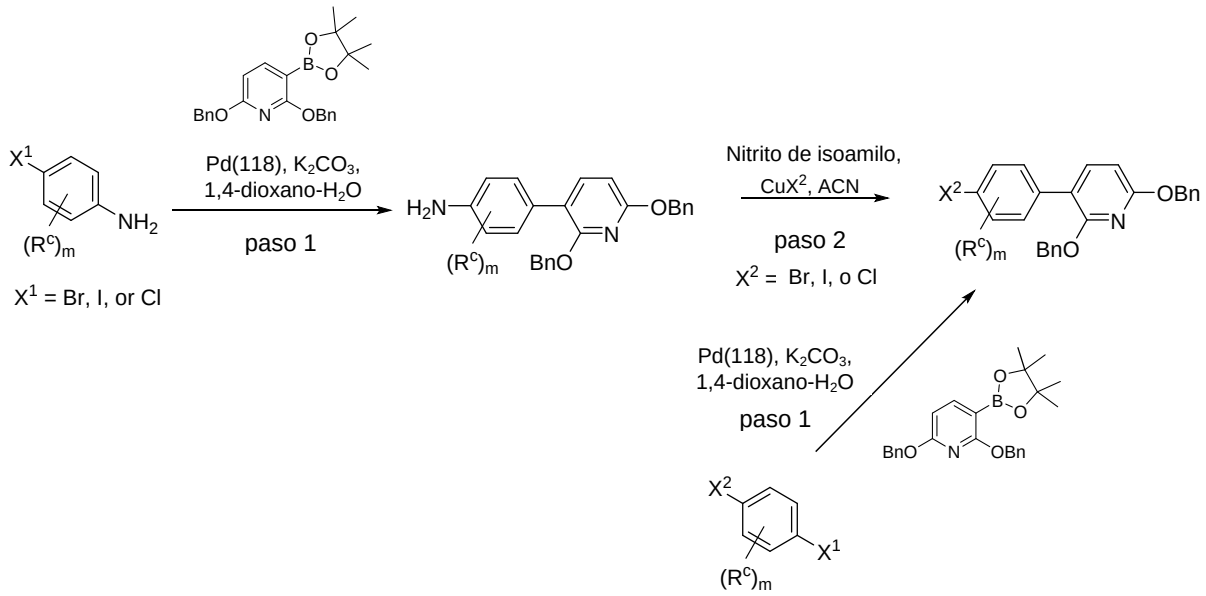
A una suspensión agitada de 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (1.00 g, 2.80 mmol, del paso 4) en agua (50 mL) se añadió una solución de HCl 12 N (5 mL) a 0 °C, seguido de polvo de zinc (2.76 g, 42.00 mmol) y DCM (50 mL); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en un matraz de fondo redondo. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Una vez completada la reacción, se enfrió a 0 °C y se basificó usando NaOH (5 M) hasta pH 9. Luego, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con DCM (20 mL x 3). El filtrado se extrajo con DCM (20 mL X 3), se combinaron todas las fases orgánicas y se eliminó el disolvente al vacío. El material crudo (700 mg) se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash® (DCM:MeOH:NH_4OH 80:20:03) para obtener 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.45 g, 64 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 249.37 $[M+H]^+$.

Paso-6: Ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico

El ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico se preparó a partir de 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo generalmente siguiendo los procedimientos de los pasos 5 y 7 de la Preparación del Intermediario 1 anterior.

Preparación de compuestos

Procedimiento general 1:



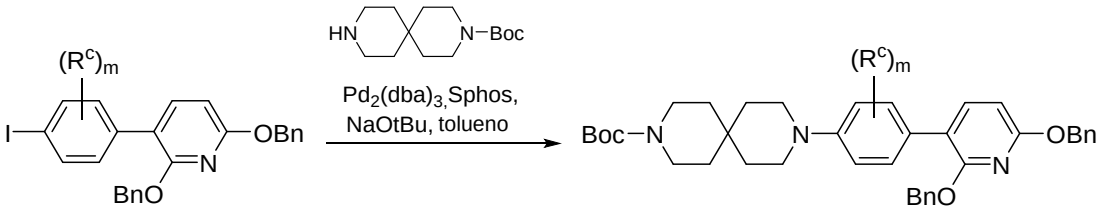
Paso 1

A una solución agitada de una anilina o un dihaloareno (13.00 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (15.00 mmol) seguido de carbonato de potasio (25.00 mmol) disuelto en agua y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió [1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), Pd(118) (1.30 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

Paso 2

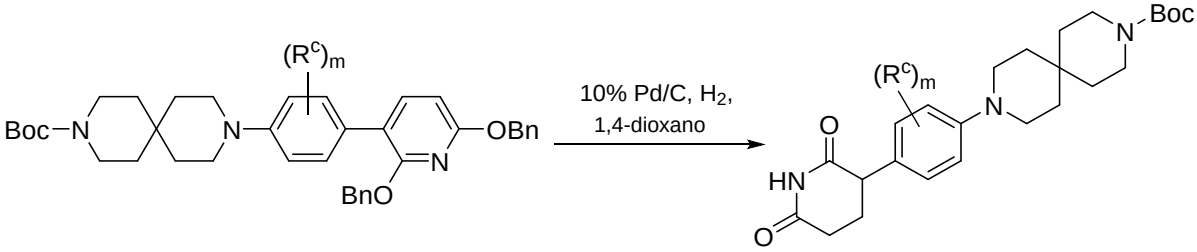
A una solución agitada del intermediario del paso 1 (4.80 mmol) en ACN (40 mL) se le añadió nitrito de isoamilo (29.00 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. A esta solución se le añadió yoduro de cobre (I) (14.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

Paso 3



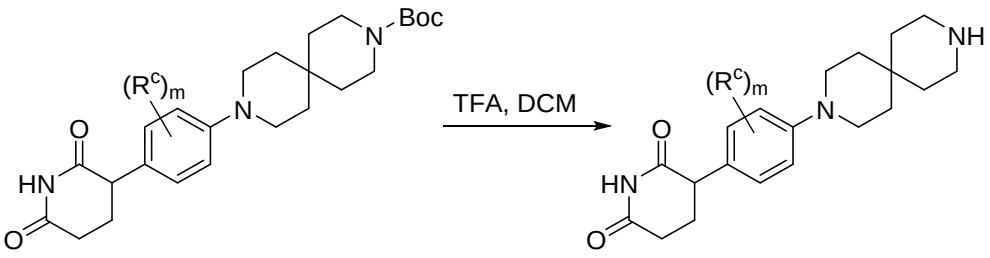
A una solución agitada del intermediario del paso 2 (2.30 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (2.70 mmol) seguido de terc-butóxido de sodio (3.40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.23 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.11 mmol) a temperatura ambiente y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

Paso 4



A una solución agitada del intermediario del paso 3 (0.69 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 10 % de Pd/C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una bomba de acero a una presión de gas H_2 de 50 psi a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

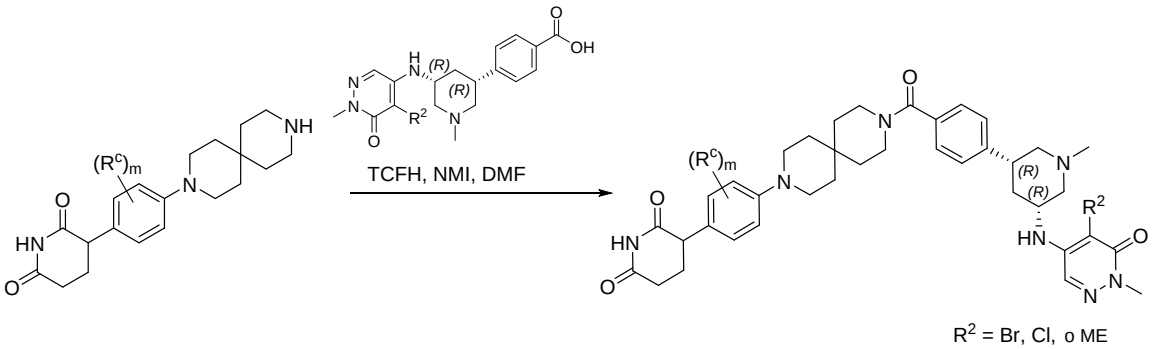
Paso 5



A una solución agitada del intermediario del paso 4 (0.49 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura

ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 6

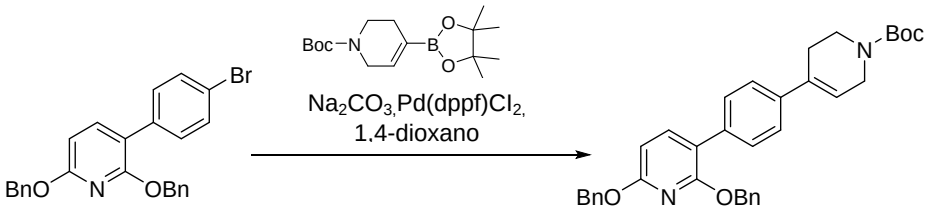


R^2 = Br, Cl, o ME

A una solución agitada del intermediario del paso 5 (0.30 mmol) en DMF (4 mL), se añadió 1-metilimidazol (1.00 mmol) seguido de un intermediario de ácido benzoico (0.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esto se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, el compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

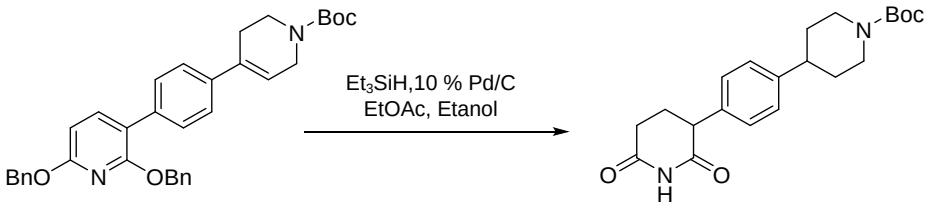
Procedimiento general 2:

Paso 1



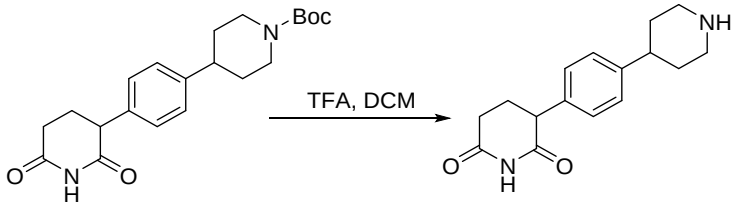
A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (0.45 mmol, intermediario 11) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0.54 mmol) en 1,4-dioxano, se añadió Na_2CO_3 (0.67 mmol) disuelto en H_2O (1.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2$(dppf) (0.04 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 2



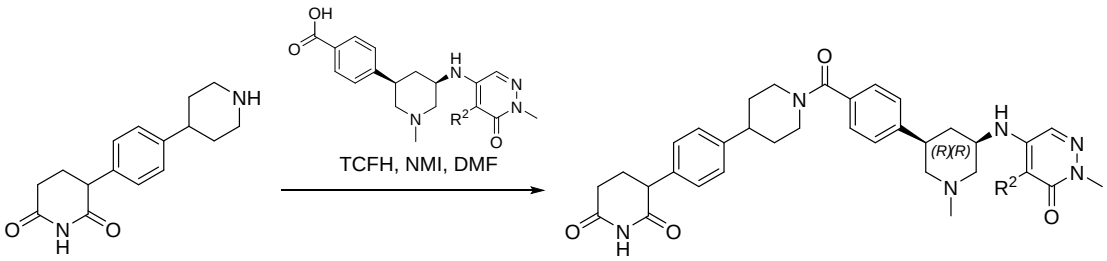
A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 mmol, del paso 2) en EtOAc (0.5 mL) y EtOH (0.5 mL), se añadió 10 % de Pd/C seguido de trietil silano (2.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 3



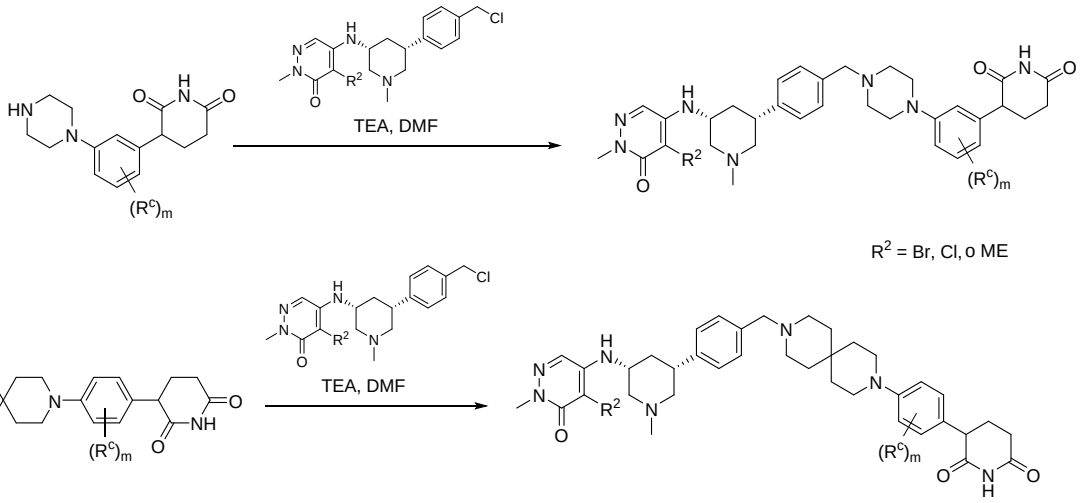
A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.16 mmol, del paso 3) en DCM (2 mL), se añadió TFA al 30 % en DCM (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 4



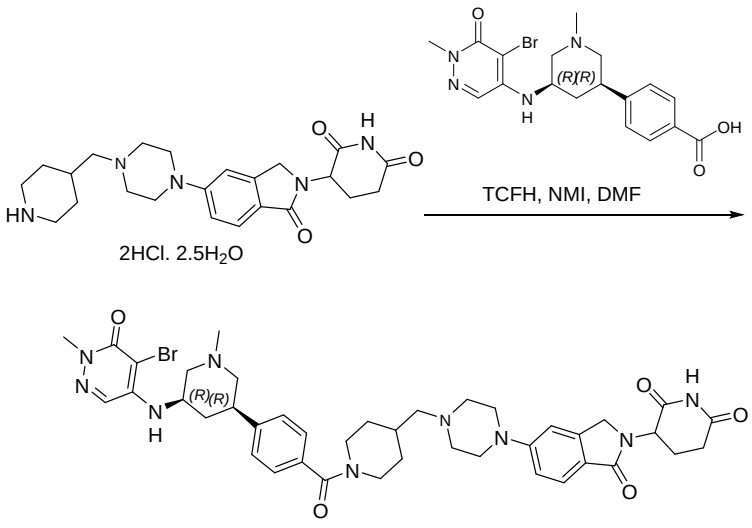
A una solución agitada de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (0.22 mmol, del paso 3) en DMF (3 mL), se añadió un intermediario de ácido benzoico (0.22 mmol, intermediario 1, 8 o 17) seguido de N-metil imidazol (1.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.33 mmol) y se agitó a 85 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto crudo que se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 3:



A una solución agitada de un intermediario de amina (0.34 mmol) en DMF (1 mL) se añadió trietilamina (1.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió el intermediario 6, 12 o 15 (0.31 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Ejemplo 1: 3-(5-(4-((1-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 22)

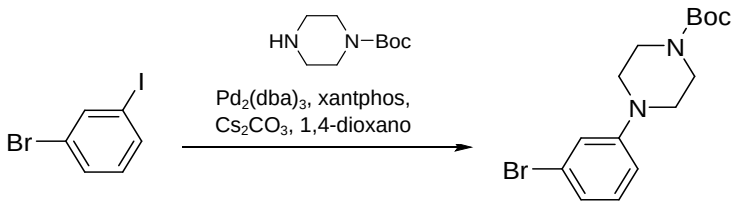


A una solución agitada de ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico (0.02 g, 0.04 mmol, intermediario 1) en DMF (2 mL), se añadió 3-(1-oxo-5-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0.02 g, 0.04 mmol), seguido de N-metilimidazol (0.01 g, 0.20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

5 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.01 g, 0.06 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa (método B) para proporcionar 3-(5-(4-((1-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0.02 g, 66 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 7H), 3.09 - 2.78 (m, 8H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H). LC-MS: m/z 828.4 y 830.2 $[M+H]^+$.

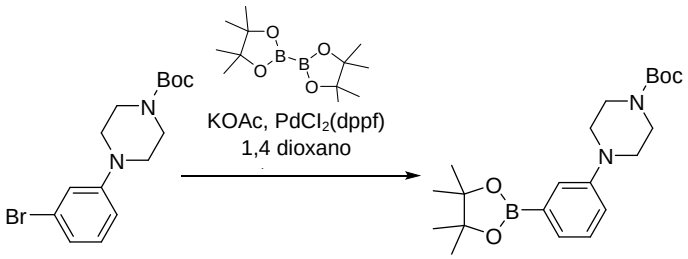
Ejemplo 2: 3-[3-[4-[[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]fenil]metil]piperazin-1-il]fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 84)

Paso 1: 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



En una solución agitada de 1-bromo-3-yodo-benceno (3.0 g, 10.63 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.96 g, 10.63 mmol), se disolvió Cs_2CO_3 (10.4 g, 32.0 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.24 g, 0.26 mmol) y xantofos-Pd (0.42 g, 0.74 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.34 g, crudo) como un sólido blanquecino que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 341.1 $[M+H]^+$.

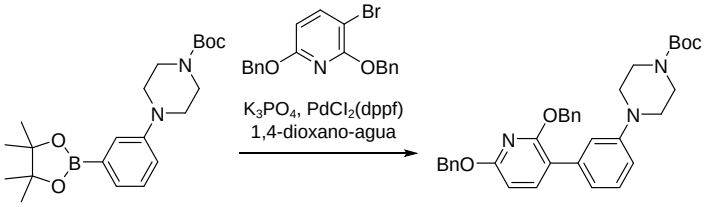
Paso 2: 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.00 g, 5.86

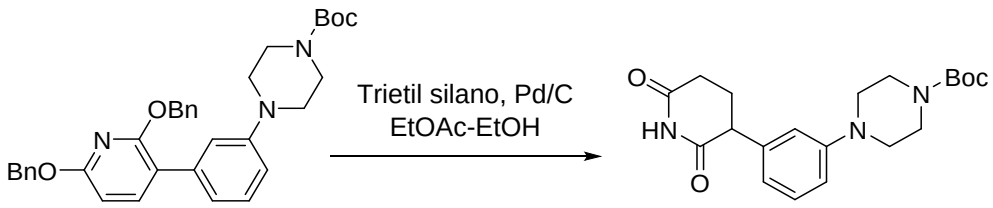
mmol, del paso 1) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.00 g, 11.72 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se añadió KOAc (1.70 g, 17.58 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2$(dppf) (0.51 g, 0.70 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 66 %) como un sólido de color blanquecino. LC-MS: m/z 389.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.30 g, 3.35 mmol, del paso 2) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (1.48 g, 4.02 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL), se añadió K_3PO_4 (2.11 g, 10.05 mmol) disuelto en H_2O (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2$(dppf) (0.32 g, 0.40 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc/hexano) para proporcionar 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.10 g, 59 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 10H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.40 (brs, 4H), 2.98 (brs, 4H), 1.43 (s, 9H). LC-MS: m/z 552.3 $[M+H]^+$.

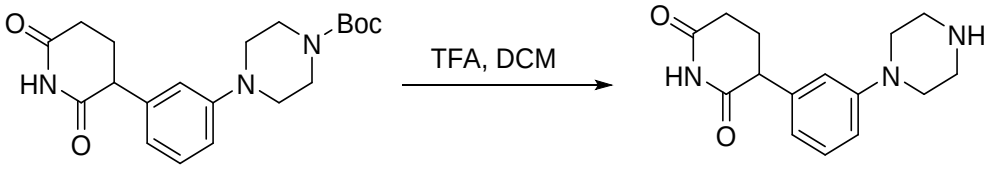
Paso 3: 4-[3-(2,6-dioxo-4-piperidil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.45 mmol, paso 3) en EtOAc (3 mL) y EtOH (3 mL), se añadieron Pd/C (0.19 g) y trietil silano (0.51

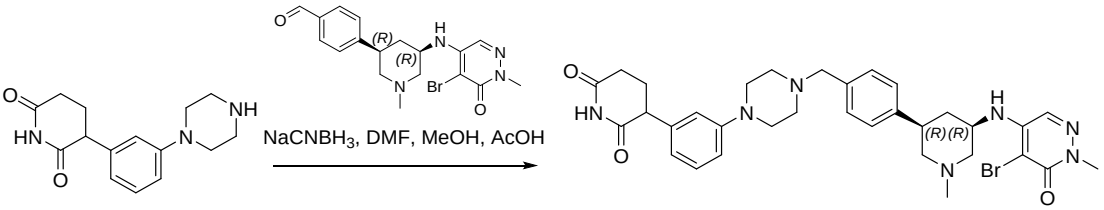
g, 4.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 % EtOAc/hexano) para proporcionar 4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 59 %) como un sólido café. LC-MS: m/z 374.45 $[M+H]^+$.

Paso-5: 3-(3-piperazin-1-ilfenil)piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de 4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2,7-diazaspiro[-1]nonano-2 carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 0.26 mmol, del paso 4) en DCM (2 mL), se le añadió TFA (0.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-(3-piperazin-1-ilfenil)piperidina-2,6-diona (0.10 g, crudo) como un sólido blanquecino que se utilizó como tal para la siguiente reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 4.9, 11.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.23 (brs, 5H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H).

Paso-6: 3-[3-[4-[[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]fenil]metil]piperazin-1-il]fenil]piperidina-2,6-diona

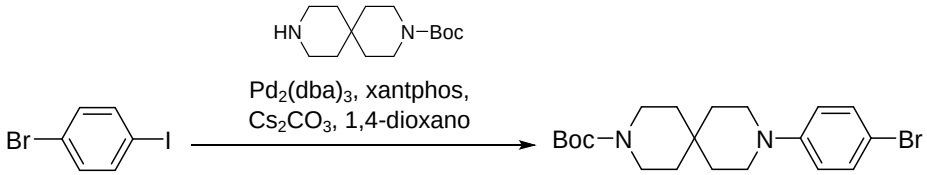


A una solución agitada de 3-(3-piperazin-1-ilfenil)piperidina-2,6-diona (0.10 g, 0.36 mmol, del paso 5) en DMF (3 mL) se añadió 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzaldehído (0.14 g, 0.36 mmol, intermediario 4) en MeOH (5 mL) y DMSO (1 mL). A la mezcla de reacción resultante se le añadieron AcOH (0.5 mL) y $NaCNBH_3$ (0.04 g, 0.72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, se evaporaron todos los volátiles. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrajo con DCM. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa (método E) para proporcionar 3-[3-[4-[[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]fenil]metil]piperazin-1-il]fenil]piperidina-2,6-diona (0.03 g, 11 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 6.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.07 - 5.88 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 5.0, 11.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 8H), 2.61 (dd, J = 5.3, 11.7 Hz, 2H),

2.54 (brs, 3H), 2.44 (brs, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 1H); LC-MS: m/z 662.1 y 664.1 $[M+H]^+$.

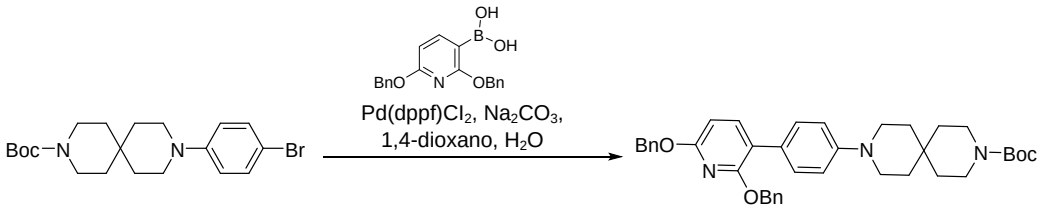
Ejemplo 3: 3-[4-[2-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-il]fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 90)

Paso 1: 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 1-bromo-4-yodo-benceno (2.00 g, 7.09 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (2.00 g, 8.00 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL), se añadió Cs_2CO_3 (6.3 g, 19.38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.64 g, 0.70 mmol) y xantofos-Pd (0.80 g, 1.40 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.90 g, 32 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 410.85 $[M+H]^+$.

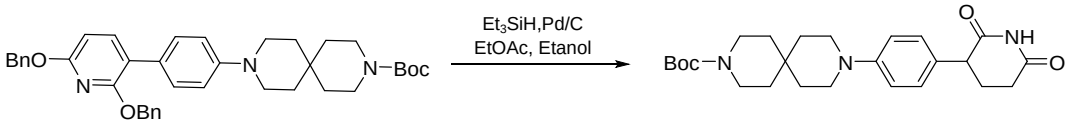
Paso 2: 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 2.45 mmol, del paso 1) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1.24 g, 3.71 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL), se añadió Na_2CO_3 (0.52 g, 4.95 mmol) disuelto en H_2O (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.20 g, 0.02 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % de EtOAc/hexano) para obtener 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo puro (0.6 g, 40 %)

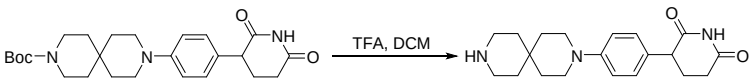
como un líquido incoloro. LC-MS: m/z 620.79 $[M+H]^+$.

Paso 3: 7-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2 carboxilato de terc-butilo



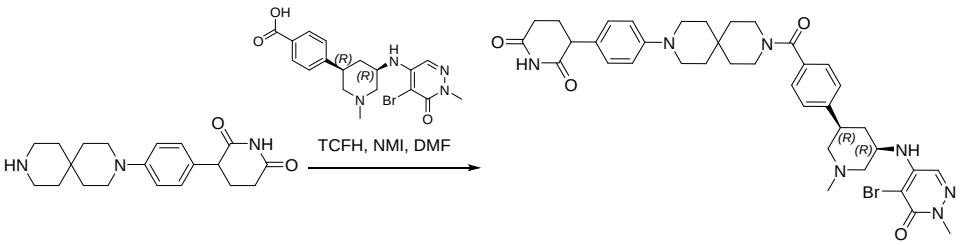
A una solución agitada de 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.60 g, 0.96 mmol, del paso 2) en EtOAc (6.6 mL) y EtOH (6.6 mL), se añadieron Pd/C (0.49 g) y trietil silano (1.20 g, 0.96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2 % MeOH/DCM) para proporcionar 9-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.32 g, 73 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 442.08 $[M+H]^+$.

Paso 4: 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona



Una mezcla de 9-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.40 g, 0.90 mmol, del paso 3) en DCM (10 mL) y TFA al 30 % en DCM (0.6 mL) se agitó a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.35 g, sal de TFA) como un sólido blanco que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 342.05 $[M+H]^+$.

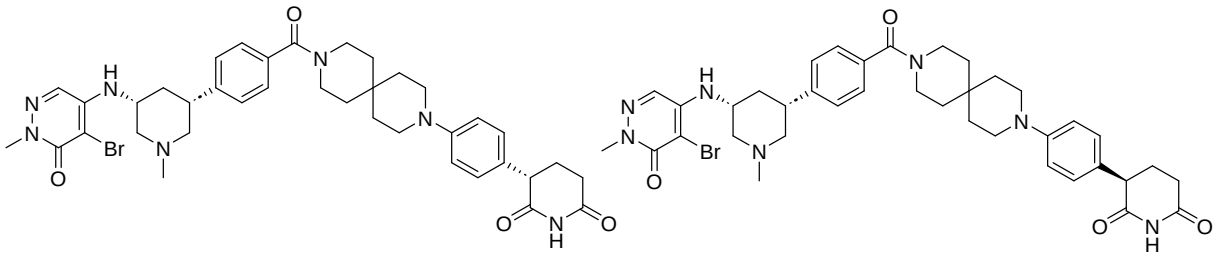
Paso-5: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.08 g, 0.23 mmol, del paso 4) en DMF (1.5 mL), se añadió ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (0.09 g, 0.23 mmol, intermediario 1) seguido de N-metil imidazol (0.09 g, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.09 g, 0.35 mmol) y se agitó a 85 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto crudo que se purificó por HPLC preparativa (método E) para proporcionar 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-

diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona (0.06 g, 35 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 5.0, 10.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.13 (brs, 4H), 3.03 - 2.87 (m, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 5H), 1.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.60 (brs, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 4H); LC-MS: m/z 744 and 746 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4 y 5: uno de los cuales es (R)-3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona y el otro es (S)-3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuestos 239 y 240)



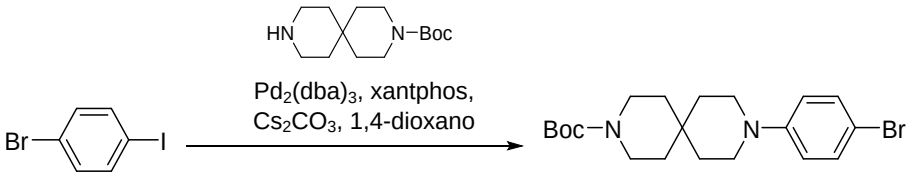
Los estereoisómeros de 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.40 g, ejemplo 3) se separaron mediante SFC preparativa quiral utilizando una columna CHIRAL PAKIG (30 mm x 250 mm x 5 µm) y DCM:MeOH (1:1) como fase móvil para proporcionar (R)-3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.01 g) y (S)-3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.01 g), ambos en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 4 (primer isómero que eluye): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 5.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.9, 10.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 5H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 3.04 - 2.91 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 5H), 1.72 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 8H). LC-MS: m/z 744.83 y 746.75$[M+H]^+$.

Ejemplo 5 (segundo isómero que eluye): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 4H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 5.1, 11.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 5H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 3.04 - 2.91 (m, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 6H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 8H). LCMS: m/z 744.66 y 746.63 $[M+H]^+$.

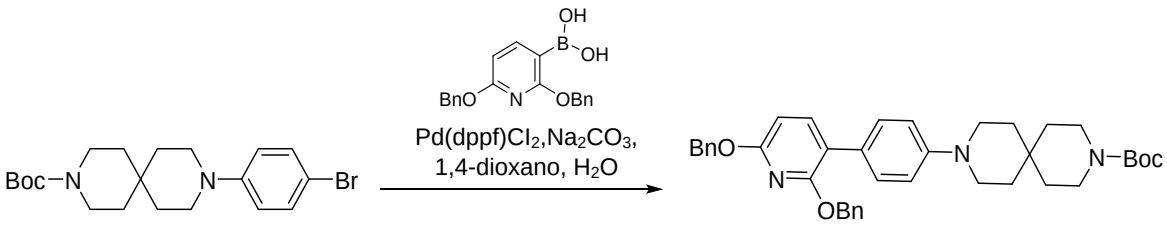
Ejemplo 6: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 145)

Paso 1: 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



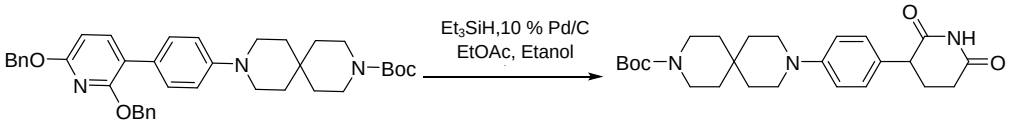
A una solución agitada de 1-bromo-4-yodo-benceno (1.00 g, 3.54 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) se añadieron 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 4.00 mmol) y Cs_2CO_3 (3.20 g, 9.84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.32 g, 0.35 mmol) y xantofos-Pd (0.40 g, 0.70 mmol) a temperatura ambiente y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.80 g, crudo) como un sólido blanquecino que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LCMS: m/z 409.30 y 411.20 $[M+H]^+$.

Paso 2: 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 9-(4-bromofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.60 g, 1.47 mmol, del paso 1) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió ácido (2,6-dibenciloxi-3-piridil)borónico (0.90 g, 2.17 mmol) seguido de Na_2CO_3 (0.30 g, 2.94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.11 g, 0.14 mmol) a temperatura ambiente y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.60 g, crudo) como un líquido rojo, que se usó como tal para la siguiente reacción. LCMS: m/z 620.20 $[M+H]^+$.

Paso 4: 9-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



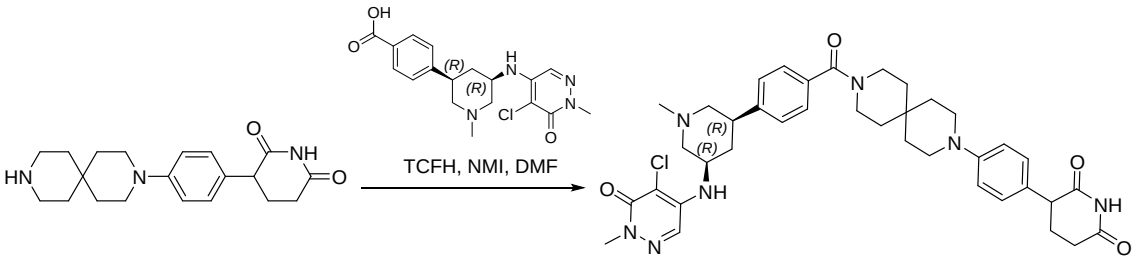
A una solución agitada de 9-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.60 g, 0.96 mmol, del paso 2) en EtOAc (1 mL) y EtOH (1 mL) se agregaron trietil silano (1.60 g, 14.40 mmol) y 10 % Pd/C (0.39 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 9-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 62 %) como un sólido café. LCMS: m/z 442.50 $[M+H]^+$.

Paso 4: 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona



Una mezcla de 9-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.63 g, 1.42 mmol, del paso 3) y TFA (0.5 mL) en DCM (0.5 mL) se agitó a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (sal de TFA, 0.40 g) como un sólido café; que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LCMS: m/z 342.60 $[M+H]^+$

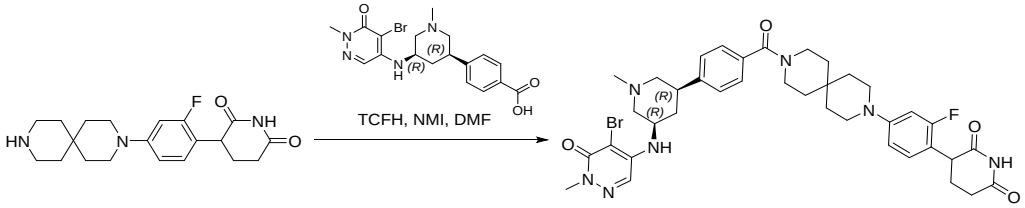
Paso-5: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (0.11 g, 0.29 mmol, intermediario 8) en DMF (2 mL), se añadió N-metil imidazol (0.12 g, 0.29 mmol) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.12 g, 0.43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.10 g, 0.29 mmol, del paso 4) y se agitó a 80 °C durante 8 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, el compuesto crudo se

purificó por HPLC preparativa (Método E) para proporcionar 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona (0.02 g) como un sólido blanquecino. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.9, 10.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.13 (brs, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.60 (brs, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 4H); LCMS: m/z 700.20 $[M+H]^+$.

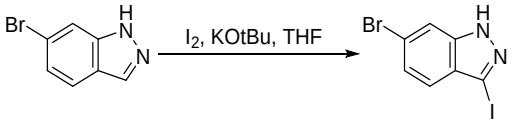
Ejemplo 7: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 157)



A una solución agitada de ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (0.10 g, 0.24 mmol, intermediario 1) en DMF (3 mL), se añadió N-metil imidazol (0.09 g, 1.11 mmol) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.09 g, 0.33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-2-fluorofenil]piperidina-2,6-diona (0.08 g, 0.22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, el compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa (Método E) para proporcionar 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)-N-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)butil)benzamida (0.008 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 4.9, 12.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 2.9, 10.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 3.9, 12.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.72 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 8H), 4H se fusionron en el pico del disolvente; LCMS: m/z 762.59 y 764.48 $[M+H]^+$.

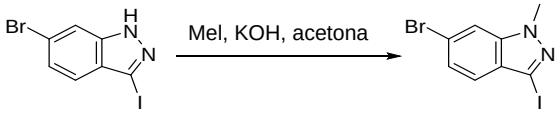
Ejemplo 8: 3-[6-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona (compuesto 208)

Paso-1: 6-bromo-3-yodo-1H-indazol



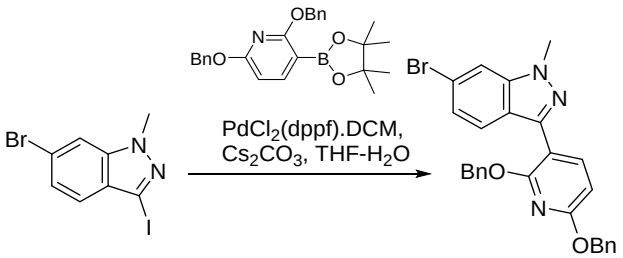
A una solución agitada de 6-bromo-1H-indazol (5.00 g, 25.37 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C, se añadió terc-butóxido de potasio (5.87 g, 50.70 mmol) seguido de yodo (19.40 g, 76.30 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con solución de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6-bromo-3-yodo-1H-indazol (6.50 g, crudo) como un sólido blanquecino, que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 322.82 y 324.82 $[M+H]^+$.

Paso-2: 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol



A una solución agitada de 6-bromo-3-yodo-1H-indazol (6.50 g, 20.00 mmol, del paso 1) en acetona (100 mL) a 0 °C, se añadió KOH (2.30 g, 41.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esto se añadió yodometano (7.20 g, 50.00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante una columna CombiFlash® usando (4 % EtOAc/heptano) para obtener 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (6.00 g, 88 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 336.87 y 338.87 $[M+H]^+$.

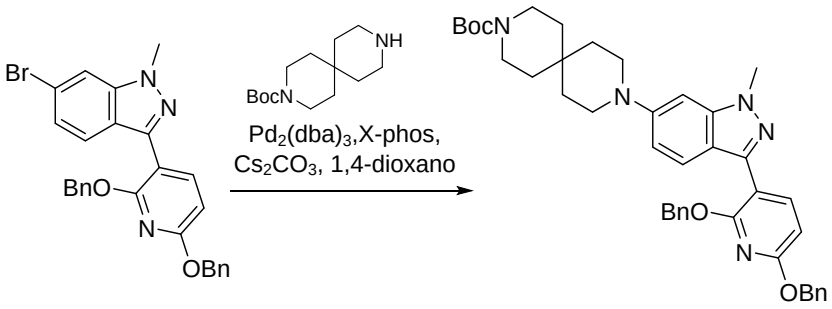
Paso-3: 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol



A una solución agitada de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (6.00 g, 17.80 mmol, del paso 2) en THF (70 mL) y agua (60 mL) se añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (11.15 g, 26.72 mmol) seguido de carbonato de cesio (17.40 g, 53.40 mmol) y la mezcla de reacción se purgó bajo nitrógeno durante 10 min. A esta mezcla resultante se añadió 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1.63 g, 1.78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y

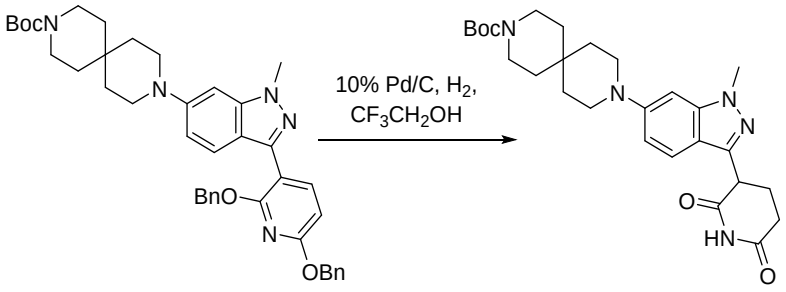
salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash® (15 % EtOAc/heptano) para obtener 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (3.80 g, 43 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 500.0 y 502.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 9-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (2.00 g, 3.99 mmol, del paso 3) en 1,4-dioxano (40 mL) se añadió 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.11 g, 4.39 mmol) seguido de carbonato de cesio (2.65 g, 8.13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min. A la mezcla resultante se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.36 g, 0.40 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.39 g, 0.80 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna usando (40 % de EtOAc/heptano) para obtener 9-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.65 g, 61 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 674.40 $[M+H]^+$.

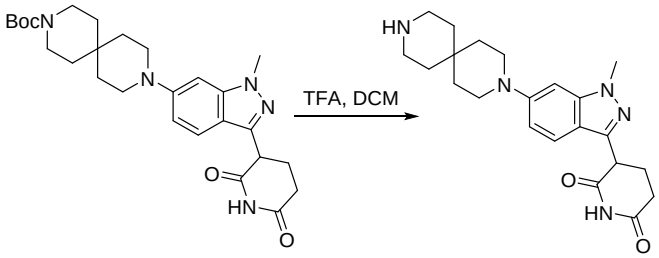
Paso 5: 9-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 9-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 1.48 mmol, del paso 4) en 2,2,2-trifluoroetanol (15 mL), se le añadió 10 % de Pd/C (1.00 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 100 psi de presión de gas hidrógeno en un autoclave durante 8 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez

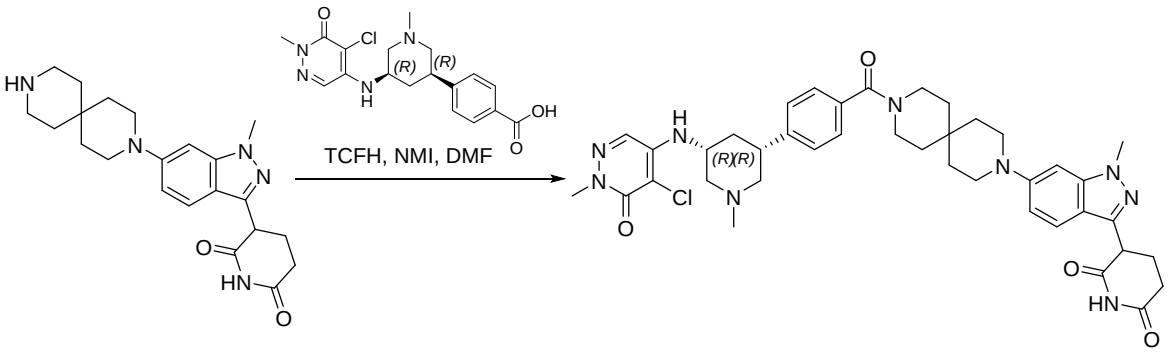
completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 9-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.52 g, crudo) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 496.40 $[M+H]^+$.

Paso-6: 3-[6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de 9-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 1.00 mmol, del paso 5) en DCM (10 mL), se le añadió TFA (1.16 g, 10.09 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3-[6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona (0.35 g, sal de TFA) como un sólido blanquecino, que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 396.40 $[M+H]^+$.

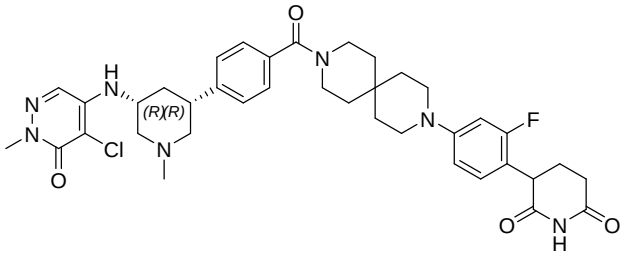
Paso-7: 3-[6-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (0.07 g, 0.18 mmol, intermediario 8) en DMF (2 mL) se añadió 1-metilimidazol (0.07 g, 0.92 mmol) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.08 g, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esto se le añadió 3-[6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona (0.11 g, 0.27 mmol, del paso 6) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa (Método E) para proporcionar 3-[6-[3-[4-[(3~{R},5~{R})-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-1-metil-

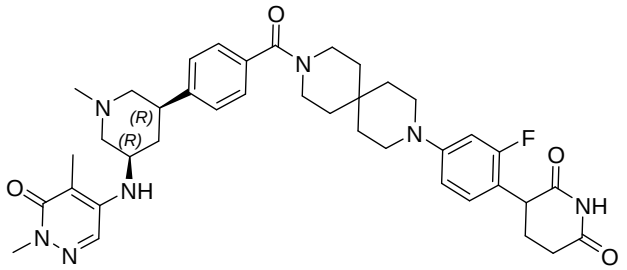
indazol-3-il]piperidina-2,6-diona (0.03 g, 22 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 4.6, 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.53 (m, 5H), 3.24 (brs, 4H), 3.04 - 2.82 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.65 (brs, 4H), 1.50 (dd, J = 8.0, 13.9 Hz, 4H) [2H fusionados en disolvente]. LC-MS: m/z 754.49 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 228)



El compuesto 228 se preparó mediante el procedimiento general 1. El intermediario 8 se utilizó en el paso final para proporcionar 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (0.07 g, 17 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 4.9, 12.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.49 (m, 5H), 3.18 (brs, 4H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 3.0, 10.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 4.0, 12.5 Hz, 1H), 2.06 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.69 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.58 (brs, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 4H), 2H fusionados en el pico del disolvente. LC-MS: m/z 718.40 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 229)

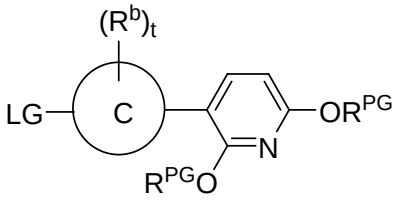


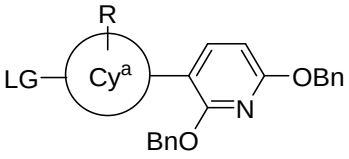
El compuesto 229 se preparó mediante el procedimiento general 1. El intermediario 17 se utilizó en el paso final para proporcionar 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (0.04 g, 11 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.62 (brs, 2H),

3.52 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 4H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 2.7, 10.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 4.1, 12.7 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 4H), 1.54 - 1.40 (m, 4H). LC-MS: m/z 698.77 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11. Preparación de compuestos. adicionales

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías útiles, entre otras cosas, para fabricar diversos compuestos descritos en el presente documento. En el presente documento se describen algunas tecnologías útiles a modo de ejemplo.

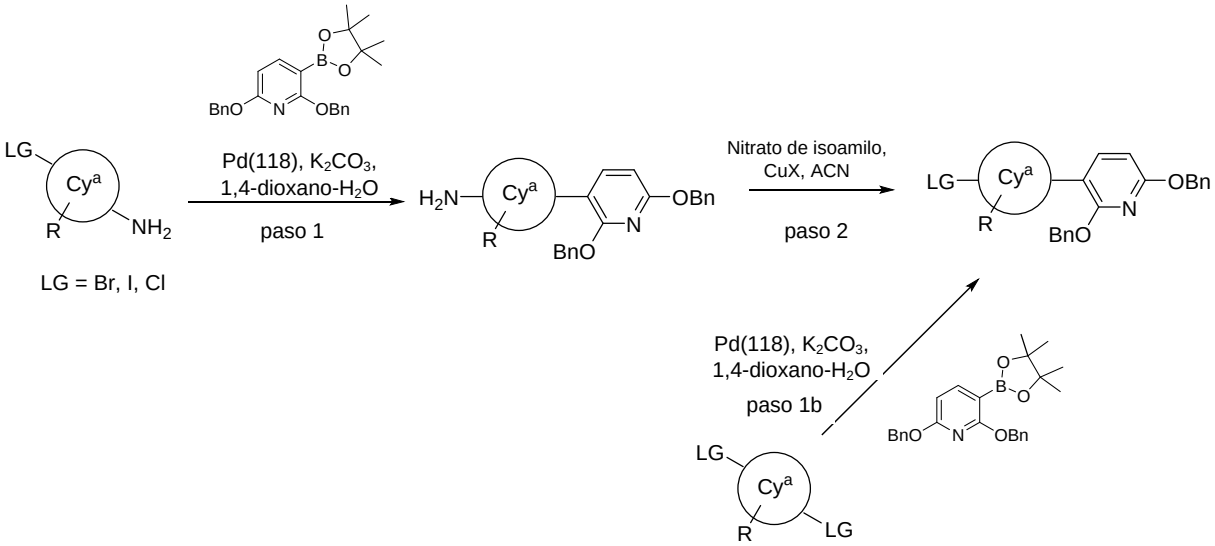
Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de 

o una sal del mismo, en donde LG es un grupo saliente, R^{PG} es un grupo protector, y las demás variables se definen y describen en las clases y subclases aquí incluidas, tanto individualmente como en combinación. Hay varios grupos salientes disponibles que pueden utilizarse de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas modalidades, un grupo saliente utilizado en la presente divulgación es −Cl, −Br, −I, −OTs, o −OTf. Existen diversos grupos protectores, por ejemplo, para −OH, que pueden utilizarse de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{PG} es Bn. En algunas modalidades, el anillo C es Cy^a, en donde Cy^a es Cy^a es un arilo mono o bicíclico de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de 

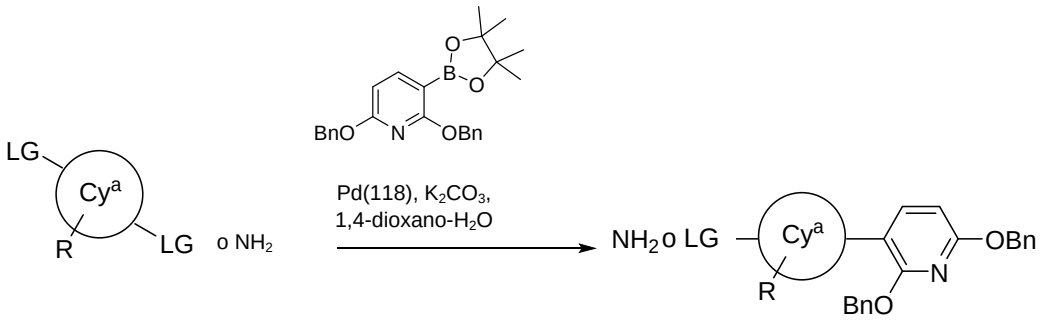
, en donde LG es −Cl, −Br o −I, y Cy^a es un grupo arilo mono o bicíclico de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

Intermediario general 21

Esquema de reacción para intermediario general 21

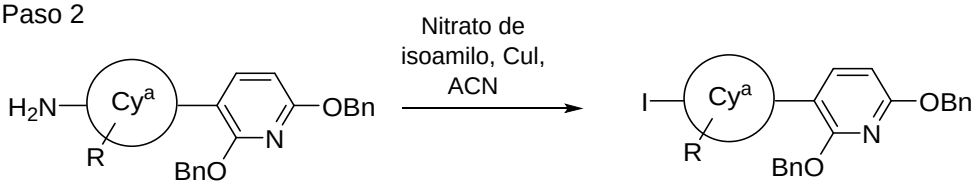


Paso 1 y paso 1b



A una solución agitada de haloanilina sustituida o dihaloarilo (13.00 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL por mmol) se añade 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (15,00 mmol), seguida de carbonato de potasio (25.00 mmol) disuelto en agua, y la mezcla de reacción se purga con argón durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añade Pd-118 (0.83 g, 1.30 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 100 °C durante 16 horas. El monitoreo de la reacción se realiza mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% en heptano) para obtener el intermediario deseado. Seguir al paso 2 si se utiliza anilina como materia prima en el paso 1.

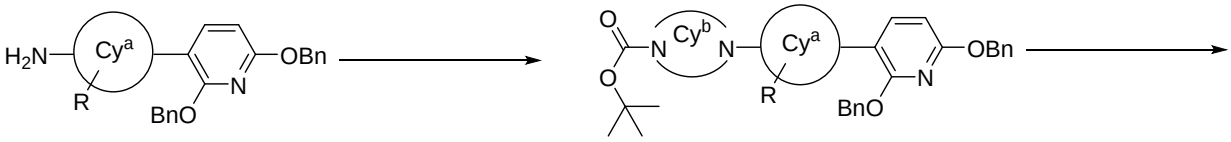
Paso 2



A una solución agitada del producto intermediario del paso 1 (4.80 mmol) en ACN (8 mL por mmol) se le añade nitrito de isoamilo (29.00 mmol) a temperatura ambiente. Agite la reacción durante 10 minutos y, a continuación, añada yoduro de cobre (I) (14.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua fría y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5% en heptano) para obtener el intermediario deseado.

Intermediario general 22

Esquema de reacción para intermediario general 22

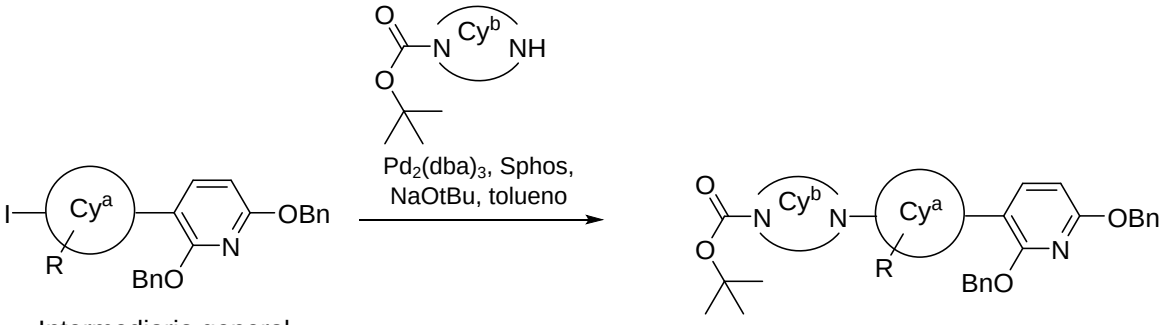


Intermediario general 21

Intermediario general 22

Cy^b = anillo mono-, bi- o espirocíclico de 5 a 13 miembros, opcionalmente sustituido

Paso 1:

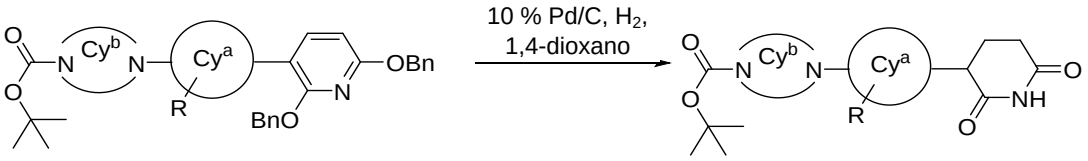


Intermediario general

A una solución agitada del intermediario general 21 (2.30 mmol) en tolueno (9 mL por mmol) se le añade boc-diamina (2.70 mmol) seguida de terc-butóxido de sodio (3.40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añade 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.09 g, 0.23 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.11

mmol) a temperatura ambiente y se purga de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50% en heptano) para obtener el producto deseado.

Paso 2



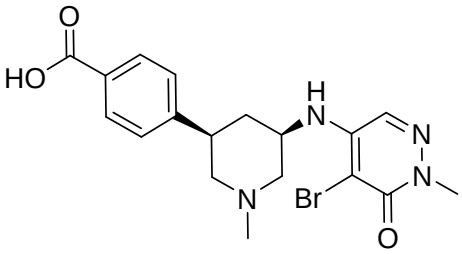
A una solución agitada del intermediario del paso 1 (0.69 mmol) en 1,4-dioxano (14.5 mL por mmol) se añade 10 % de Pd/C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita en una bomba de acero a una presión de gas H_2 de 50 psi (3.515 kg/cm^2) a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para obtener el intermediario deseado.

Paso 3

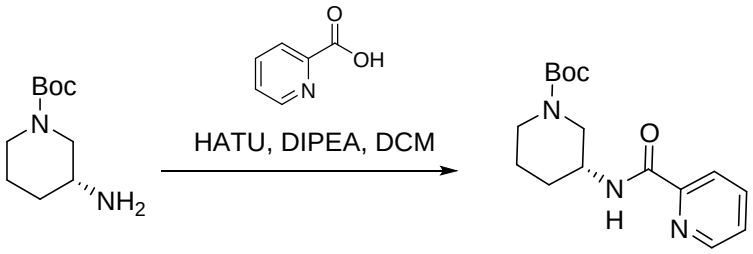


A una solución agitada del intermediario del paso 2 (0.49 mmol, del paso 2) en DCM (10 mL) se le añade TFA (2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 5 min y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el producto deseado.

Intermediario general 23: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico

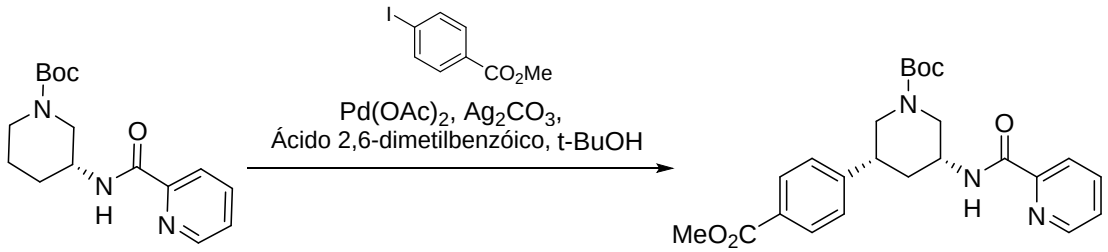


Paso 1: (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



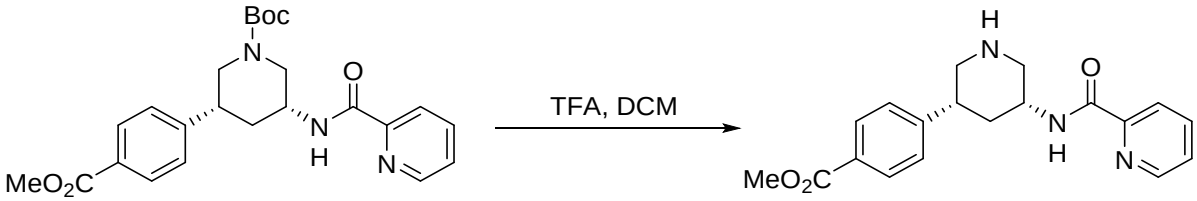
A una solución agitada de ácido picolínico (10 g, 50.00 mmol), (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7.40 g, 60.00 mmol) y DIPEA (13 mL, 75.00 mmol) en DCM (100 mL), se añade HATU (23 g, 60.00 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lavó con HCl 0.05 M y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13.17 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 2.99 (brs, 2H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (brs, 9H); LC-MS: m/z 306.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



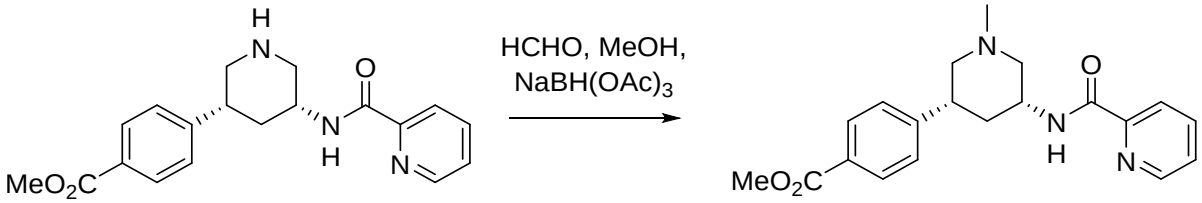
Un vial a presión (100 mL) equipado con una barra agitadora magnética se carga con (3R)-3-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10.00 g, 32.8 mmol, del paso 1), carbonato de plata (9 g, 32.8 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.74 g, 0.32 mmol), 4-yodobenzoato de metilo (43 g, 164 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzoico (1.23 g, 8.2 mmol) y t-BuOH (100 mL). El recipiente se lava con argón, se selló con una tapa de engarce y se calienta a 120 °C. Después de 24 h, se retira del baño de aceite, se enfría a temperatura ambiente y se añade DCM a la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. La mezcla se agita completamente durante 10 minutos y los sólidos se eliminan por filtración y luego se enjuagan adicionalmente con DCM. Los filtrados combinados se concentran a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8.00 g, 56 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 438.12 $[M-H]^-$.

Paso 3: 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo



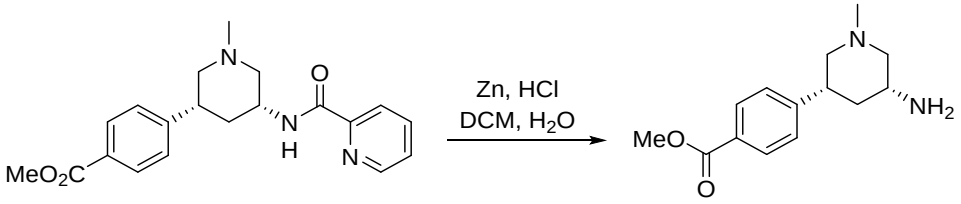
A una solución en agitación de (3R,5R)-3-(4-metoxicarbonilfenil)-5-(piridina-2-carbonilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.00 g, 13.66 mmol, del paso 2) en DCM (70 mL) se le añade TFA (12 mL) a 0 °C. A continuación, la solución resultante se lleva lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto crudo se redisuelve en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (2.7 g, 58 %) como un sólido amarillo claro que se utiliza para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H); LC-MS: m/z 340.22 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo



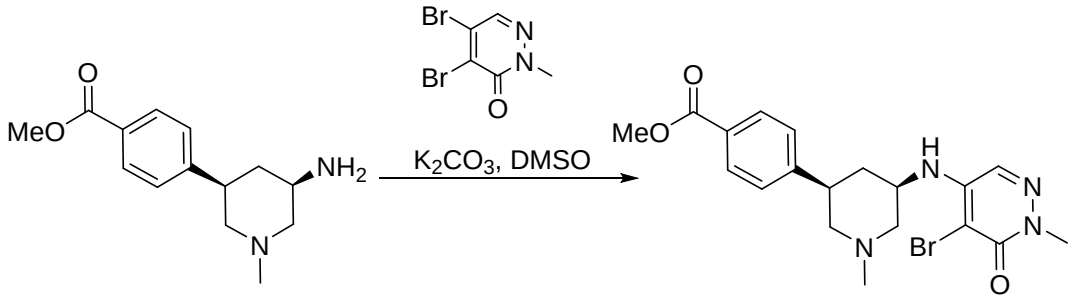
A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (7.0 g, 21 mmol, del paso 3) y ácido acético glacial (1 mL) en metanol (70 mL), se añade formaldehído al 37 % p/v (2.9 mL) y se agitó durante 5 h. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (6.53 g, 31 mmol) durante 30 min a 0 °C. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La solución bifásica se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El material crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (5.5 g, 75 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d=) δ = 8.67 - 8.53 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 1H); LC-MS: m/z 354.12 $[M+H]^+$.

Paso 5: 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



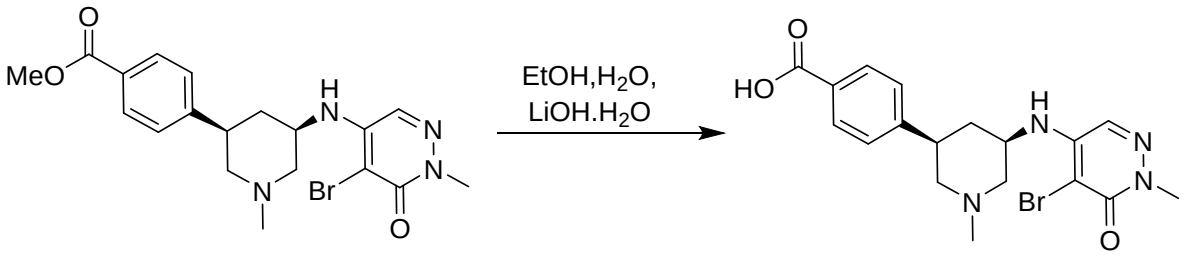
A una suspensión agitada de 4-[(3R,5R)-1-metil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de metilo (1.00 g, 2.80 mmol, del paso 4) en agua (50 mL) se añade una solución de HCl 12 N (5 mL) a 0 °C, seguido de polvo de zinc (2.76 g, 42.00 mmol) y DCM (50 mL); y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h en un matraz de fondo redondo. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la reacción se enfria a 0 °C y se basifica usando NaOH (5 M) hasta pH 9. Luego, la mezcla se filtra a través de un lecho de Celite® y se lava con DCM (20 mL x 3). El filtrado se extrae con DCM (20 mL X 3), se combinan todas las fases orgánicas y se elimina el disolvente al vacío. El material crudo (700 mg) se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH:NH_4OH 80:20:03) para obtener 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.45 g, 64 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 249.37 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo



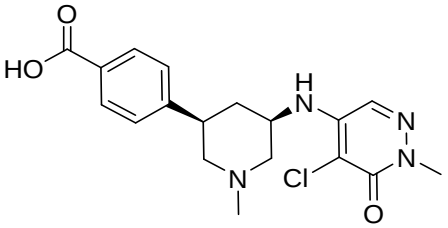
A una solución agitada de 4-((cis)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (3.00 g, 12.09 mmol, del paso 5) en DMSO (30 mL), se añade K_2CO_3 (5.00 g, 36.29 mmol), seguido de 4,5-dibromo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (intermediario general 29, 4.86 g, 18.14 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se disuelve en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El compuesto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (2 % metanol en DCM) para obtener 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 - 7.85 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 1H). LC-MS: m/z 435.1 $[M+H]^+$.

Paso 7: Ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico

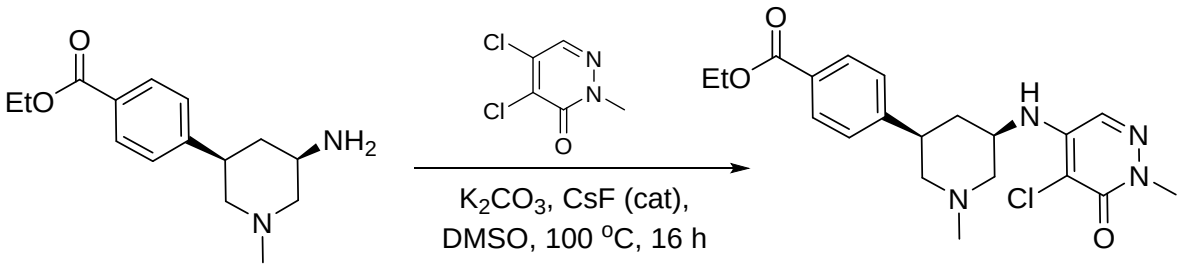


A una solución agitada de 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.23 g, 0.52 mmol, del paso 6) en etanol (5 mL) y agua (0.5 mL), se añade hidróxido de litio (0.03 g, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se acidifica con HCl 1 N a pH 3. El sólido precipitado se filtra, se lava y se concentra para producir ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico (0.20 g, 91 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 - 12.82 (m, 1H), 11.34 - 11.09 (m, 1H), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.18 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H). LC-MS: m/z 422.0 $[M+H]^+$.

Intermediario general 24: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico



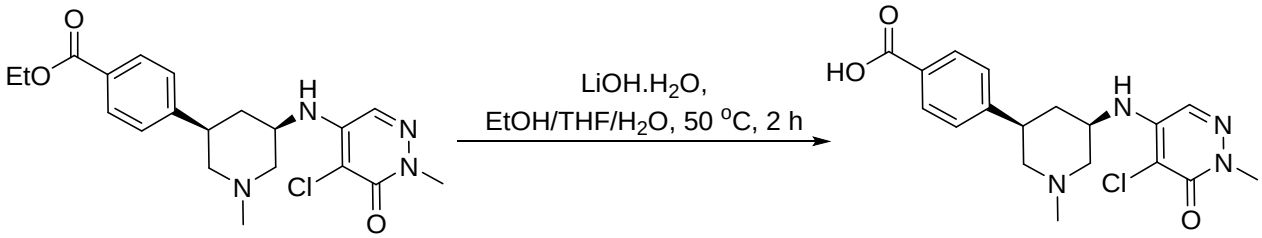
Paso 1: 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-amino-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (12.00 g, 48.33 mmol, del paso 5, del intermediario general 23) y 4,5-dicloro-2-metil-piridazin-3-ona (8.91 g, 48.33 mmol) en DMSO (60 mL) se añade K_2CO_3 (20.00 g, 144.00 mmol) y CsF (0.74 g, 4.83 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua fría y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, respectivamente, entonces se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-

[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (5.50 g, 29 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.04 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 405.40 $[M+H]^+$.

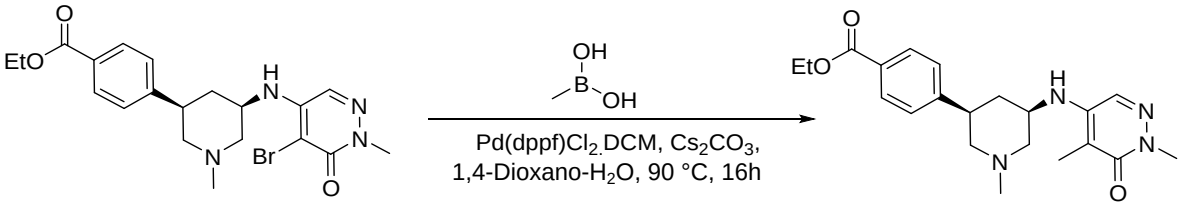
Paso 2: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (3.00 g, 7.40 mmol del paso 1) en etanol (10 mL), THF (10 mL) y H_2O (10 mL) se añade $LiOH.H_2O$ (0.35 g, 14.82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentra y se lava con éter dietílico para obtener el producto crudo. El crudo se diluye con agua, se acidifica con HCl 1N (pH 3) para obtener un sólido, que se filtra y se lava con éter dietílico para obtener ácido 4-[(3R,5R)-5- [(5-cloro-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (2.10 g, 75 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 377.20 $[M+H]^+$.

Intermediario general 25: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dietil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico

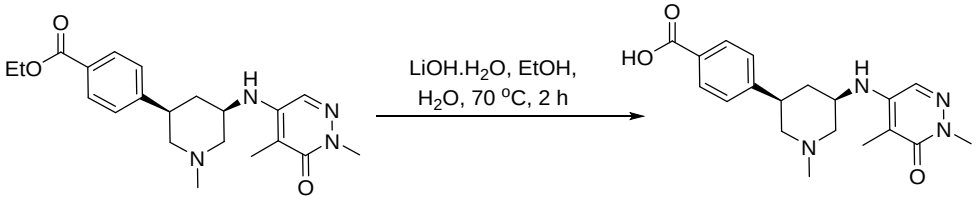
Paso 1: 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo:



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (5.00 g, 11.13 mmol, el intermediario 1 del paso 3) en 1,4-dioxano (49 mL) y H_2O (1 mL) se añade ácido metilborónico (1.33 g, 22.25 mmol) seguido de Cs_2CO_3 (10.90 g, 33.30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añade $PdCl_2$(dppf).DCM (0.85 g, 1.11 mmol) y se purga de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 90 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, respectivamente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % MeOH en DCM) para obtener 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-

il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (2.80 g, 65%) como un sólido café. LC-MS: m/z 385.20 $[M+H]^+$.

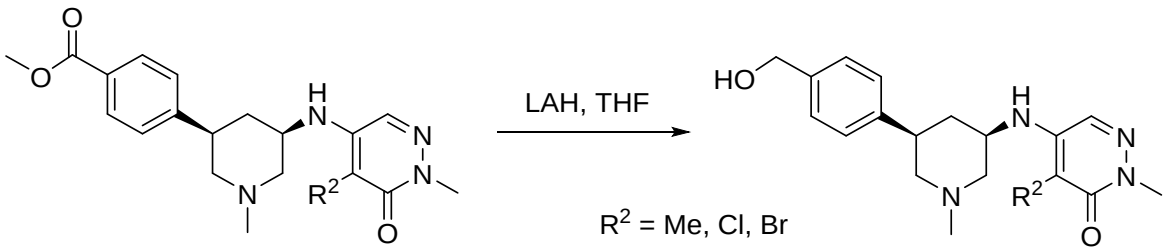
Paso 2: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico:



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoato de etilo (2.50 g, 6.20 mmol) en etanol (20 mL) y H_2O (4 mL) se añade $LiOH.H_2O$ (0.54 g, 22.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se lava con éter dietílico para obtener el producto crudo. El producto crudo se diluye con agua y se acidifica con solución acuosa de HCl 1 N. (pH 3) para obtener un sólido, que se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar ácido 4-[(3R,5R)-5-[(1,5-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-metil-3-piperidil]benzoico (2.10 g, 90 %) como un sólido café. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), el protón de -COOH está ausente. LC-MS: m/z 356.90 $[M+H]^+$.

Intermediario general 26-28:

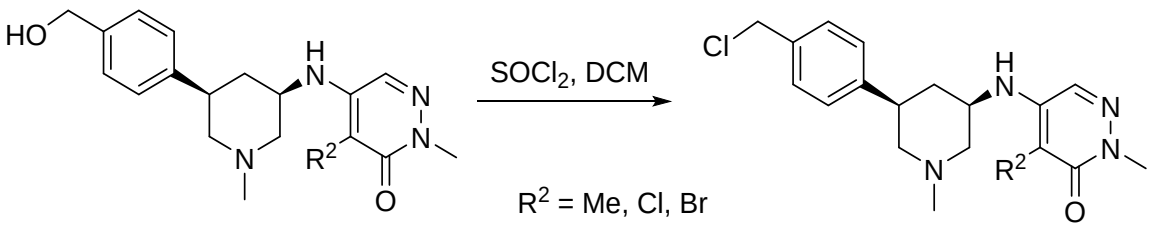
Paso 1



Intermediario general 23-25

A una solución enfriada y agitada del intermediario general 23 a 25 (2.87 mmol) en THF (25 mL), se añade LAH (2 M en THF, 4.59 mmol) a 0 °C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apaga con una solución saturada de Na_2SO_4, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 % de acetato de etilo en hexano) hasta obtener el intermediario deseado.

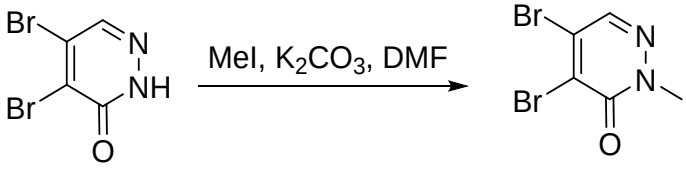
Paso 2



R^2 = Me, Cl, Br

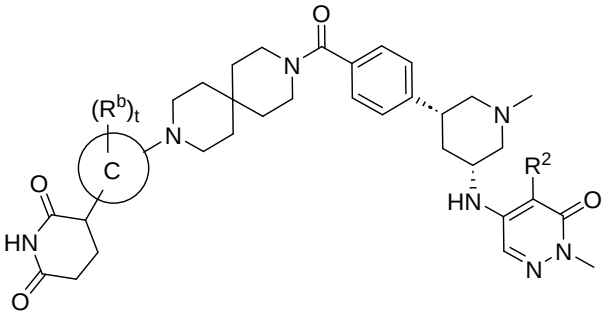
A una solución agitada del intermediario del paso 1 (0.19 mmol, paso 1 del intermediario 24) en DCM (10 mL), se añade cloruro de tionilo (0.39 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el intermediario general deseado.

Intermediario general 29: 4,5-dibromo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

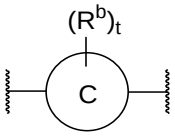
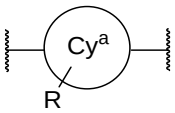


A una solución agitada de 4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona (20.00 g, 79.00 mmol) en DMF (200 mL), se añade K_2CO_3 (21.00 g, 158.10 mmol), seguido de yoduro de metilo (8.80 mL, 118.10 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apaga con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El compuesto crudo se lava con éter dietílico para obtener 4,5-dibromo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (14.00 g, 66.8 %) como un aceite incoloro que se utiliza como tal para la siguiente reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.12 (s, 1H), 3.67 (s, 3H). LC-MS: m/z 268.7 $[M+H]^+$.

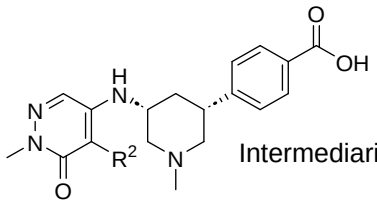
Procedimiento general 4:



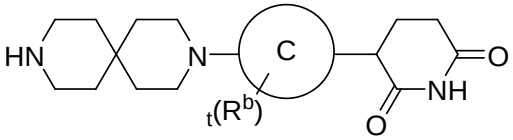
R^2= Br, Cl, Me

En diversas modalidades,  es  .

Paso-1

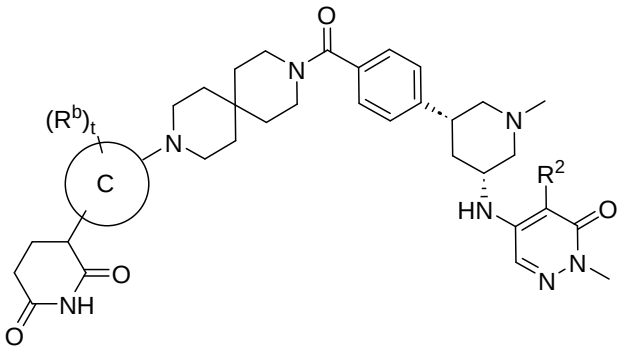


Intermediario general 23-25



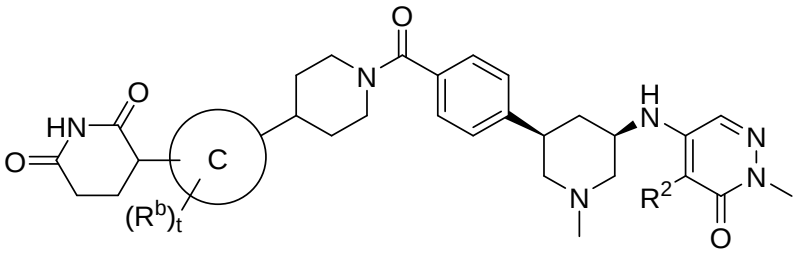
Intermediario general 22

TCFH, NMI, DMF



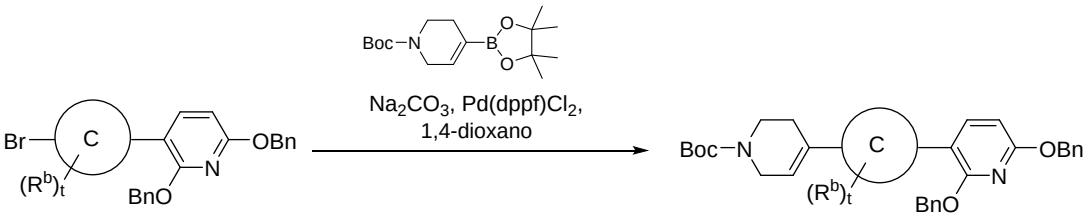
A una solución agitada del intermediario general 22 (0.30 mmol) en DMF (4 mL), se añade 1-metilimidazol (1.00 mmol) seguido de el intermediario general 23-25 (0.30 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A esto se añade hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida, el compuesto crudo se purifica por HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 5:



R^2 = Br, Cl, Me

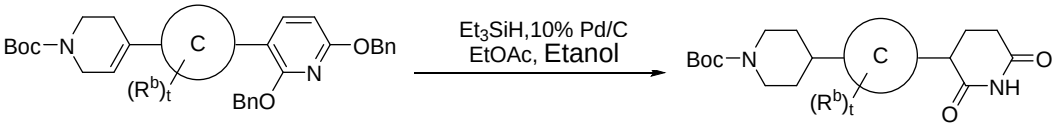
Paso-1



Intermediario general 21

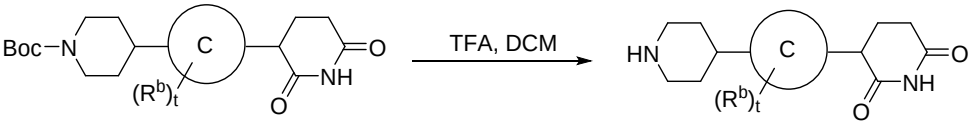
A una solución agitada del intermediario general 21 (0.45 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0.54 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añade Na_2CO_3 (0.67 mmol) disuelto en H_2O (1.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añade $PdCl_2$(dppf) (0.03 g, 0.04 mmol) y se purga de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agita en tubo sellado a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso-2



A una solución agitada del intermediario del paso 2 (0.25 mmol) en EtOAc (0.5 mL) y EtOH (0.5 mL) se añade 10 % de Pd/C (0.03 g) seguido de trietil silano (0.29 g, 2.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener el producto deseado.

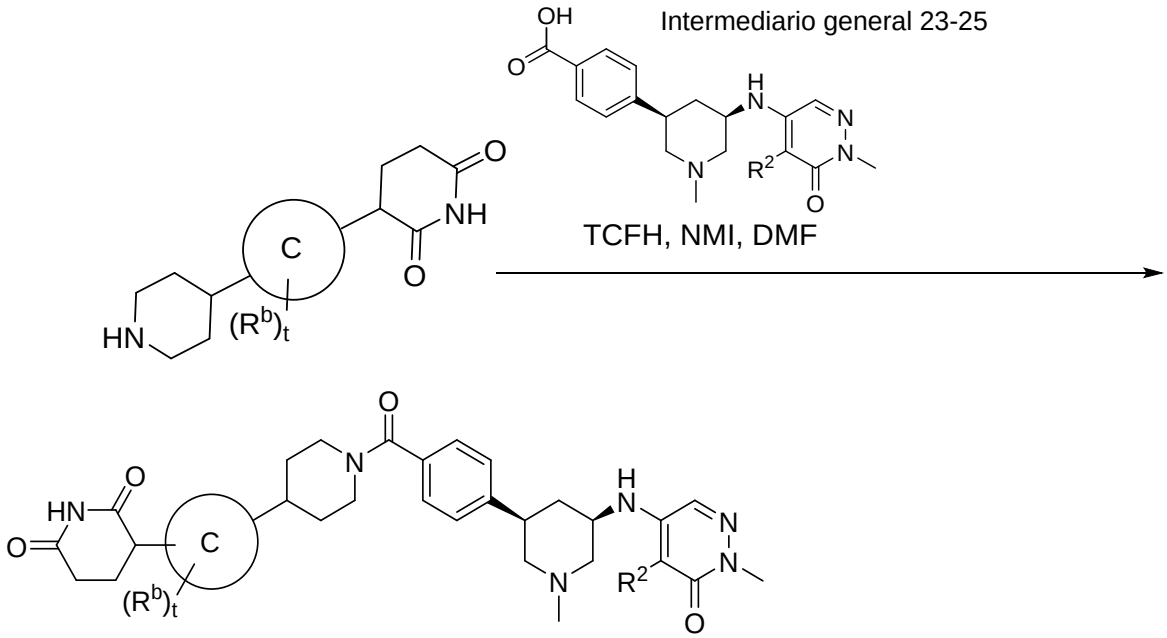
Paso-3



A una solución agitada del intermediario del paso 2 (0.16 mmol) en DCM (2 mL) se le añade TFA

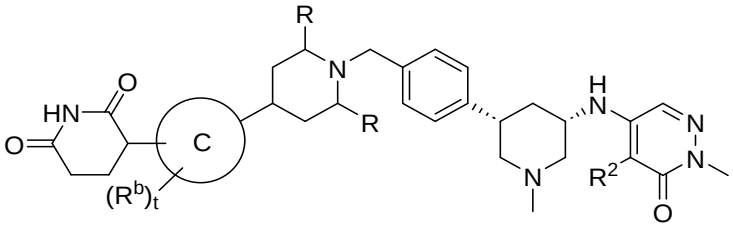
al 30% en DCM (4 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 5 min. La reacción se permite entibiar hasta temperatura ambiente y se agita por 4 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 4

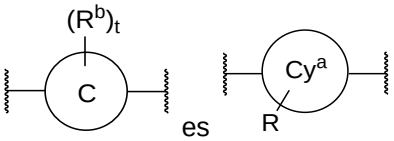


A una solución agitada del intermediario del paso 3 (0.22 mmol) en DMF (3 mL), se añade el intermediario general 23-25 (0.22 mmol), seguido de N-metilimidazol (1.10 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se añade hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.09 g, 0.33 mmol) y la reacción se agita a 85 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua helada. El sólido precipitado se filtra para obtener el compuesto crudo que se purifica por HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 6:

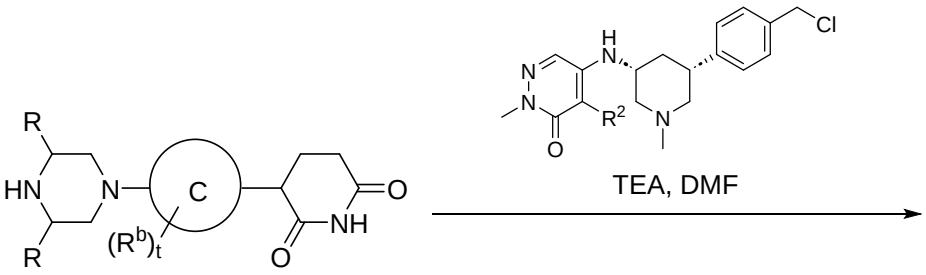


R^2 = Br, Cl, Me

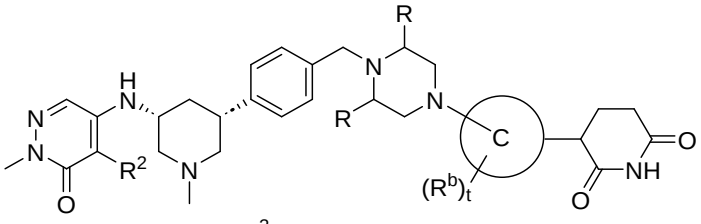
En diversas modalidades,  es .

Paso 1

Intermediario general 26-28



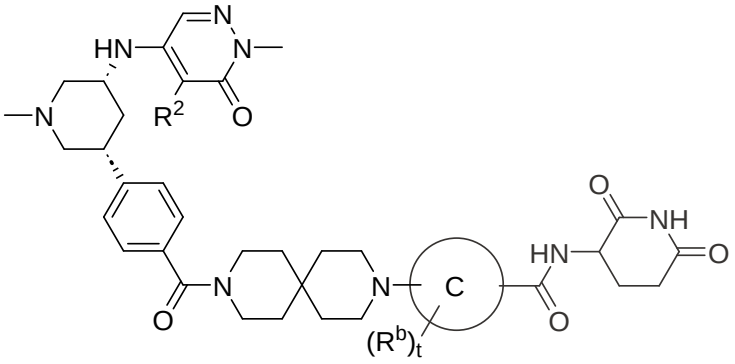
Intermediario general 22

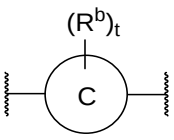
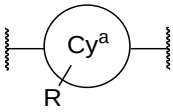


R^2 = Br, Cl, Me

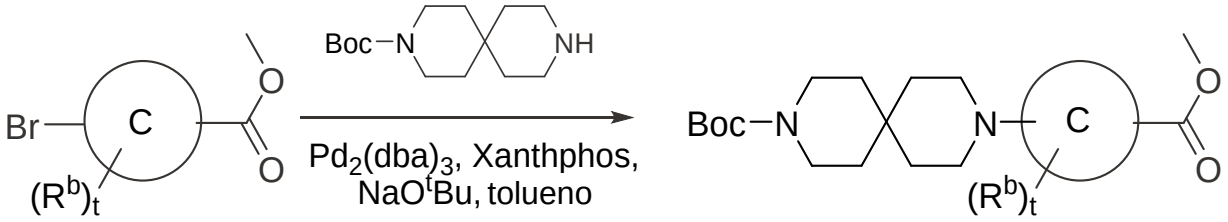
A una solución agitada de los intermediarios de amina (0.34 mmol, del procedimiento general 5) en DMF (1 mL) se añade trietilamina (1.00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se añade el intermediario 26-28 (0.31 mmol) a temperatura ambiente y se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 7:



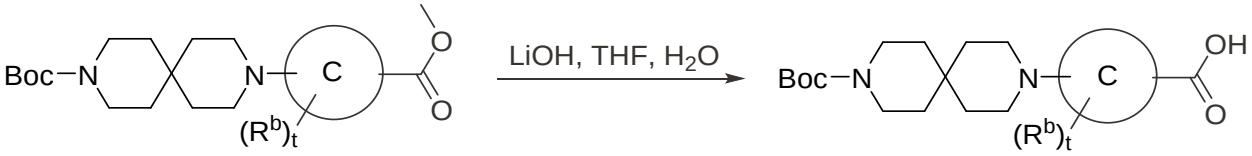
En diversas modalidades,  es  .

Paso 1



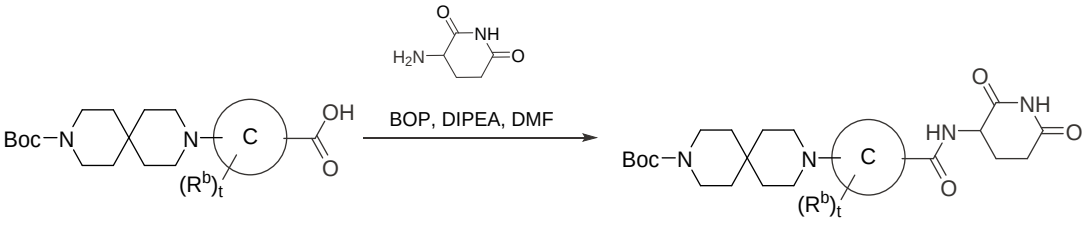
A una solución agitada de éster bromoarílico sustituido (9,25 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (11.11 mmol) en tolueno (20 mL), se añade carbonato de cesio (27.77 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purga con argón durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se añaden $Pd_2(dba)_3$ (0.93 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.85 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 100 ºC durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, la mezcla se filtra a través de una almohadilla de celite y luego se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (gel de sílice) utilizando EtOAc al 50 % en heptano como eluyente para obtener el intermediario deseado.

Paso 2



A una solución agitada del producto intermediario del paso 1 (3.00 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), metanol (20 mL) y agua (10 mL) se añade hidróxido de litio (0.15 g, 6.10 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 55 ºC durante 16h El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla se concentra a presión reducida, el residuo se diluye con agua y la fase acuosa se lava con éter dietílico, seguido de una acidificación con solución de HCl 2N hasta un pH de 2. El sólido precipitado se filtra y se lava con heptano para obtener el intermediario deseado.

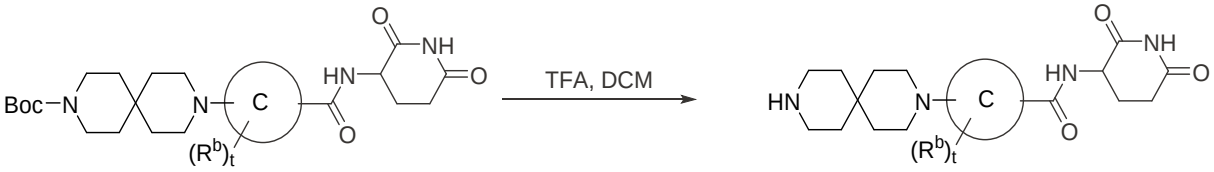
Paso 3



A una solución agitada del producto intermediario del paso 2 (2.66 mmol) en DMF (20 mL) se añaden N,N-diisopropiletilamina (7.96 mmol) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (2,90 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añade BOP (2.24 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua

helada y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía instantánea combinada (sílice), donde el producto se eluye con MeOH al 10 % en DCM para obtener el intermediario deseado.

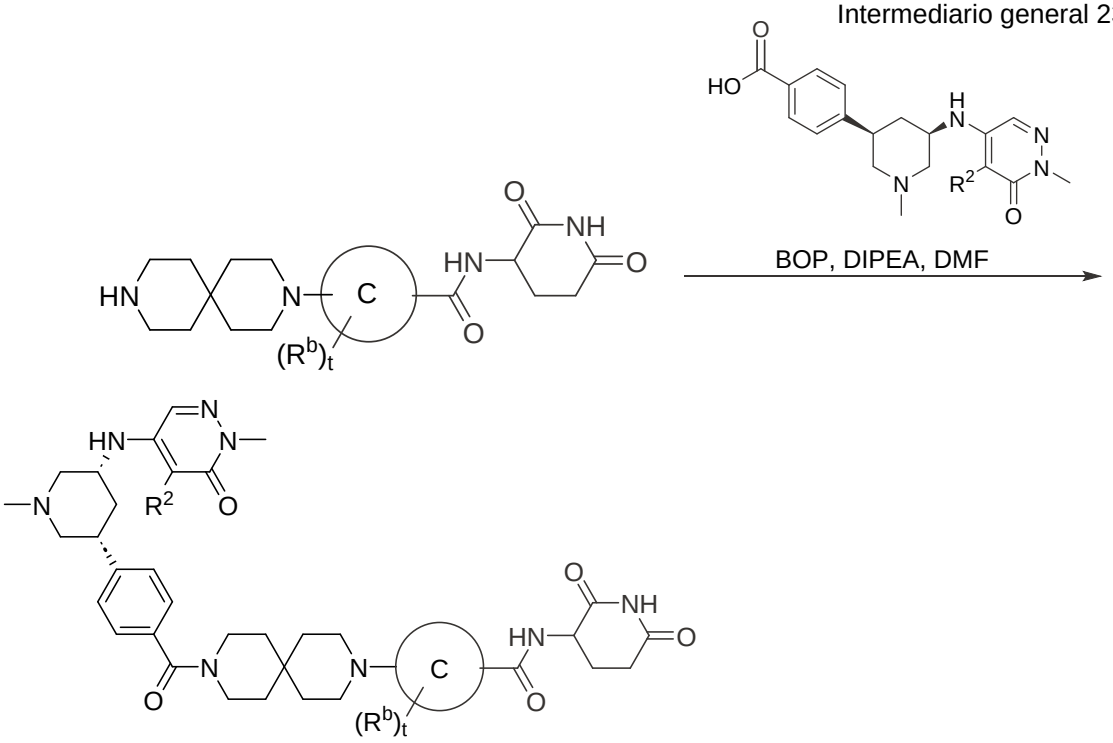
Paso 4



A una solución agitada del intermediario del paso 3 (1.46 mmol) en diclorometano (30 mL) se le añade TFA (5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y, a continuación, el residuo se tritura con DCM y éter dietílico, respectivamente, para obtener el intermediario deseado.

Paso 5

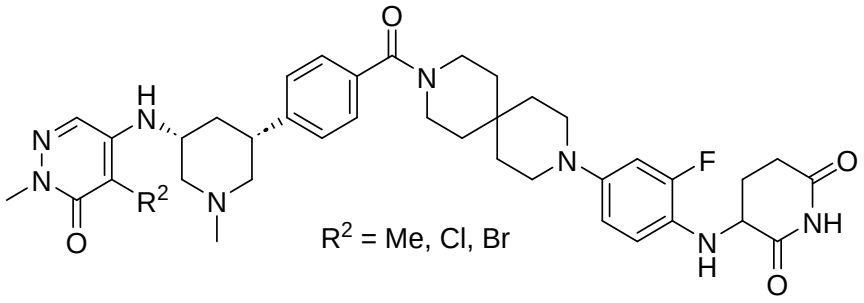
Intermediario general 23-25



A una solución agitada del producto intermedio del paso 4 (0.35 mmol) en DMF (5 mL) se le añade N,N-diisopropiletilamina (1.4 mmol) y el producto intermedio general 23-25 (0.14 g, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añade BOP (0.35 g, 0.768 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purifica mediante

cromatografía instantánea (sílice) con MeOH al 8 % en DCM como eluyente para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 8:

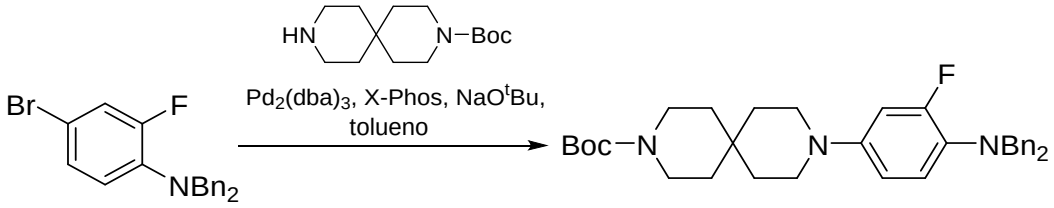


Paso 1



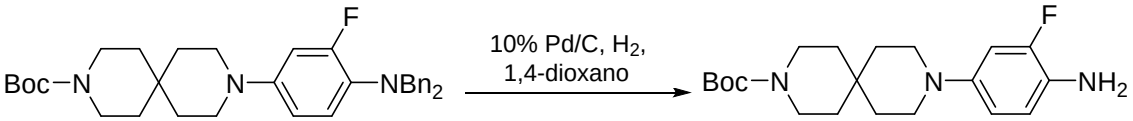
A la solución agitada de 4-bromo-2-fluoroamilina (10,31 mmol) en DMF (20 mL), se añade carbonato de sodio (30.90 mmol) y se agita durante 5 minutos. A continuación, se añade bromuro de bencilo (21.70 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agita a 110 ºC durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc y se lava con agua fría. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice), donde el producto se eluye con EtOAc al 5 % en heptano para obtener N,N-dibencil-4-bromo-2-fluoroanilina como un sólido blanquecino.

Paso 2



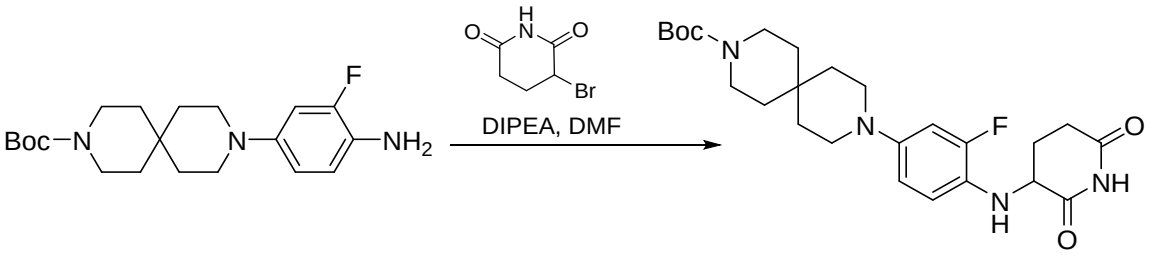
A la solución agitada de N,N-dibencil-4-bromo-2-fluoroanilina (5.29 mmol, del paso 1) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (5.29 mmol) en tolueno (20 mL) se añade terc-butóxido de sodio (15.88 mmol) y se purga con gas argón durante 15 minutos. A continuación, se añade 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.05 mmol), seguido de $Pd_2(dba)_3$ (0.52 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y se purga de nuevo con gas argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 110 ºC durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice), donde el producto se eluye con EtOAc al 30 % en heptano para obtener 9-(4-(dibencilamino)-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón.

Paso 3



A una solución agitada de 9-(4-(dibencilamino)-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (2.70 mmol, del paso 2) en 1,4-dioxano (5 mL) se añade un Pd/C al 10 % (0.50 g) y la mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidrógeno (50 psi (3.515 kg/cm^2)) a 80 ºC durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, la mezcla se pasa a través de una almohadilla de celite y luego se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluye con EtOAc al 70 % en heptano para obtener 9-(4-amino-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo como un semisólido marrón.

Paso 4



A la solución agitada de 9-(4-amino-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1.87 mmol, del paso 3) en DMF (10 mL), se añade N,N-diisopropiletilamina (9.33 mmol) y se agita durante 2 minutos. A continuación, se añade 3-bromopiperidina-2,6-diona (2.80 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a 100 ºC durante 12 horas. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluye con EtOAc al 60 % en heptano para obtener 9-(4-((2,6-dioxipiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón.

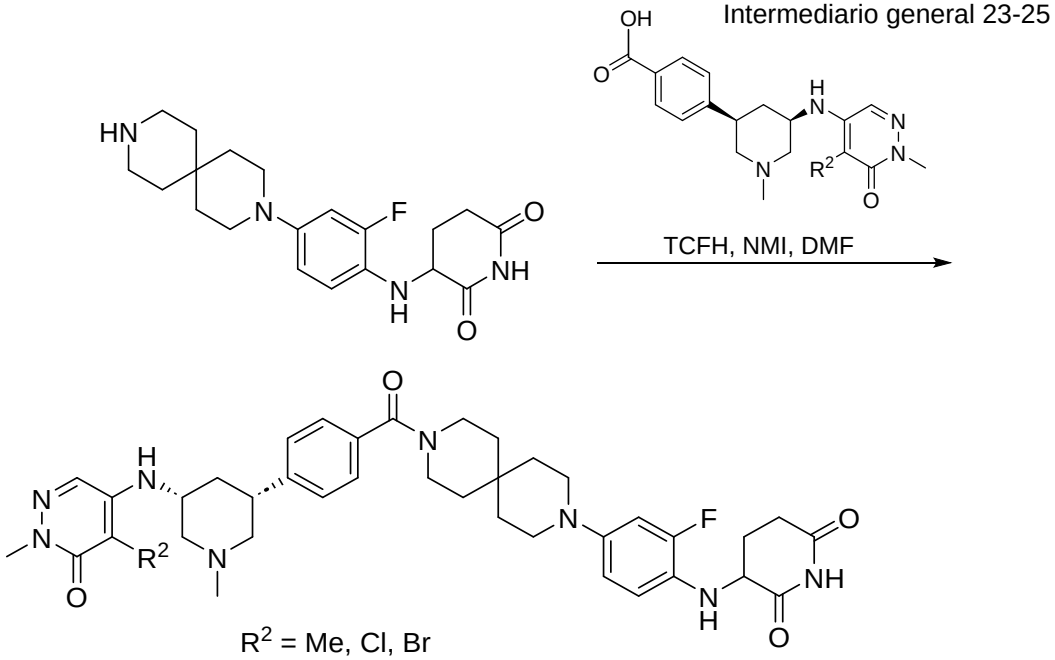
Paso 5



A una solución agitada de 9-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 0.73 mmol, del paso 4) en DCM (20 mL) se añade TFA (1.5 mL) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se

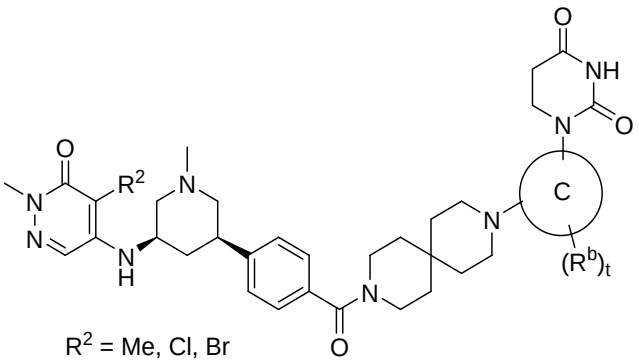
concentra a presión reducida y el residuo obtenido se tritura con éter y heptano, respectivamente, para obtener 3-((2-fluoro-4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona·TFA en forma de sólido blanquecino.

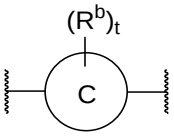
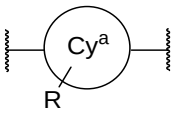
Paso 6



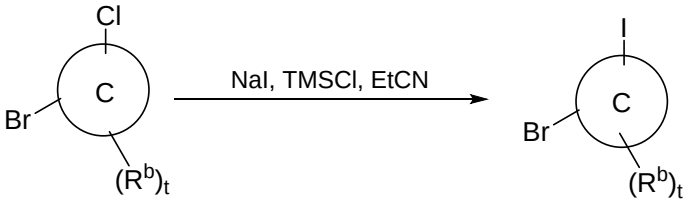
A una solución agitada de 3-((2-fluoro-4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)amino)-piperidina-2,6-diona (0.44 mmol, del paso 5) y el intermediario general 23-25 (0.44 mmol) en DMF (5 mL) se añaden 1-metilimidazol (2.33 mmol) y TCFH (0.93 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH al 10 % en DCM como eluyente para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 9:



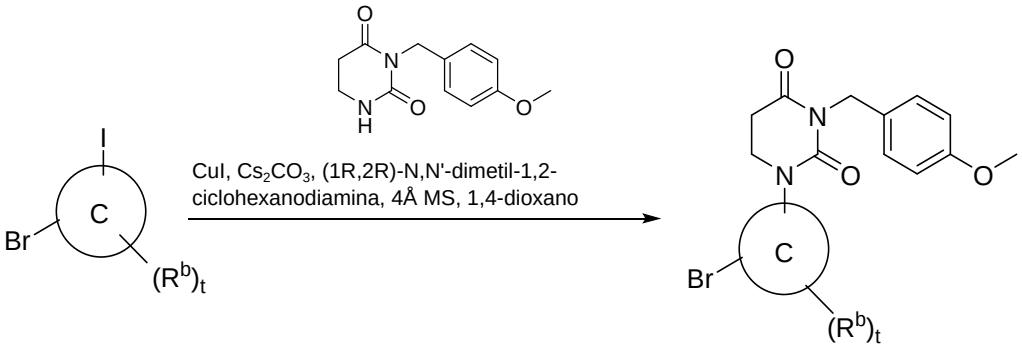
En diversas modalidades,  es  .

Paso 1



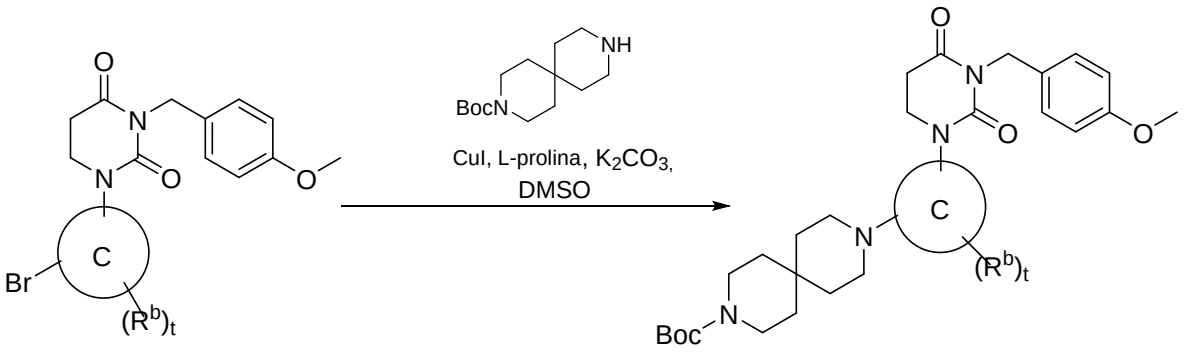
A una solución agitada de bromocloroquinolina (16.49 mmol) en propionitrilo (40 mL) se añaden yoduro de sodio (32.50 mmol) y clorotrimetilsilano (2.3 mL), respectivamente, a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se alcaliniza utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio y, a continuación, se extrae con éter dietílico. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30% en heptano) para obtener los intermediarios deseados.

Paso 2



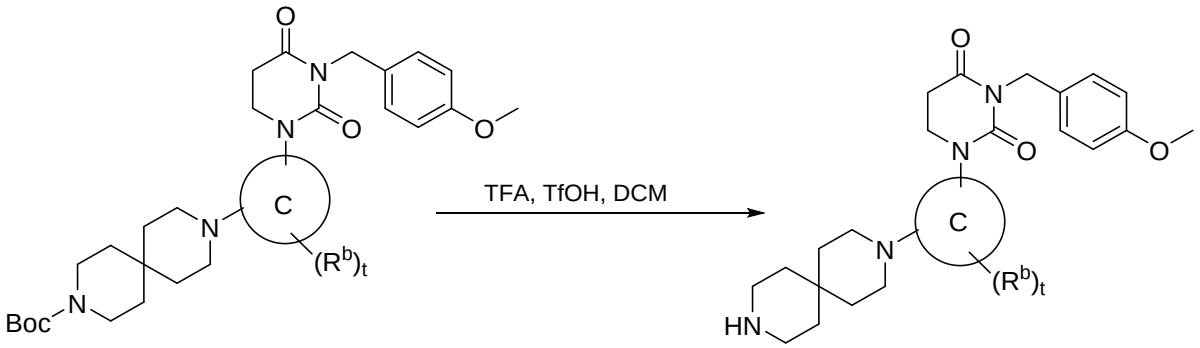
A una solución agitada del producto intermedio del paso 1 (5.98 mmol) y carbonato de cesio (4.88 g, 14.90 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron MS 4Å (200 mg) y 3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (6.60 mmol, del paso 6), y la mezcla de reacción se purga con argón durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añade yoduro de cobre (I) (1.17 mmol) y (1R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (1.20 mmol), y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener los intermediarios deseados.

Paso 3



A una solución agitada del producto intermedirio del paso 2 (4.12 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (4.12 mmol) en DMSO (18 mL), se añade carbonato de potasio (12.40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purga con argón durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se añade L-prolina (0.81 mmol) y se purga con argón durante 10 minutos y, a continuación, se añade yoduro de cobre (I) (0.40 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na2SO4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el intermediario deseado.

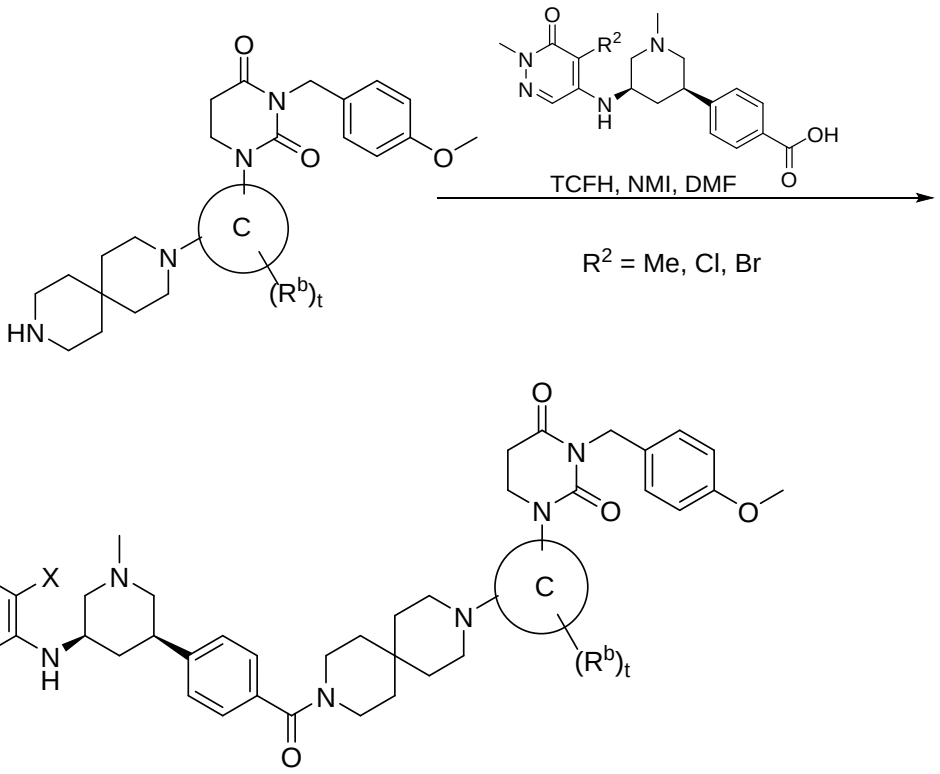
Paso 4



A una solución enfriada y agitada del producto intermediario del paso 3 (0.65 mmol) en diclorometano (8 mL), se añaden ácido trifluorometanosulfónico (4 mL) y TFA (4 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorea mediante CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el intermediario deseado.

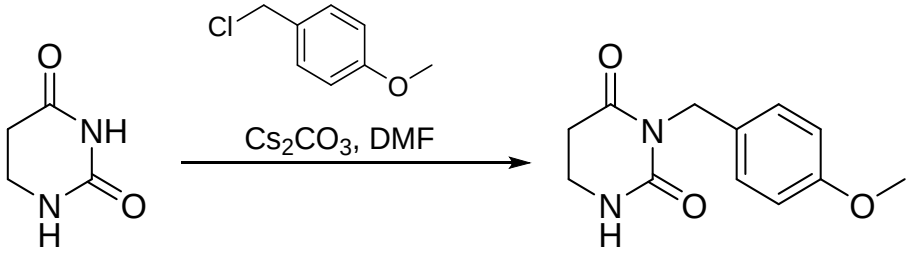
Paso 5

Intermediario general 23-25



A una solución agitada del intermediario del paso 4 (0.30 mmol) en DMF (5 mL), se añaden 1-metilimidazol (1.00 mmol) y el intermediario general 23-25 (0.25 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añade TCFH (0.37 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 90 °C. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, se añade agua helada a la mezcla de reacción y, a continuación, se filtra y se seca para obtener el compuesto crudo. El crudo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

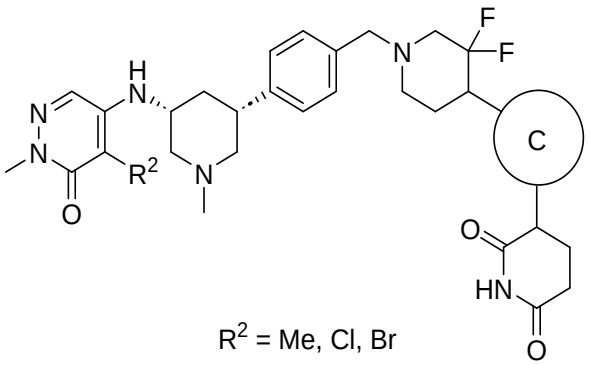
Paso 6: 3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



A una solución agitada de hexahidropirimidina-2,4-diona (43.82 mmol) en DMF (60 mL) se le añade carbonato de cesio (64.40 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (65.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a 30 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apaga con agua helada. El sólido precipitado se filtra, se lava con agua y heptano, respectivamente, y se seca a presión reducida para obtener 3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-

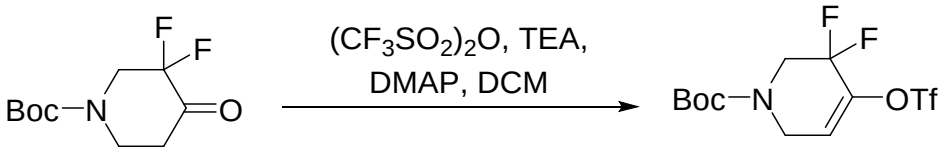
2,4(1H,3H)-diona en forma de sólido blanco. LC-MS: m/z 234.80 $[M+H]^+$.

Procedimiento general 10:



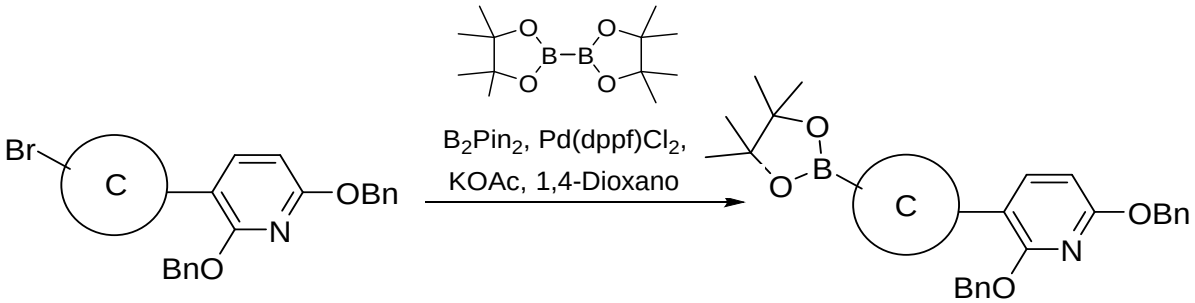
R^2 = Me, Cl, Br

Paso 1: 3,3-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.25 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añade trietilamina (13 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.42 mmol) a 0 ºC. Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (6.35 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y, a continuación, se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluye con EtOAc al 30 % en heptano para obtener 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 6.57 (br s, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 2H), 4.02 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

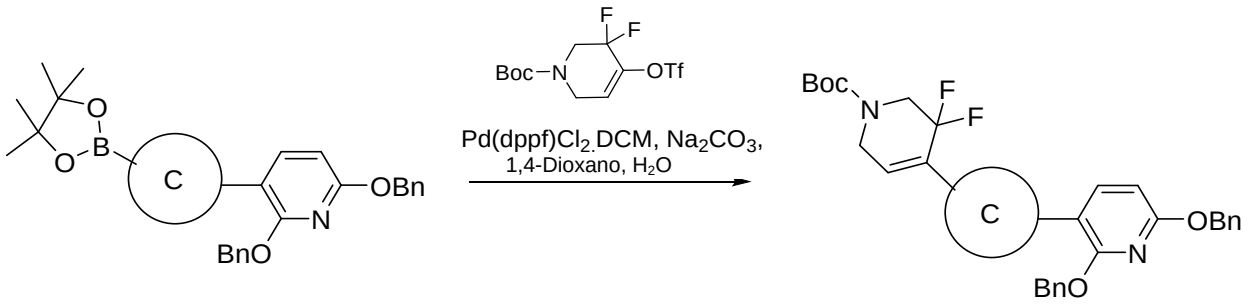
Paso 2



A una solución agitada del intermediario general 1 (24.00 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) se le añade acetato de potasio (23.00 mmol) y la mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añade [1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.78 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a

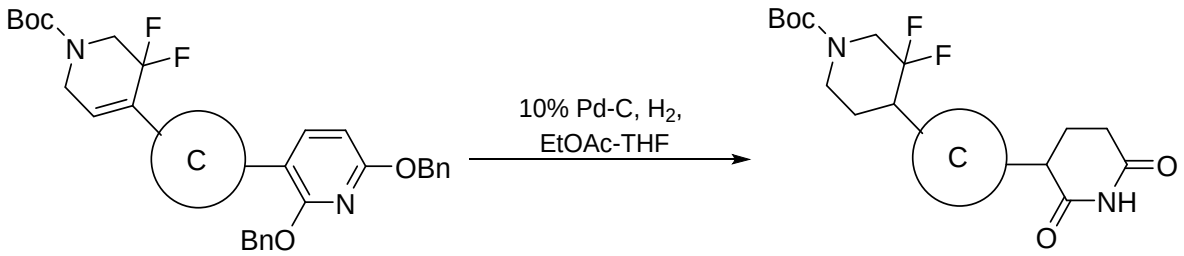
100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice), donde el producto se eluye con acetato de etilo al 10 % en heptano para obtener el intermediario deseado.

Paso 3



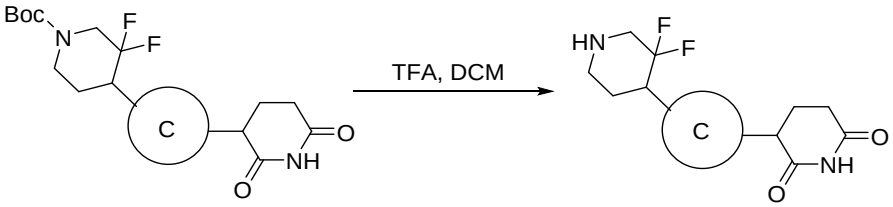
A una solución agitada del intermediario de la etapa 2 (1.08 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL), se añade 2,6-dibenciloxi-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]-piridina (1.29 mmol, del paso 1) y carbonato de sodio (2.72 mmol) y la mezcla de reacción se purga en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añade 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II), en complejo con diclorometano (0.10 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfria a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con solución de salmiuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice), donde el producto se eluye con acetato de etilo al 10 % en heptano para obtener el intermediario deseado.

Paso 4



A una solución agitada del intermediario del paso 3 (0.42 mmol) en acetato de etilo (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se añade Pd/C al 10 % (0.2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita bajo presión de hidrógeno (100 psi (7.03 kg/cm^2)) a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite lavada con MeOH al 10 % en DCM. El filtrado combinado se concentra a presión reducida y el compuesto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice), donde el producto se eluye con MeOH al 2 % en DCM para obtener el intermediario deseado.

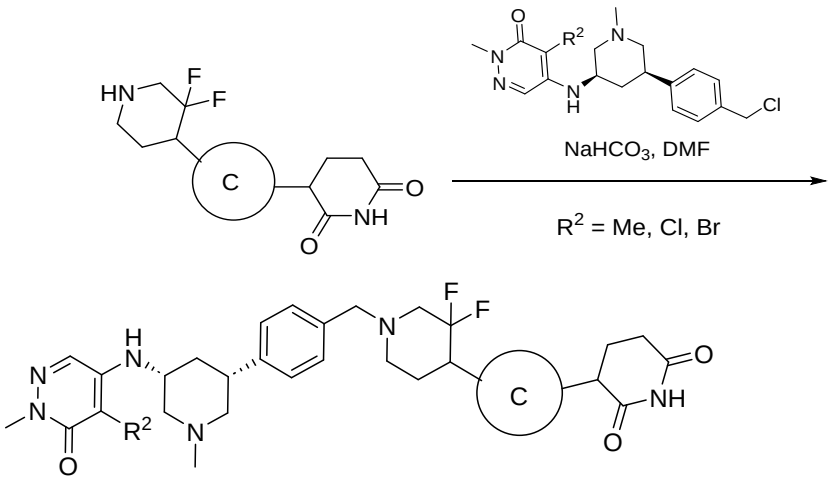
Paso 5



A una solución agitada del intermediario del paso 4 (0.36 mmol) en diclorometano (2 mL) se le añade TFA (0.5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se tritura con DCM y éter dietílico, respectivamente, para obtener el intermediario deseado como sal TFA.

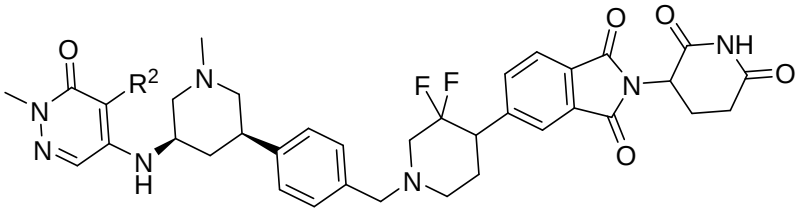
Paso 6

Intermediario general 6-8



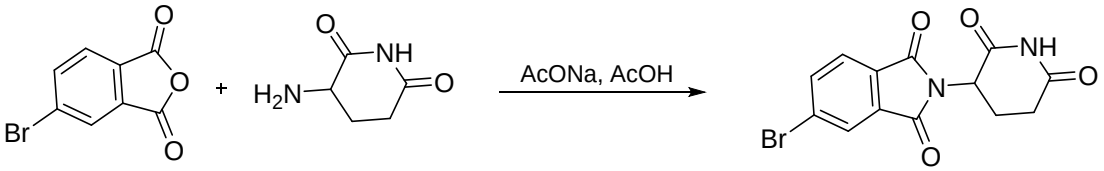
A una solución agitada del intermediario del paso 5 (0.22 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añade bicarbonato de sodio (1.11 mmol) seguido del intermediario general 26-28 (0.22 mmol). La reacción se agita a 85 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, se añade agua helada a la mezcla de reacción y los sólidos precipitados se filtran, se secan y se purifican mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 11:



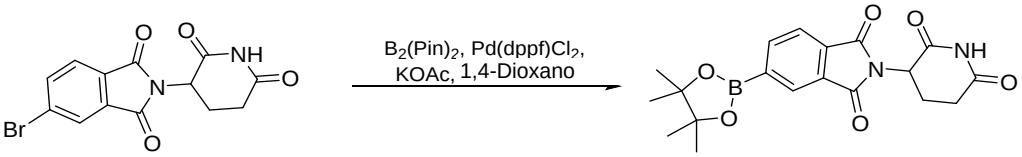
R^2 = Me, Cl, Br

Paso 1: 5-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



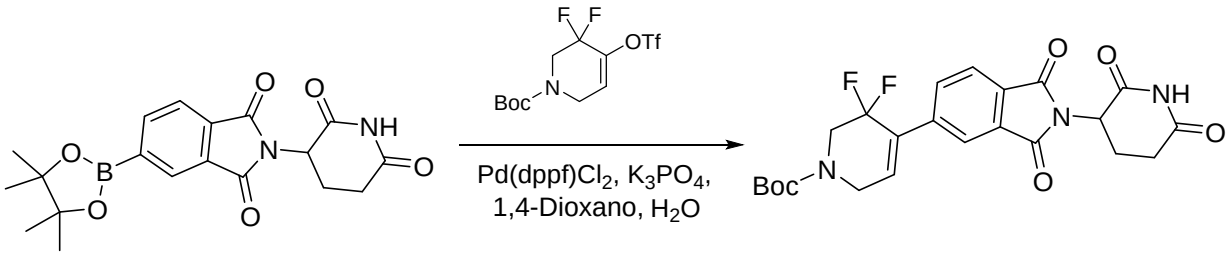
A una solución agitada de 5-bromoisobenzofurano-1,3-diona (8,80 mmol) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (11,40 mmol) en ácido acético (30 mL) se añade acetato de sodio (8.71 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 120 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se diluye con 100 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a presión reducida y se seca al vacío para obtener 5-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 336.80 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-1,3-diona



Se purga con argón durante 15 minutos una solución agitada de 5-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (2.96 mmol, del paso 1), bis(pinacolato)diborono (8.90 mmol) y acetato de potasio (8.88 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se purga con argón durante 15 minutos. A la mezcla resultante se le añade [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.29 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-1,3-diona en forma de sólido marrón oscuro. LCMS: m/z 385.22 $[M+H]^+$.

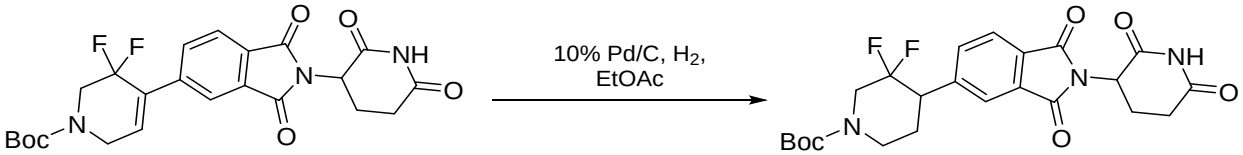
Paso 3: 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



Una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.36 mmol, del paso 1 del procedimiento general 10), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-1,3-diona (1.36 mmol, del paso 2) y carbonato de potasio (4.08 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.3 mL) se purga con argón durante 15 minutos. A la

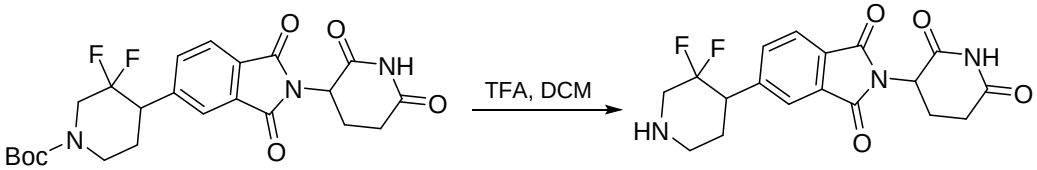
mezcla de reacción resultante se le añade $PdCl_2$(dtbpf) (0.13 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener un producto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 40 % en heptano como eluyente para obtener 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un líquido amarillo. LCMS: m/z 474.00 $[M-H]^-$.

Paso 4: 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0.35 mmol, del paso 3) en acetato de etilo (5 mL) se añade un Pd/C al 10 % (0.15 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 (100 psi (7.03 kg/cm^2)) durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el crudo. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en DCM como eluyente, lo que da como resultado 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de líquido amarillo. LCMS: m/z 476.28 $[M-H]^-$.

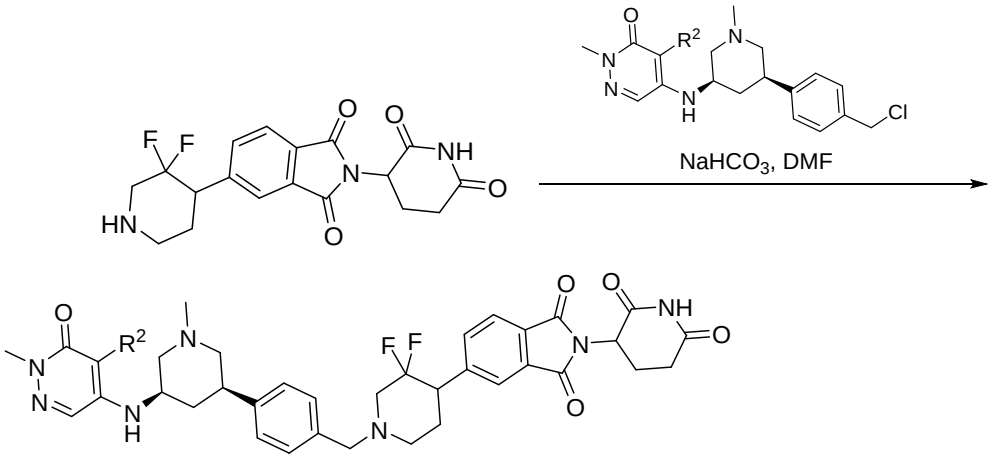
Paso 5: 5-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



A una solución enfriada y agitada de 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 mmol, del paso 4) en diclorometano (2 mL), se añade TFA (0.1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se tritura con éter dietílico y heptano, respectivamente, para obtener 5-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona·TFA como líquido incoloro, que se utiliza tal cual para la siguiente etapa de la reacción. LCMS: m/z 378.27 $[M+H]^+$.

Paso 6:

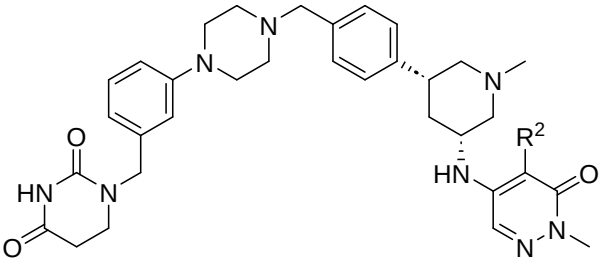
Intermediario general 26-28



R^2 = Me, Cl, Br

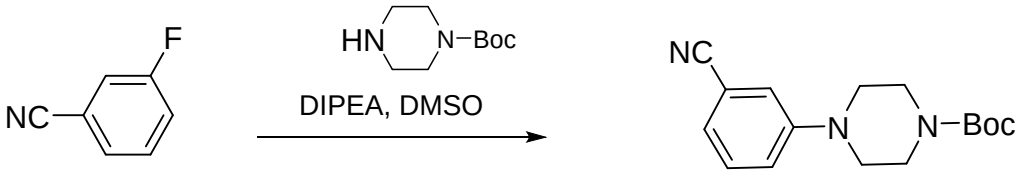
A una solución agitada de 5-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (0.22 mmol, del paso 5) en N, N-dimetilformamida (2 mL), se añade bicarbonato de sodio (1.11 mmol) seguido del intermediario general 26-28 (0.22 mmol). La reacción se agita a 85 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, se añade agua helada a la mezcla de reacción y los sólidos precipitados se filtran, se secan y se purifican mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 12:



R^2 = Me, Cl, Br

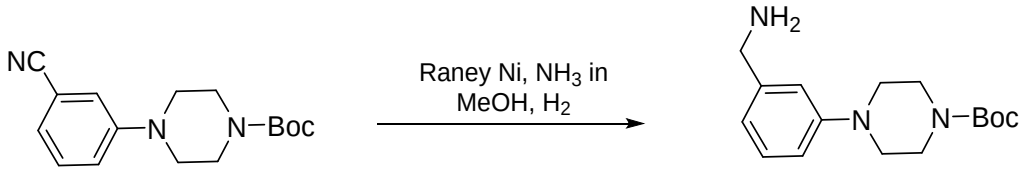
Paso 1: 4-(3-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 3-fluorobenzonitrilo (12 mmol) en DMSO (15 mL) se le añade 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (9.80 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (25.00 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye con agua helada para obtener 4-(3-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se utiliza tal como para la siguiente

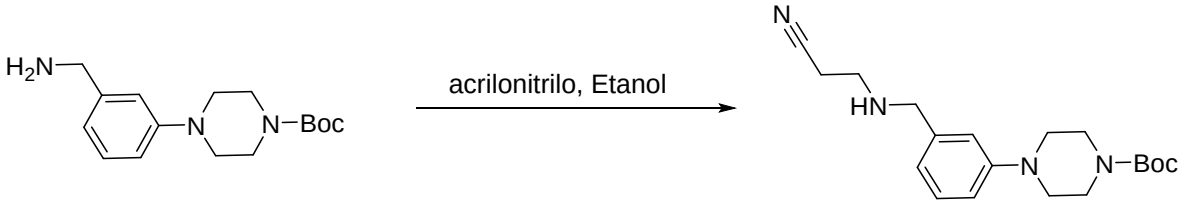
reacción.

Paso 2: 4-(3-(aminometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



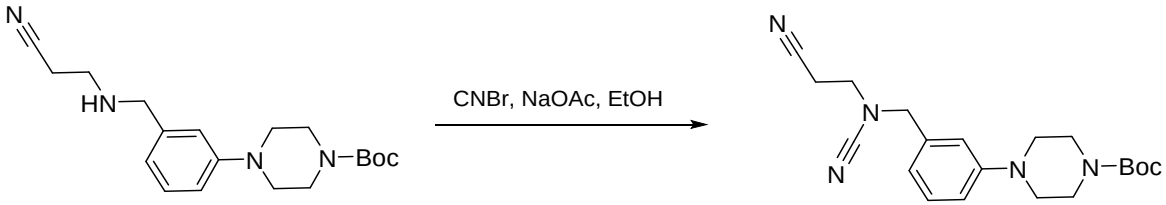
A una solución agitada de 4-(3-cianofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.00 g, 5.62 mmol, del paso 1) en metanol (15 mL) se añade níquel Raney (34.07 mmol), seguido de amoniaco 7M en MeOH (5 mL), y la mezcla de reacción se agita a una presión de gas H_2 de 60 psi (4.218 kg/cm^2) a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener 4-(3-(aminometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se utiliza como tal para la siguiente reacción.

Paso 3: 4-(3-(((2-cianoetil)amino)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-(3-(aminometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3.10 mmol, del paso 2) en etanol (11 mL) se le añade acrilonitrilo (2.43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El sólido blanco formado se filtra utilizando un embudo Buchner para obtener 4-(3-(((2-cianoetil)amino)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se utiliza como tal para la siguiente reacción.

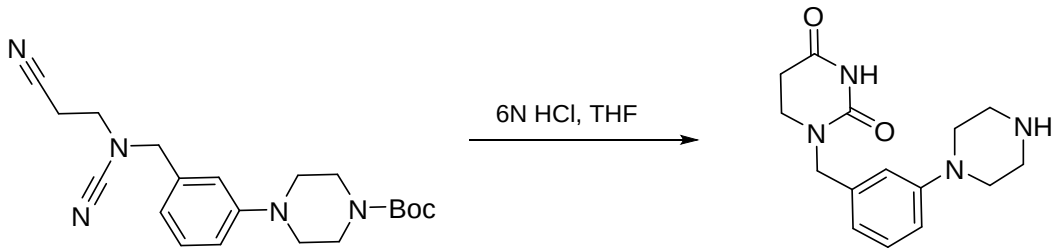
Paso 4: 4-(3-((N-(2-cianoetil)cianamido)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-(3-(((2-cianoetil)amino)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato (0.60 mmol, del paso 3) en etanol (3 mL) se añade acetato de sodio (0.60 mmol), seguido de bromuro de cianógeno (0.60 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida para obtener 4-(3-((N-(2-cianoetil)cianamido)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo,

que se utiliza tal como para la siguiente reacción.

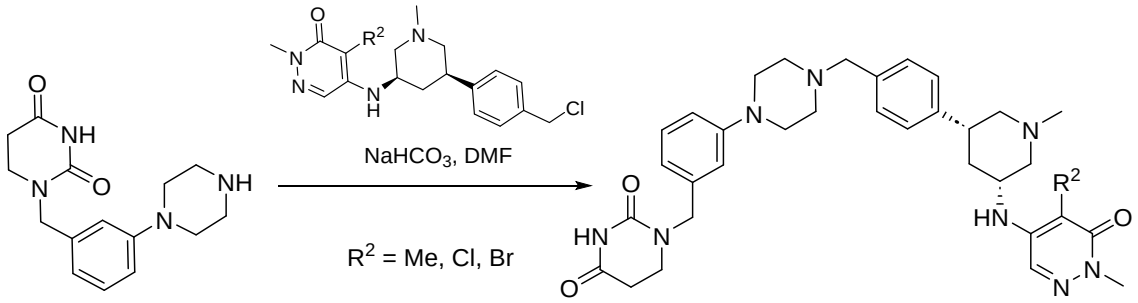
Paso 5: 1-(3-(piperazin-1-il)bencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



A una solución agitada de 4-(3-((N-(2-cianoetil)cianamido)metil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.22 mmol, del paso 4) en THF (2 mL) se añade HCl 6N (1 mL) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener 1-(3-(piperazin-1-il)bencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona, que se utiliza como tal para la siguiente reacción.

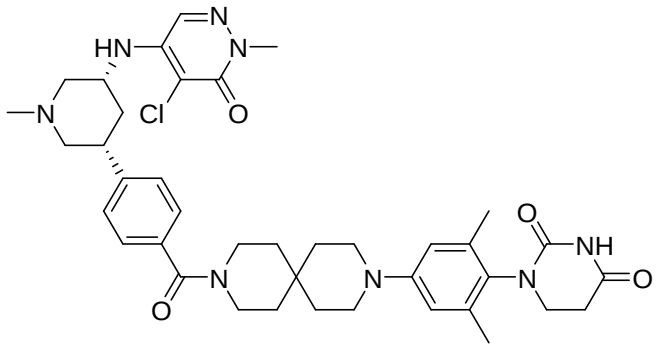
Paso 6:

Intermediario general 26-28

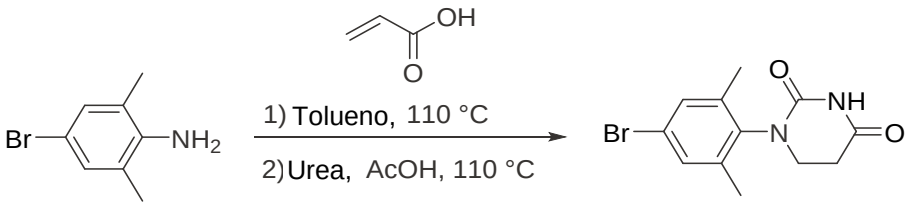


A una solución agitada de 1-(3-(piperazin-1-il)bencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0.22 mmol, del paso 5) en N,N-dimetilformamida (2 mL), se añade bicarbonato de sodio (1.11 mmol) seguido del intermediario general 26-28 (0.22 mmol). La reacción se agita a 85 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, se añade agua helada a la mezcla de reacción y los sólidos precipitados se filtran, se secan y se purifican mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 13:



Paso 1: 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

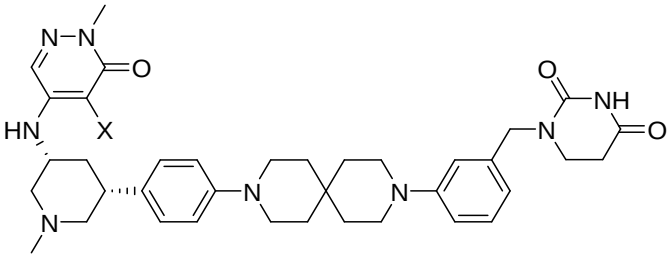


A la solución agitada de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (24.99 mmol) en tolueno (40 mL) se le añade ácido acrílico (117 mmol) y se agita a 110 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener un crudo que se disuelve en ácido acético (30 mL). A esta mezcla se le añade urea (6.3 g, 100 mmol) y la reacción se calienta a 110 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se alcaliniza con bicarbonato de sodio acuoso, los sólidos precipitados se filtran y se secan al vacío para obtener 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona en forma de sólido amarillo.

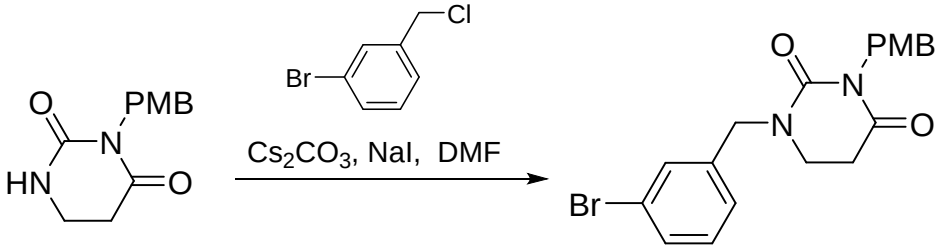
Paso 2

El producto deseado se obtiene utilizando 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (del paso 2) y siguiendo los pasos 3 a 5 del procedimiento general 9.

Procedimiento general 14:

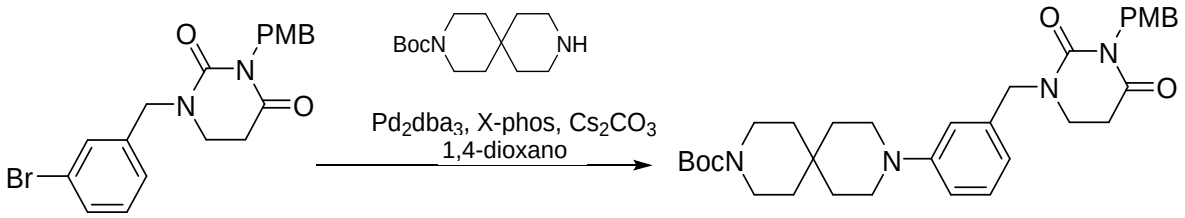


Paso-1: 1-(3-bromobencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



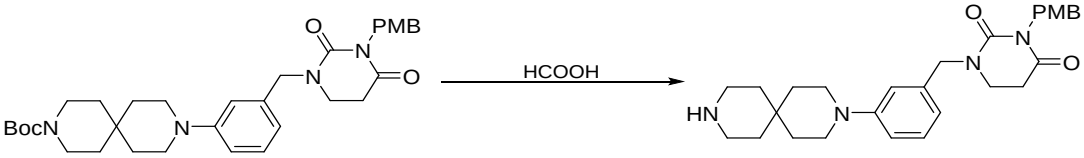
A una solución agitada de 1-bromo-3-(clorometil)benceno (13 mmol) en DMF (20 mL) se le añade carbonato de cesio (26 mmol), seguido de 3-[(4-metoxifenil)metil]hexahidropirimidina-2,4-diona (7.9 mmol) y yoduro de sodio (6.60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae con acetato de etilo (3 × 20 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice) con acetato de etilo al 70 % en heptano como eluyente para obtener 1-[(3-bromofenil)metil]-3-[(4-metoxifenil)metil]hexahidropirimidina-2,4-diona como líquido incoloro. LCMS: m/z 403.0, 405.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



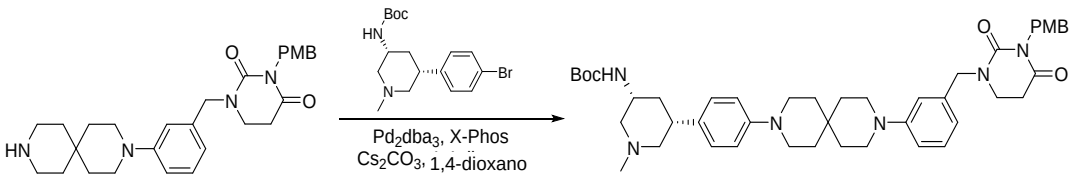
A una solución agitada de 1-[(3-bromofenil)metil]-3-[(4-metoxifenil)metil]hexa-hidropirimidina-2,4-diona (2.1 mmol, del paso 1) en 1,4-dioxano (20 mL), se añade carbonato de cesio (11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purga con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se añaden 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.23 g, 0.37 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.18 mmol) y la reacción se purga de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se diluye con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílice) utilizando acetato de etilo al 70 % en heptano como eluyente para obtener 9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo como un sólido gomoso de color amarillo pálido. LCMS: m/z 577.30 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(3-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



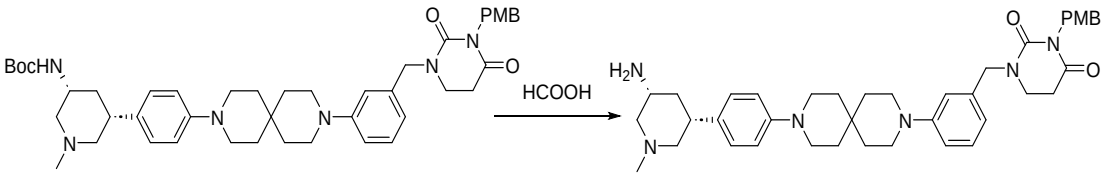
Se agita una mezcla de 9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 mmol, del paso 2) en ácido fórmico (10 mL) se agita a 0 °C durante 5 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 3 horas. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El producto crudo obtenido se tritura con éter dietílico para obtener 1-(3-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona en forma de goma de color marrón. LCMS: m/z 477.30 $[M+H]^+$.

Paso 4: ((3R,5R)-5-(4-(9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



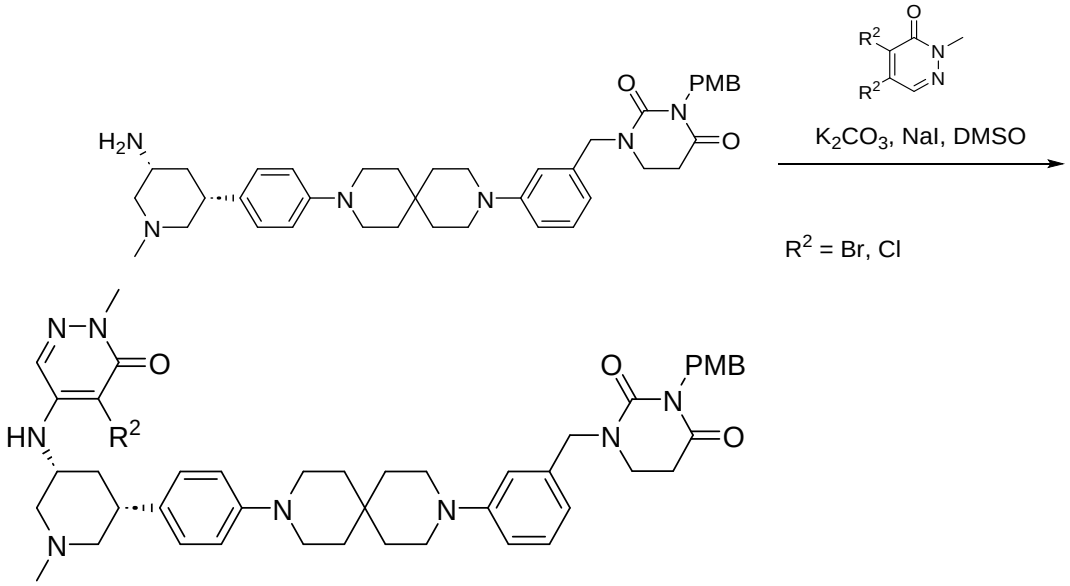
A una solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1.76 mmol) y 1-(3-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1.23 mmol, del paso 3) en 1,4-dioxano (6 mL) se añade carbonato de cesio (5.28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purga con argón durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se añade tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.17 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.17 g, 0.35 mmol) y la mezcla de reacción se purga de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado a 100 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Una vez completada la la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 10 % en DCM como eluyente para obtener ((3R,5R)-5-(4-(9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 765.30 $[M+H]^+$.

Paso 5: 1-(3-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



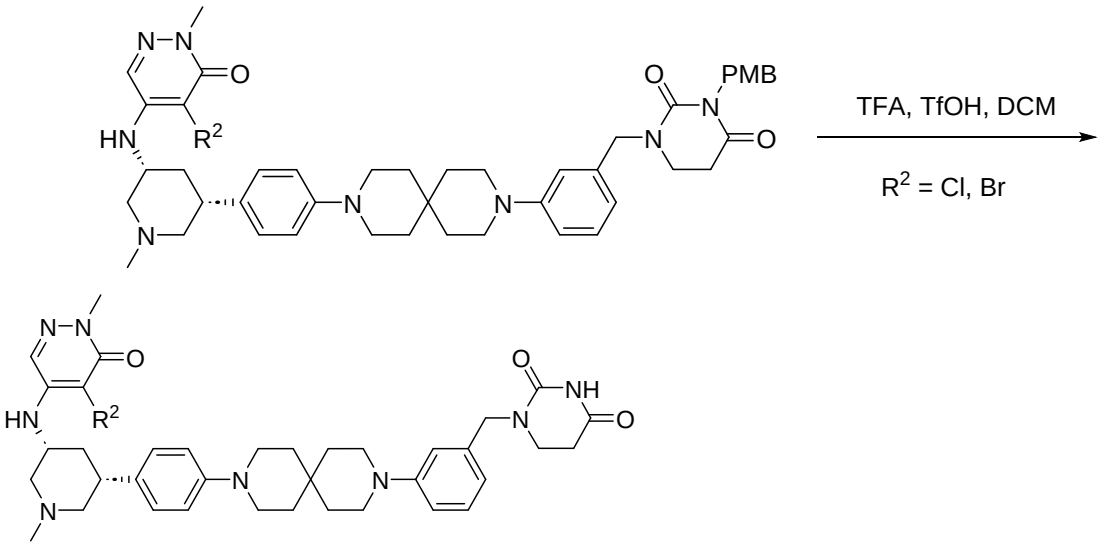
Una solución de ((3R,5R)-5-(4-(9-(3-((3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.28 mmol, del paso 4) en ácido fórmico (3 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la mezcla de reacción, esta se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se apaga con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener 1-(3-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 665.50 $[M+H]^+$.

Paso 6



A una solución agitada de 1-(3-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)bencil)-3-(4-metoxibencil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,10 mmol, del paso 5) en DMSO (3 mL) se añade 4,5-dibromo-2-metilpiridazina-3(2H)-ona (0.12 mmol), carbonato de potasio (0.21 mmol) y yoduro de sodio (0.05 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 110 °C durante 2 h en un microondas. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 15 % en DCM como eluyente para obtener el intermediario deseado.

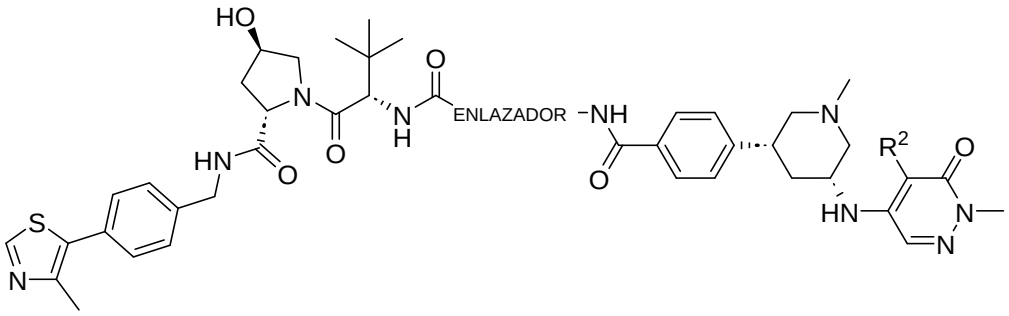
Paso 7



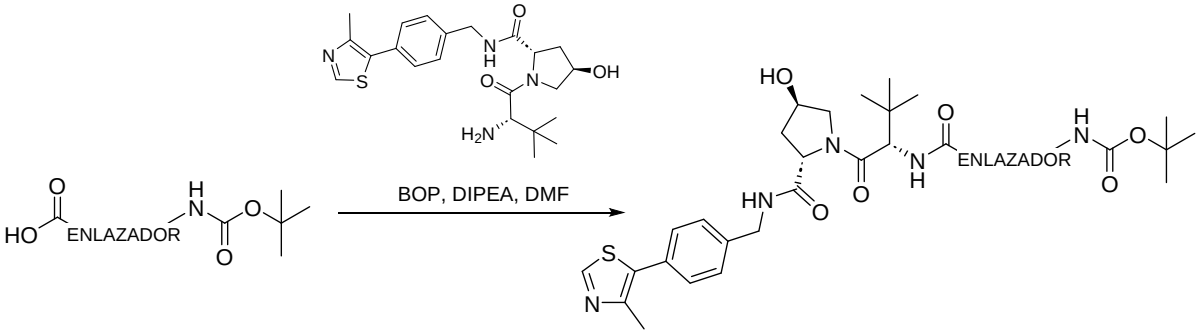
A una solución agitada del intermediario del paso 6 (0.04 mmol) en DCM (0.5 mL) se le añade ácido trifluoroacético (0.2 mL) y ácido triflico (0.05 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura

ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener un producto crudo, que se tritura con éter dietílico y se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Procedimiento general 15 (a menos que se indique lo contrario, ENLAZADOR es el enlazador):

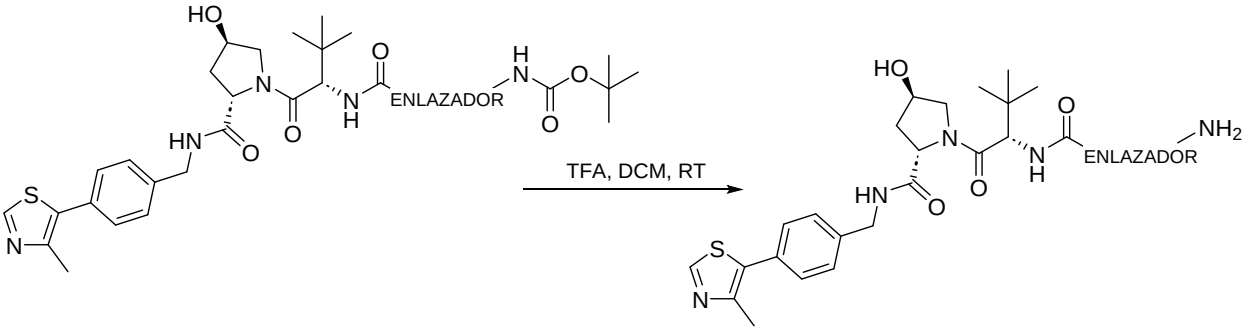


Paso 1



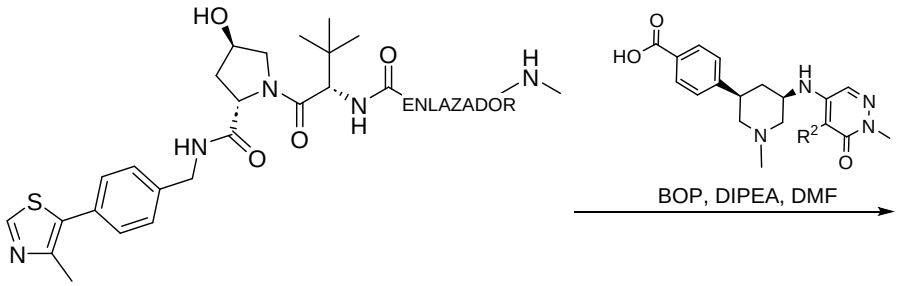
A una solución agitada del enlazador de ácido amino carboxílico N-Boc (0.34 mmol) en DMF (5 mL) se le añade N,N-diisopropiletilamina (2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (0.34 mmol) a 0 ºC y, a continuación, se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añade BOP (0.25 g, 0.54 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el producto crudo. El crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (gel de sílice), donde el producto se eluye con MeOH al 10 % en DCM para obtener el intermediario deseado.

Paso 2

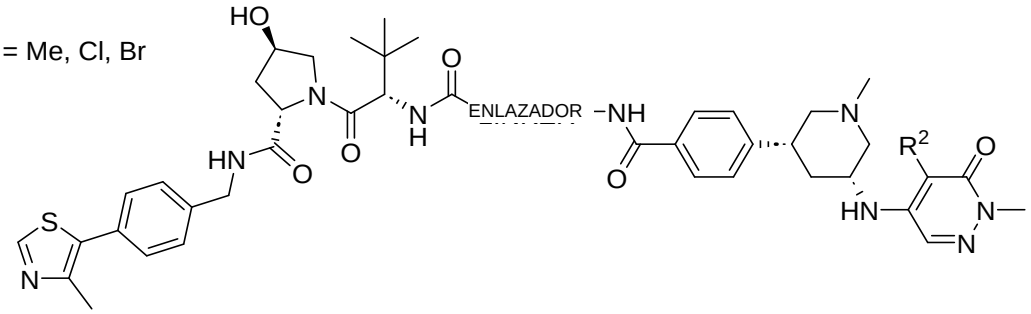


A una solución agitada del intermediario del paso 1 (0.17 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añade TFA (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y entonces se tritura con heptano y éter dietílico, respectivamente, para obtener el intermediario deseado como una sal TFA.

Paso 3

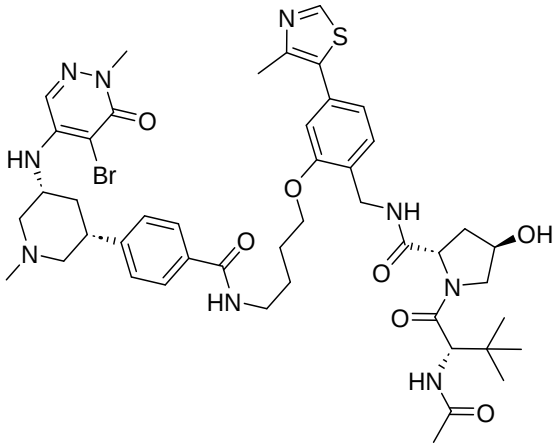


R^2 = Me, Cl, Br



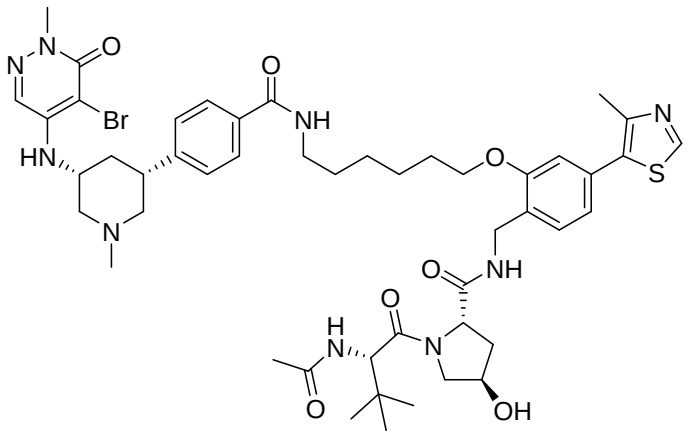
A una solución agitada del intermediario general 23-25 (0.21 mmol) en DMF (5 mL) se le añade N,N-diisopropiletilamina (0.5 mmol) a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añade el intermediario del paso 2 (0.17 mmol) y BOP (0.12 g, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorea por CCD y LCMS. Una vez completada la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado.

Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-(4-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzamido)-butoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (compuesto 406)

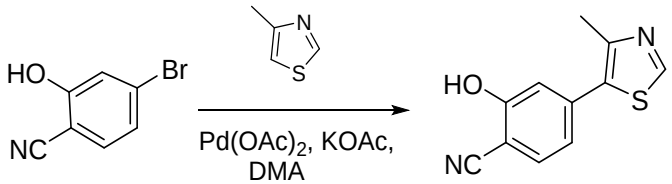


El compuesto se sintetizó de forma análoga al ejemplo 12 utilizando carbamato de terc-butilo (4-hidroxibutilo) en el paso 6. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 5H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 8H), 1.83 - 1.68 (m, 5H), 0.91 (s, 9H). LCMS: m/z 962.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12. (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzamido)-hexil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (compuesto 407)



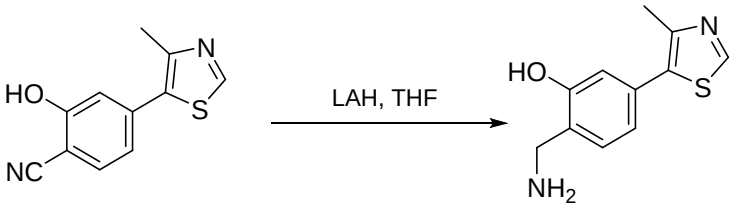
Paso 1: 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo



A una solución agitada de 4-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (10 g, 50.50 mmol) y 4-metiltiazol (10 g, 100.90 mmol) en N, N-dimetilacetamida (150 mL) se añadió acetato de potasio (10.12 g, 101.10 mmol) disuelto en agua (10 mL) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. A la mezcla de

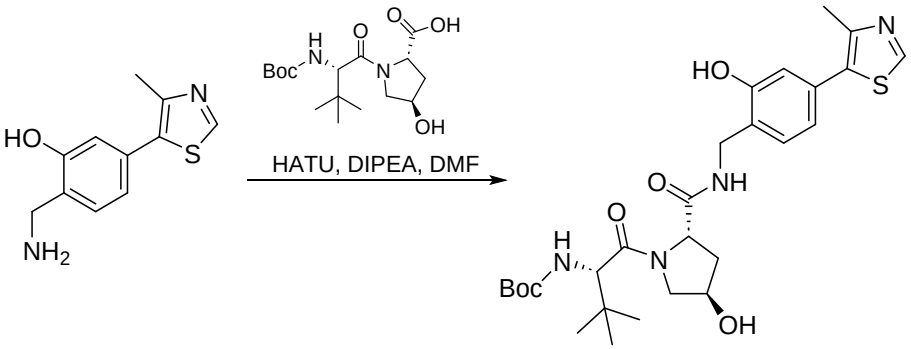
reacción resultante se le añadió acetato de paladio (II) (0.58 g, 2.55 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua helada y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 65 % en hexano como eluyente, lo que dio como resultado 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo (4.5 g, 41 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 216.90 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol



A una solución agitada de 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo (3.0 g, 13.87 mmol, del paso 1) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió LAH (1 M en THF, 4 mL, 4 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de sulfato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol (0.60 g, 9 %). LCMS: m/z 220.90 $[M+H]^+$.

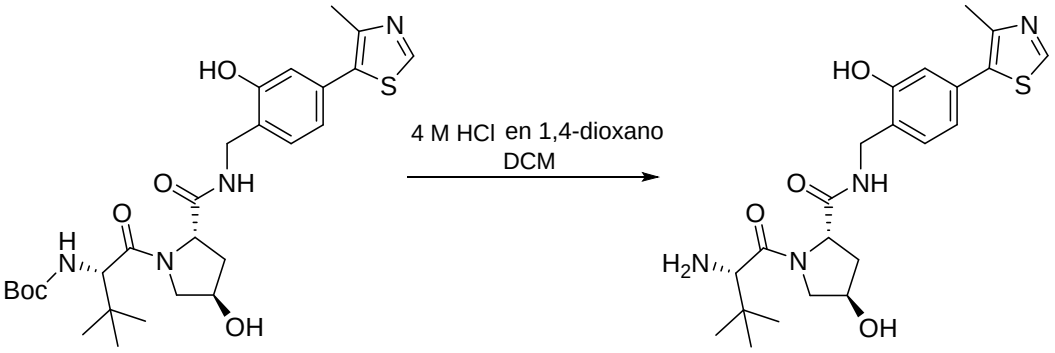
Paso 3: ((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol (0.60 g, 2.72 mmol, del paso 2) en DMF (6 mL) se añadieron ácido (2S,4R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (0.93 g, 2.72 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.36 mL), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añadió BOP (1.52 g, 3.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna

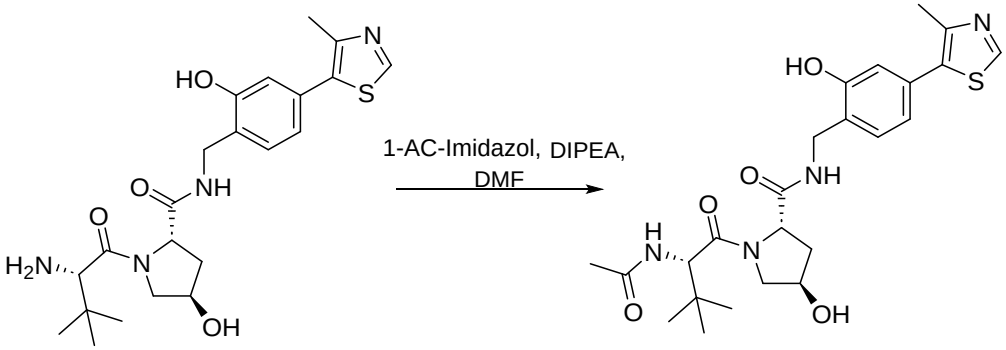
de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10 % en heptano como eluyente para obtener ((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (0.60 g, 19 %). LCMS: m/z 547.00 $[M+H]^+$.

Paso 4: (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Una mezcla de ((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (0.60 g, 1.09 mmol, del paso 3) y ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 4 mL) en diclorometano (4 mL) se agitó a 0 °C durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (2S,4R)-1- ((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (0.90 g, 93 %, sal de HCl) como un sólido marrón. LCMS: m/z 446.90 $[M+H]^+$.

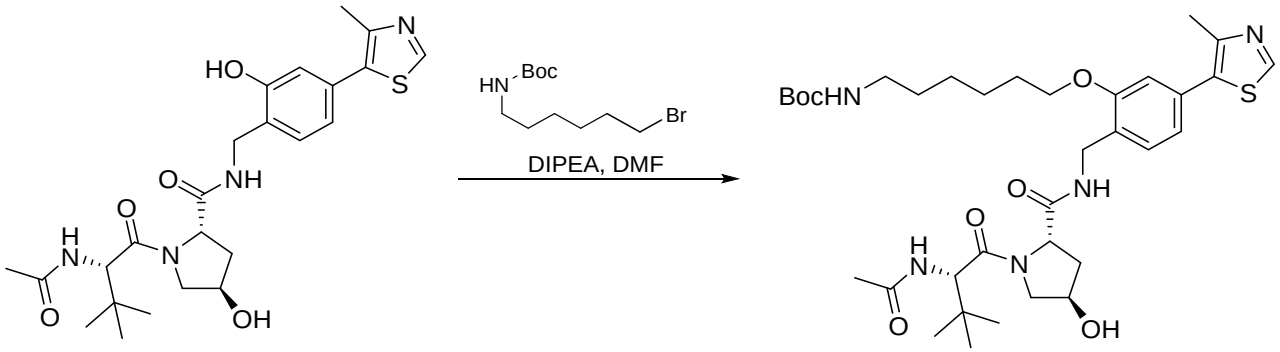
Paso 5: (2S,4R)-1-((S)-2-acetamino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



A una solución agitada de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (0.10 g, 0.20 mmol, del paso 4) en DMF (3 mL) se añadieron 1-acetilimidazol (0.05 g, 0.43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.196 mL, 1.12 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de DMF, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener (2S,4R)-1- ((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-4-

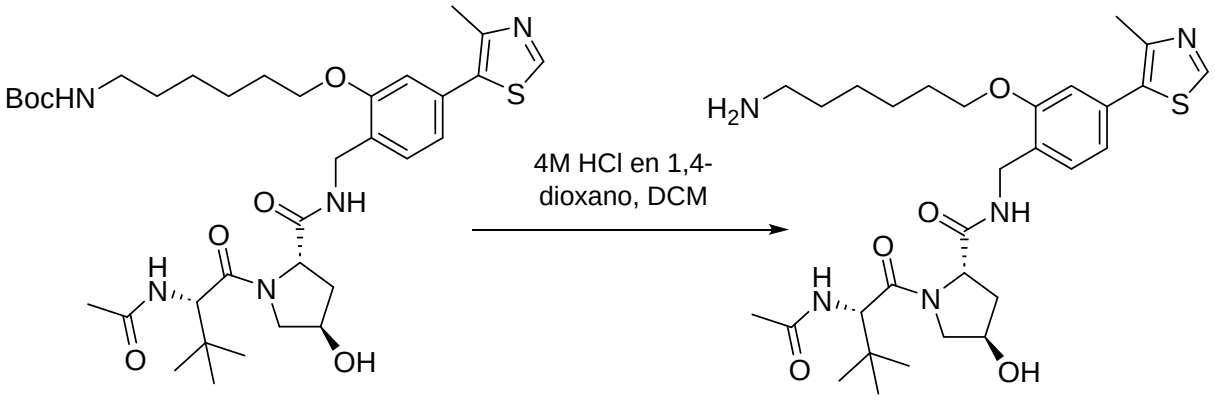
hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (0.08 g, 54 %) como un semisólido de color marrón claro. LCMS: m/z 489.30 $[M+H]^+$.

Paso 6: (6-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)hexil)-carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de (2S,4R)-1-((S)-2-acetamino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (0.08 g, 0.16 mmol, del paso 5) en DMF (2 mL, 25.8 mmol) se añadieron (6-bromohexil)carbamato de terc-butilo (0.09 g, 0.32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.81 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. La mezcla de reacción se apagó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (6-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)hexil)carbamato de terc-butilo (0.07 g, 62 %) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 688.30 $[M+H]^+$.

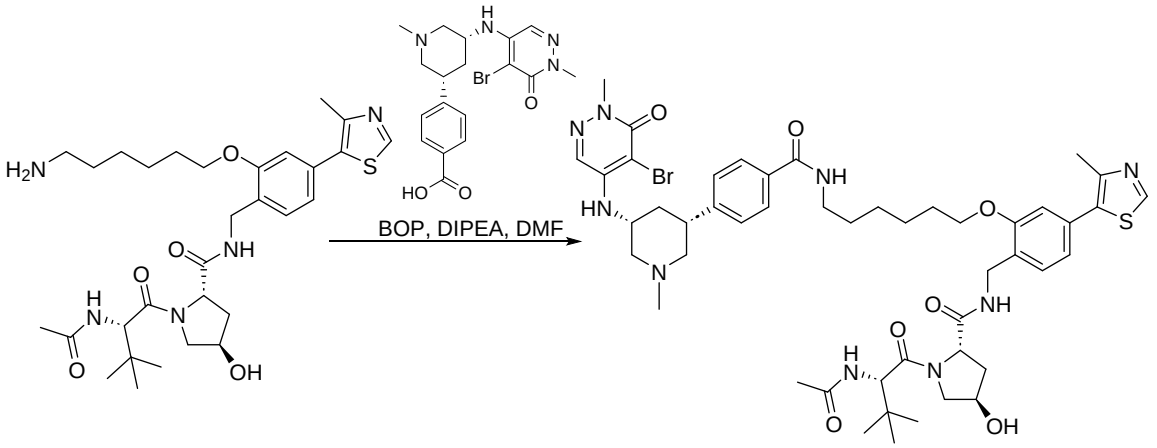
Paso 7: (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-aminohexil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



A una solución agitada de (6-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)hexil)carbamato de terc-butilo (0.07 g, 0.10 mmol, del paso 6) en DCM se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 1 mL) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para obtener (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-aminohexil)oxi)-4-(4-

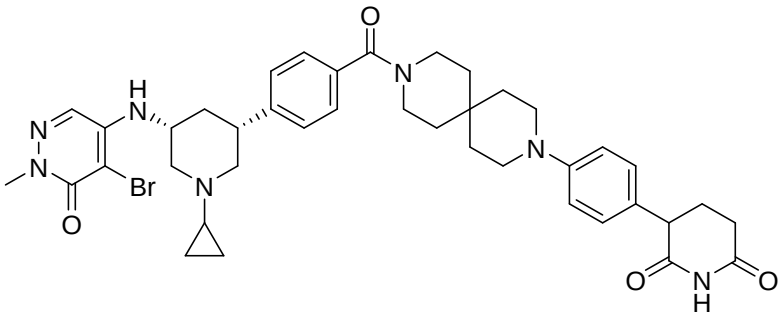
metiltiazol-5-il) bencilo)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0.06 g, 100 %, sal de HCl) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 588.10 $[M+H]^+$.

Paso 8: (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzamido)hexil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

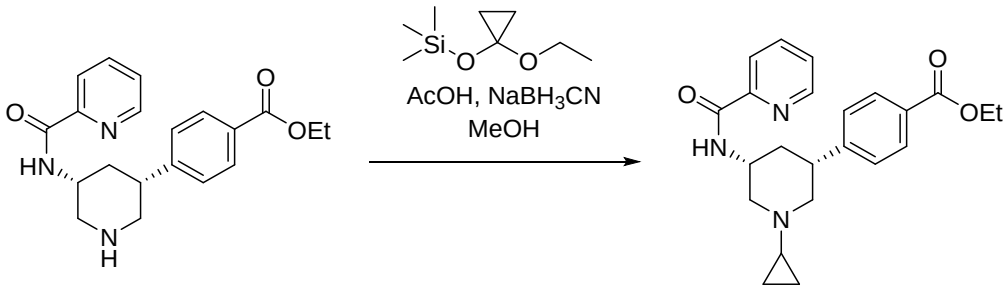


A una solución agitada de (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-aminohexil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0.09 g, 0.16 mmol, del paso 7) en DMF (2 mL) se añadieron ácido 4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)benzoico (0.070 g, 0.16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.145 mL, 0.83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añadió BOP (0.11 g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS.. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el crudo. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: X-BRIDGE C18 (250*30mm)5u, Fase móvil A: 10mM ABC en H_2O, Fase móvil B: 100% CAN] para proporcionar (2S,4R)-1-((S)-2-acetamido-3,3-dimetilbutanoil)-N-(2-((6-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperi-din-3-il)benzamido)hexil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida(0.002 g, 1.3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 5.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 5H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.86 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 3H), 1.58 - 1.23 (m, 8H), 0.91 (s, 9H). LCMS: m/z 990.20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 424)

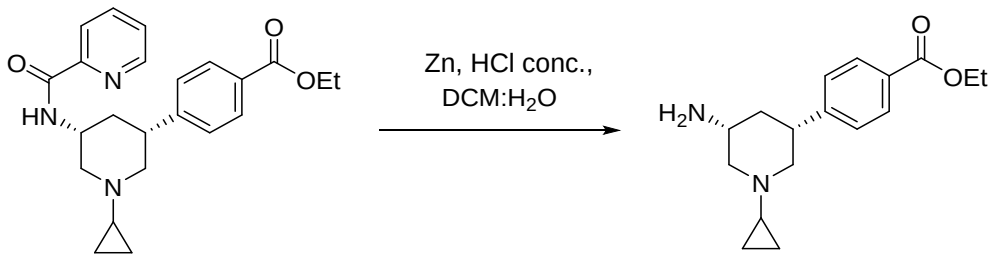


Paso 1: 4-((3R,5R)-1-ciclopropil-5-(picolinamido)piperidin-3-il)benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de etilo (1.00 g, 2.83 mmol) en metanol (10 mL), se añadieron (1-etoxiciclopropoxi)-trimetil-silano (0.74 g, 4.24 mmol), ácido acético (0.25 g, 4.24 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.37 g, 5.65 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, entonces se apagó la reacción con $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando (80 % de EtOAc en heptano) para obtener 4-((3R,5R)-1-ciclopropil-5-(picolinamido)piperidin-3-il)benzoato de etilo (0.70 g, 62.90 %) como un líquido. LC-MS: m/z 394.10 $[M+H]^+$.

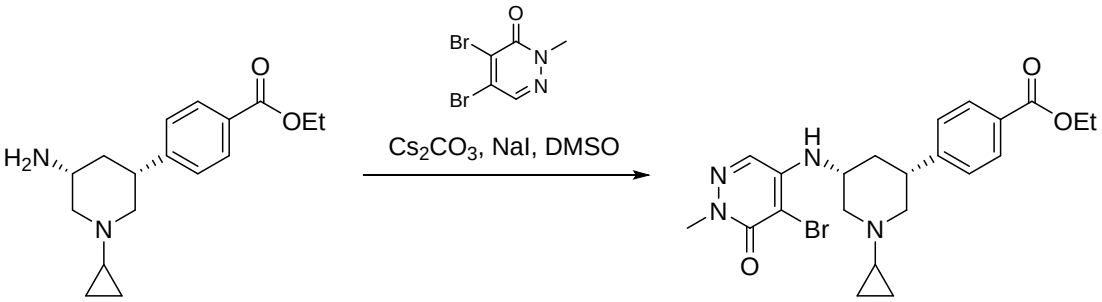
Paso 2: 4-[(3R, 5R)-5-amino-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-1-ciclopropil-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de etilo (0.70 g, 1.77 mmol, del paso 1) en diclorometano (7 mL) y agua (7 mL), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1.5 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió zinc (1.75 g, 26.7 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

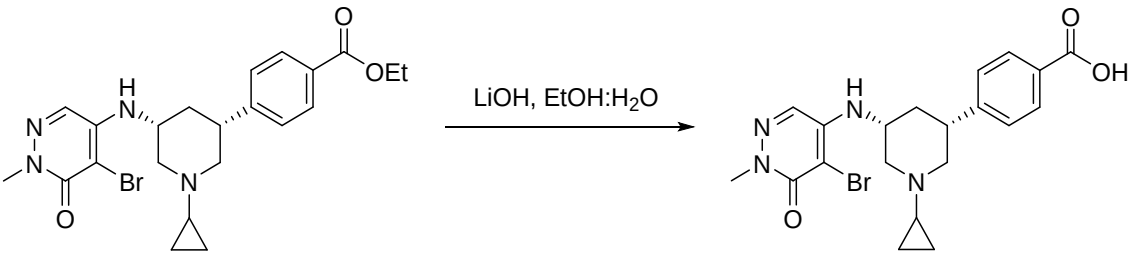
ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apagó con NaOH 1M y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-[(3R,5R)-5-amino-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo (300.00 g, 58.48 %) como líquido incoloro. LC-MS: m/z 289.10 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-amino-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo (0.40 g, 1.00 mmol, del paso 2) y 4,5-dibromo-2-metil-piridazina-3-ona (0.45 g, 1.70 mmol), en DMSO (8 mL), se añadieron carbonato de cesio (0.90 g, 3.00 mmol) y yoduro de sodio (0.18 g, 1.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando (EtOAc al 80 % en heptano) para obtener 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo (0.15 g, 20 %) como un semisólido de color marrón pálido. LC-MS: m/z 475.10 y 477.10 $[M+H]^+$.

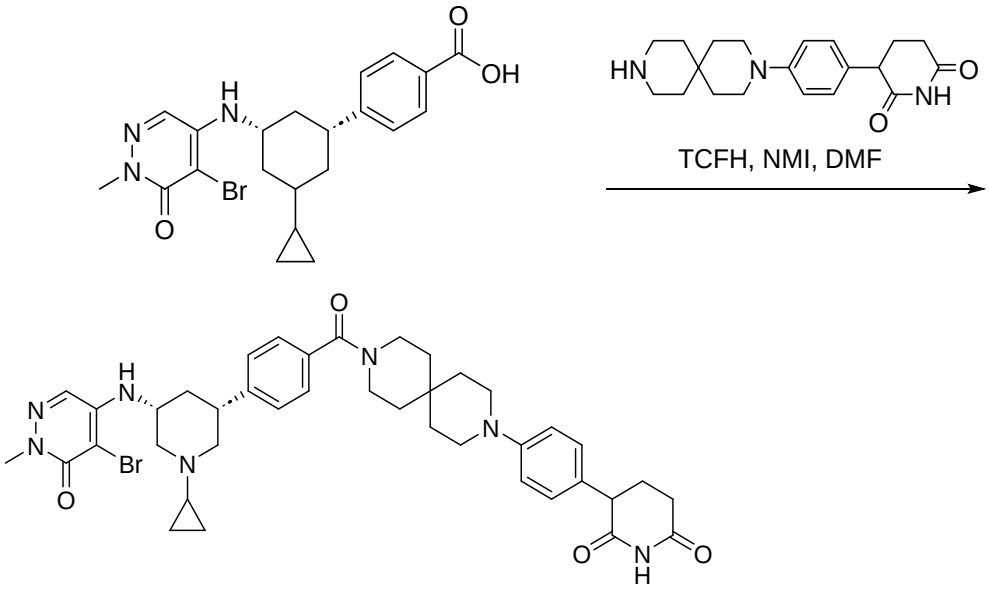
Paso 4: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoico



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoato de etilo (0.15 g, 0.32 mmol, del paso 3) en etanol (4 mL) y agua (0.2 mL) se añadió hidróxido de litio (0.01 g, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo obtenido se trituró con éter dietílico para obtener ácido 4-[(3R, 5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il) amino]-1-ciclopropil-3-piperidil] benzoico (0.12 g, 85 %) como un sólido marrón pálido. LC-MS: m/z 447.29 y 449.20 $[M+H]^+$.

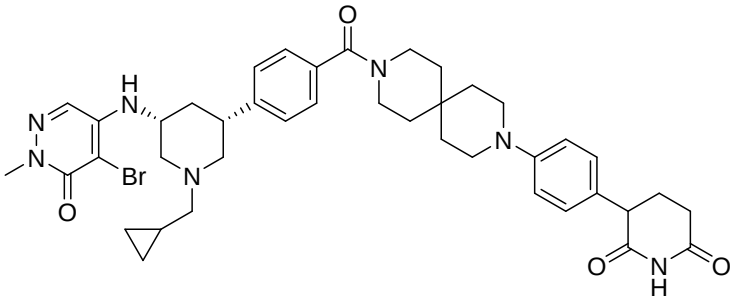
Paso 5: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-

ciclopropilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona

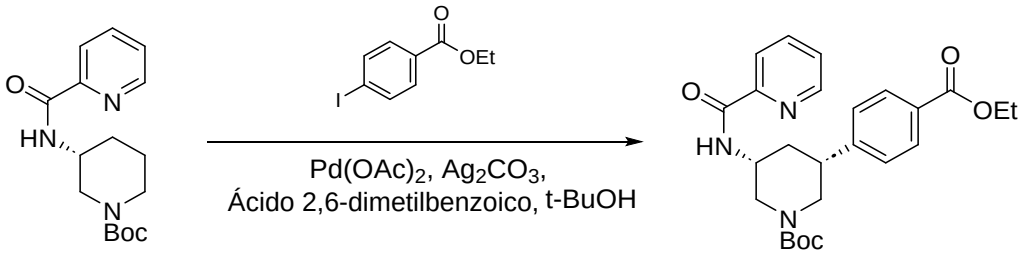


A una solución agitada de ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-ciclopropil-3-piperidil]benzoico (0.08 g, 0.17 mmol, del paso 4) en DMF, se añadieron (4 mL) 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.07 g, 0.21 mmol), seguido de 1-metilimidazol (0.07 g, 0.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.07 g, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, se añadió agua helada y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5- ((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.01 g, 11.96 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.9, 10.9 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 5H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 5H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 4H), 0.48 - 0.31 (m, 4H). LC-MS: m/z 770.50 y 772.50 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 425)

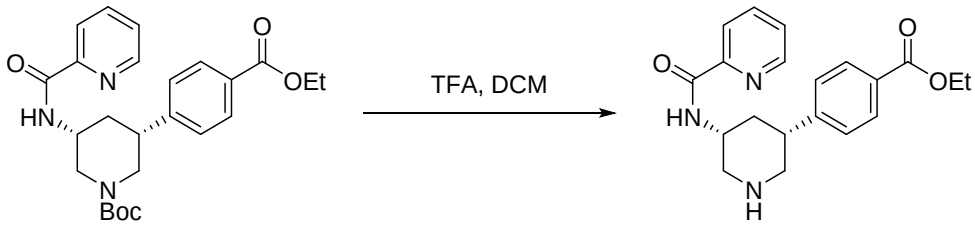


Paso 1: (3R,5R)-3-(4-(etoxicarbonil)fenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de (R)-3-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (16.00 g, 52.39 mmol) y 4-yodobenzoato de etilo (72.00 g, 260.80 mmol) en terc-butanol (160 mL) se añadió carbonato de plata (14.59 g, 52.38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron ácido 2,4-dimetilbenzoico (2.00 g, 13.05 mmol) y acetato de paladio (II) (1.24 g, 5.25 mmol), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando (EtOAc al 50 % en heptano) para obtener (3R,5R)-3-(4-(etoxicarbonil)fenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7.20 g, 30 %) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 454.10 $[M+H]^+$.

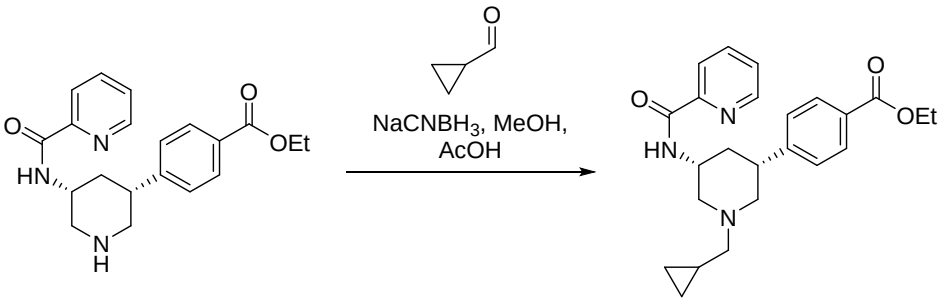
Paso 2: 4-((3R,5R)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)benzoato de etilo



A una solución agitada de (3R,5R)-3-(4-(etoxicarbonil)fenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.00 g, 8.82 mmol, del paso 1) en DCM (40 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (12 mL) a 0 °C durante 20 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. El progreso de la

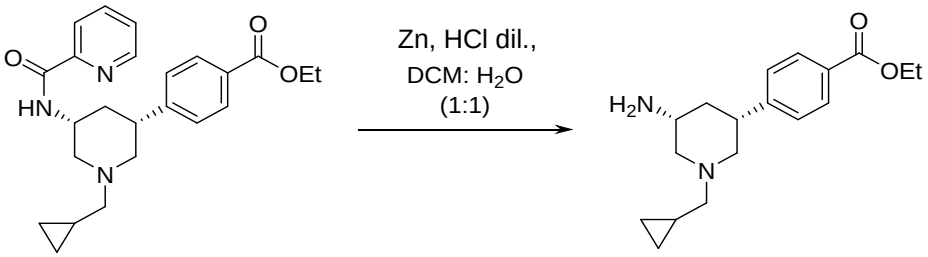
reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante trituración en éter para obtener 4-((3R,5R)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)benzoato de etilo (3.00 g, 96.24 %) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 354.20 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-[(3R,5R)-1-(ciclopropilmetil)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-((3R,5R)-5-(picolinamido)piperidin-3-il)benzoato de etilo (2.70 g, 7.60 mmol, del paso 2) en metanol (30 mL), se añadió ciclopropano carbaldehído (0.80 g, 11.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, luego se añadió ácido acético (0.69 g, 11.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió cianoborohidruro de sodio (1.00 g, 15.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando (MeOH al 30 % en DCM) para obtener 4-[(3R,5R)-1-(ciclopropilmetil)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de etilo (0.98 g, 31 %) como un líquido incoloro. LCMS: m/z 408.22 $[M+H]^+$.

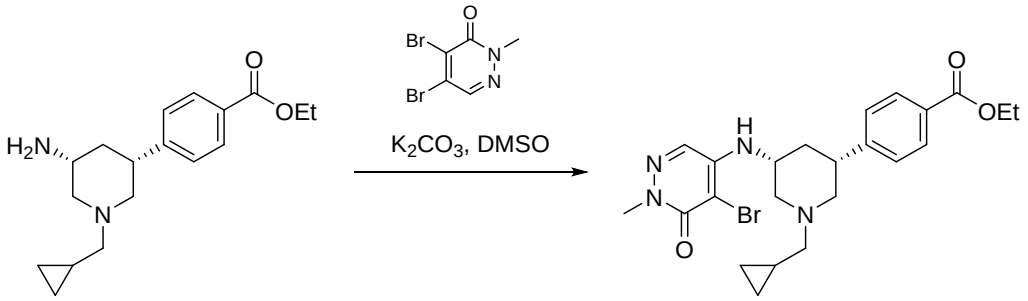
Paso 4: 4-[(3R,5R)-5-amino-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-1-(ciclopropilmetil)-5-(piridina-2-carbonilamino)-3-piperidil]benzoato de etilo (1.00 g, 2.45 mmol, del paso 3) en DCM (5 mL), se añadieron agua (5 mL) y ácido clorhídrico diluido (5 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió zinc (2.41 g, 36.80 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, entonces se apagó la mezcla de reacción con NaOH 1M y se extrajo con DCM. El producto crudo obtenido se purificó mediante purificación en fase inversa utilizando ácido fórmico al 0.1 %

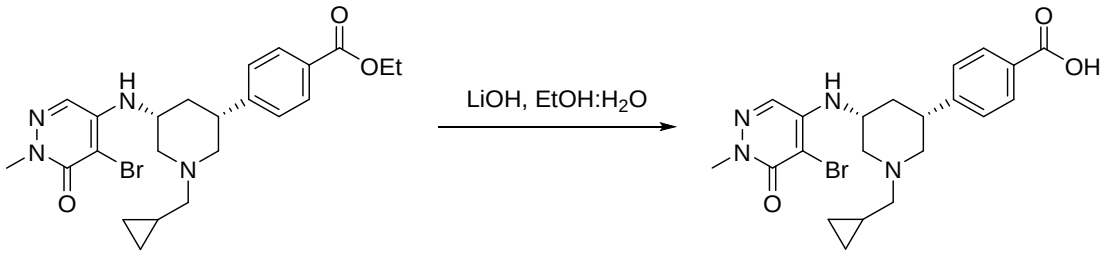
en acetonitrilo y agua (CAN al 15 % en agua) para obtener 4-[(3R,5R)-5-amino-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo (0.50 g, 70 %) como un líquido. LCMS: m/z 303.08 $[M+H]^+$.

Paso 5: 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-amino-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo (0.50 g, 1.65 mmol, del paso 4) y dimetilsulfóxido (10 mL), se añadieron a temperatura ambiente 4,5-dibromo-2-metil-piridazina-3-ona (0.53 g, 1.98 mmol) y carbonato de potasio (0.91 g, 6.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a en un microondas a 110 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando (MeOH al 5 % en DCM) para obtener 4-[(3R,5R)-5- [(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 489.11 y 491.11 $[M+H]^+$.

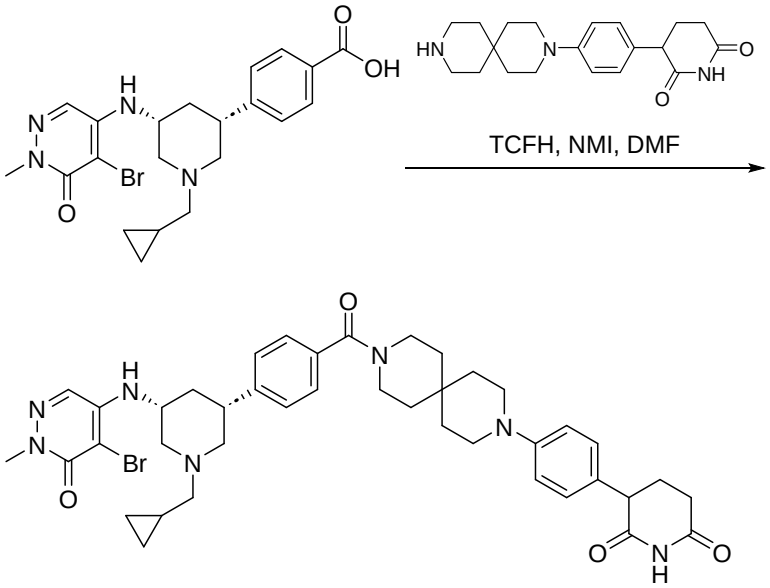
Paso 6: Ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropil-metil)-3-piperidil]benzoico



A una solución agitada de 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoato de etilo (0.80 g, 0.16 mmol, del paso 5) en etanol (4 mL) y agua (0.5 mL), se añadió hidróxido de litio (0.01 g, 0.25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió HCl 1N. El crudo obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoico (0.07 g, 92.81 %) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 461.19 y 463.19 $[M+H]^+$.

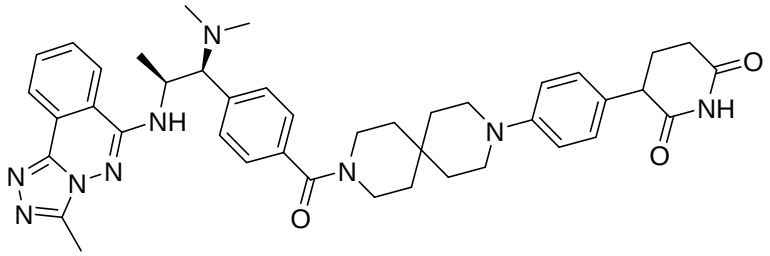
Paso 7: 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-

piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona

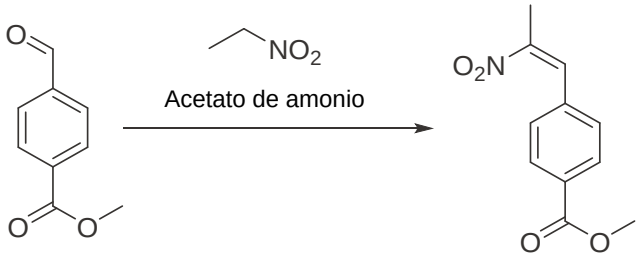


A la solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.08 g, 0.18 mmol, sal TFA) en DMF (1 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.06 mL, 0.70 mmol) y, a continuación, ácido 4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoico (0.07 g, 0.15 mmol, del paso 6) a temperatura ambiente. A esto se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.06 g, 0.22 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada, la mezcla de reacción se apagó con agua con hielo. El sólido formado se filtró y se secó concentrado a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-[4-[3-[4-[(3R,5R)-5-[(5-bromo-1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)amino]-1-(ciclopropilmetil)-3-piperidil]benzoil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]fenil]piperidina-2,6-diona (0.01 g, 16.40 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 5H), 3.19 - 3.08 (m, 5H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 5H), 1.75 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 4H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 0.91 - 0.83 (m, 1H), 0.49 - 0.42 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H). LC-MS: m/z 784.52 y 786.49 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 426)

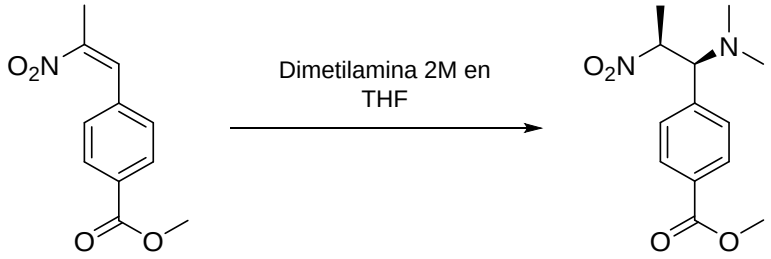


Paso 1: 4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzoato de metilo



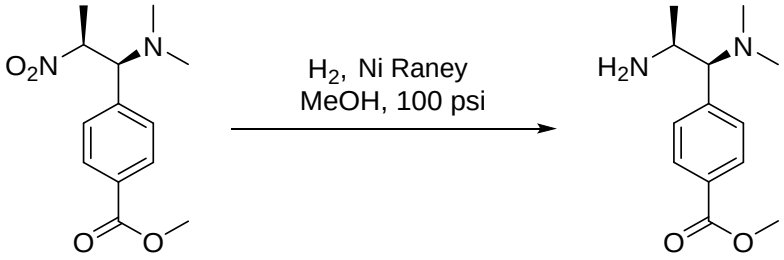
A una solución agitada de 4-formilbenzoato de metilo (20.00 g, 121.83 mmol) en nitroetano (80 mL) se le añadió acetato de amonio (10.00 g, 124.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzoato de metilo (18.00 g, 66.78 %) como un sólido amarillo, que se utilizó como tal para la siguiente reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.14 - 8.07 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 3H).

Paso 2: 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-nitropropil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzoato de metilo (2.00 g, 9.04 mmol, del paso 1) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió una solución 2M de dimetilamina (24 mL) en THF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-nitropropilo)benzoato de metilo (1.80 g, 75 %) como sólido naranja, que se utilizó como tal para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 267.0 $[M+H]^+$.

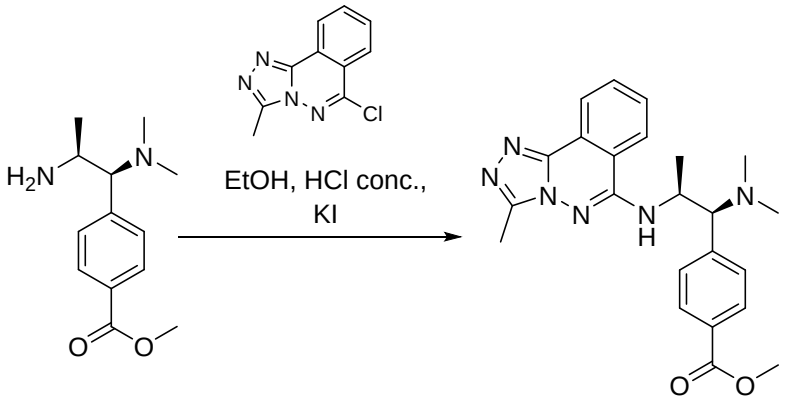
Paso 3: 4-((1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-nitropropil)benzoato de metilo (1.00 g, 3.75 mmol, del paso 2) en metanol (30 mL) se añadió níquel de Raney (0.50 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo gas H_2 a 100 psi (70.3 kg/cm^2) durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una solución de NH_3 al 5 % en MeOH al 10

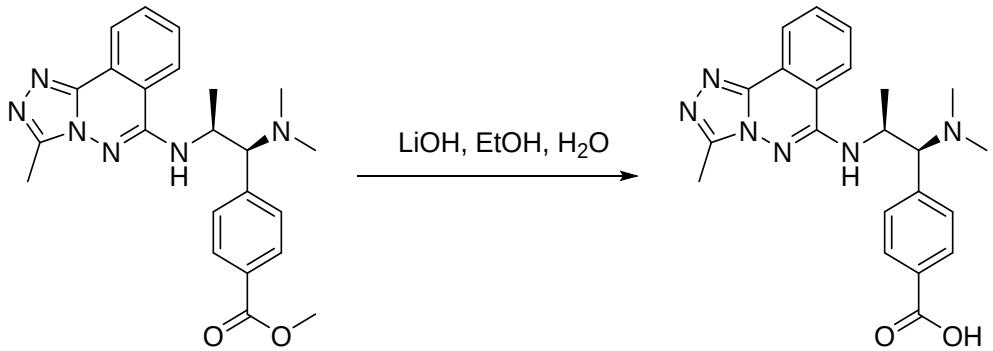
% en DCM para obtener 4-((1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propilo)benzoato de metilo (0.25 g, 28.17 %) como líquido incoloro. LC-MS: m/z 237.20 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil)benzoato de metilo (0.25 g, 1.05 mmol, del paso 3) en etanol (12 mL), se le añadió ácido clorhídrico (0.01 g, 0.27 mmol), seguido de 6-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (0.12 g, 0.54 mmol) y yoduro de potasio (0.01 g, 0.05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 72 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 4 % en DCM, lo que dio como resultado 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina-6-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.05 g, 21.77 %) como sólido amarillo. LC-MS: m/z 419.37 $[M+H]^+$.

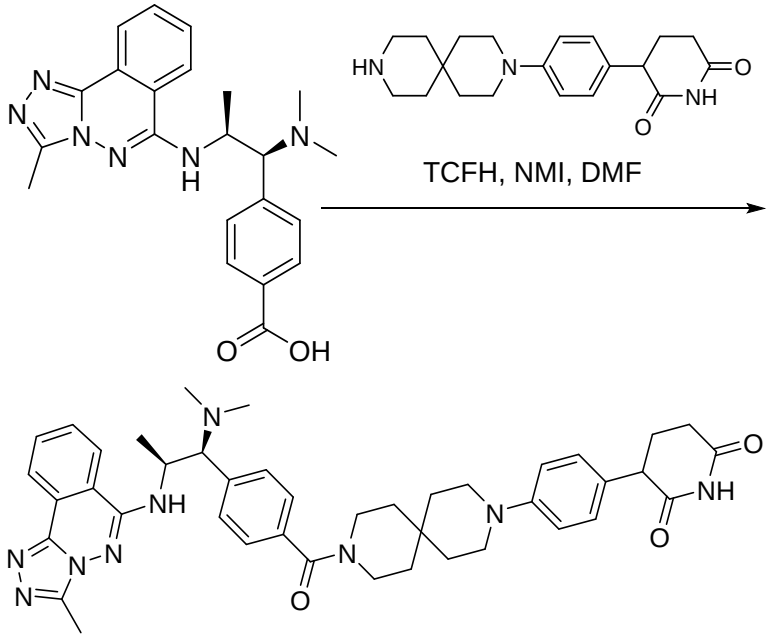
Paso 5: Ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoico



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoato de metilo (0,05 g, 0.11 mmol, del paso 4) en etanol (3 mL) y agua (0.5 mL) se añadió hidróxido de litio (0.01 g, 0.30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se añadió HCl 1N y se concentró aún más a presión reducida para obtener ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-

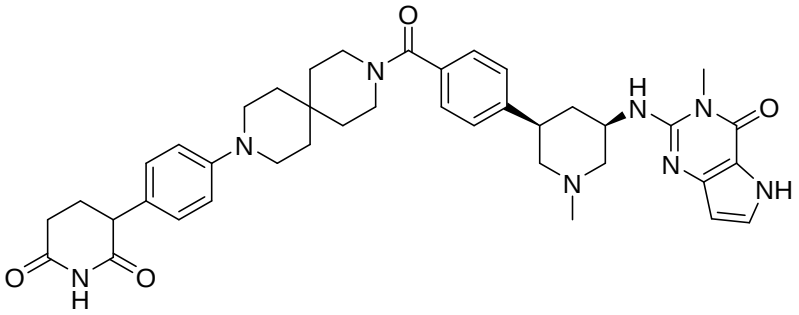
a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoico (0.04 g, 82.77 %) como sólido marrón. LC-MS: m/z 405.37 $[M+H]^+$.

Paso 6: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona

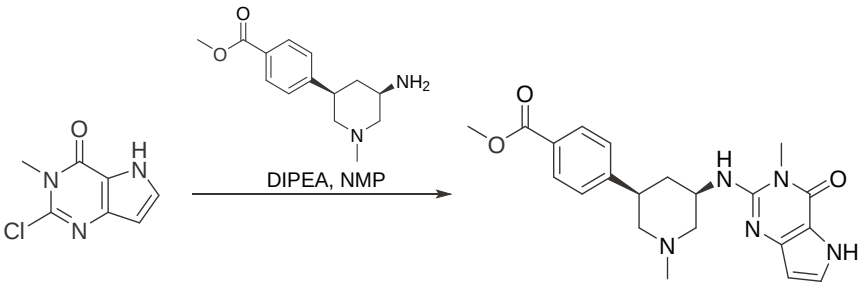


A una solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.04 g, 0.08 mmol, del paso 5) en DMF (3 mL) se añadió 1-metilimidazol (0.04 g, 0.57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta se añadieron ácido 4-[(1~{S},2~{S})-1-(dimetilamino)-2-[(3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina-6-il)amino]propil]benzoico (0.04 g, 0.09 mmol), seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.05 g, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina-6-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.003 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 4H), 2.64 - 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 728.20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 427)

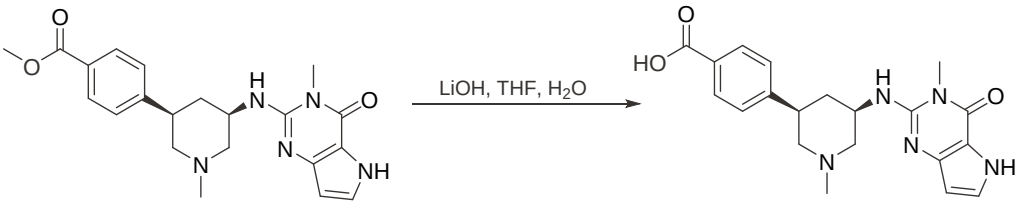


Paso 1: 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoato de etilo



A una solución agitada de 2-cloro-3-metil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (0.07 g, 0.40 mmol) en NMP (3.00 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.20 mL, 1.14 mmol) y 4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)benzoato de metilo (0.07 g, 0.28 mmol, del paso 5 del intermediario general 23) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400) utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoato de etilo (0.07 g, 59.81 %) como un sólido marrón. LCMS: m/z 410.19 $[M+H]^+$.

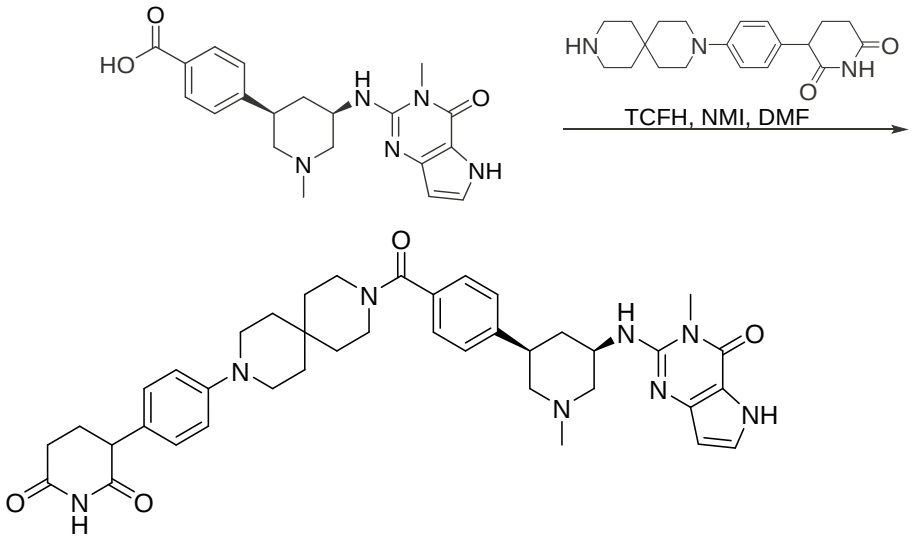
Paso 2: Ácido 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoico



A una solución agitada de 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoato de etilo (0.07 g, 0.17 mmol, del paso 1) en etanol (4 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio (0.01 g, 0.68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción

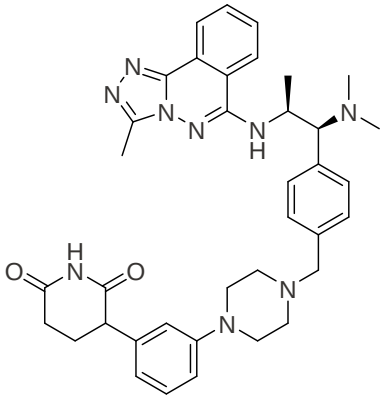
se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se acidificó con HCl acuoso 1N, se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico para obtener ácido 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoico (0.05 g, 76.92 %) como sólido amarillo pálido. LCMS: m/z 382.10 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona

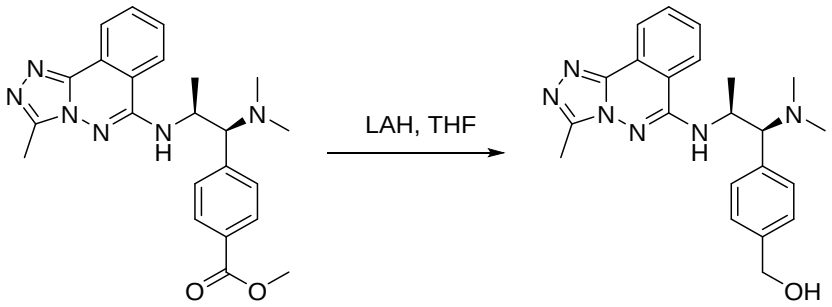


A una solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.05 g, 0.14 mmol, a partir del intermediario general 22) en DMF (3 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.05 mL, 0.60 mmol), ácido 4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoico (0.050 g, 0.13 mmol, del paso 2) y TCFH (45 mg, 0.157 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: BAKERBOND 1.8 um C18, (100 mm x 2.1 mm); fase móvil A: ácido fórmico al 0.05% en agua, fase móvil B: Ácido fórmico al 0.05 % en acetonitrilo] para obtener 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-1-metil-5-((3-metil-4-oxo -4,5-dihidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-il)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.007 g, 6.8 %) como sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.42 (br s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.15 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.9, 10.9 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 4H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 5H), 1.54 - 1.40 (m, 4H). Compuesto presente como sal de formiato. Tres protones se fusionaron en el pico del disolvente. LCMS: m/z 705.63 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17: 3-(3-(4-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)bencil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 428)

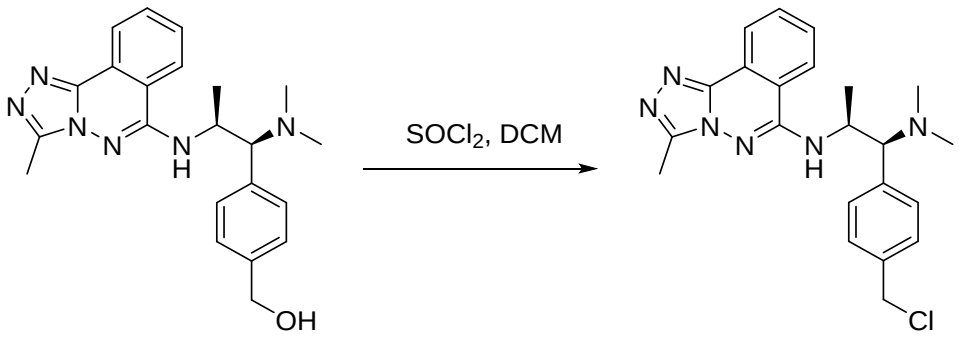


Paso 1: (4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)fenil)metanol



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.08 g, 0.19 mmol, del paso 4 del ejemplo 15) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió LAH (2 M) en THF (0.15 mL, 0.30 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió con una solución saturada de Na_2SO_4 y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener (4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)fenil)-metanol (0.06 g, 80.38 %) como un sólido blanquecino, que se utilizó tal como para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 391.39 $[M+H]^+$.

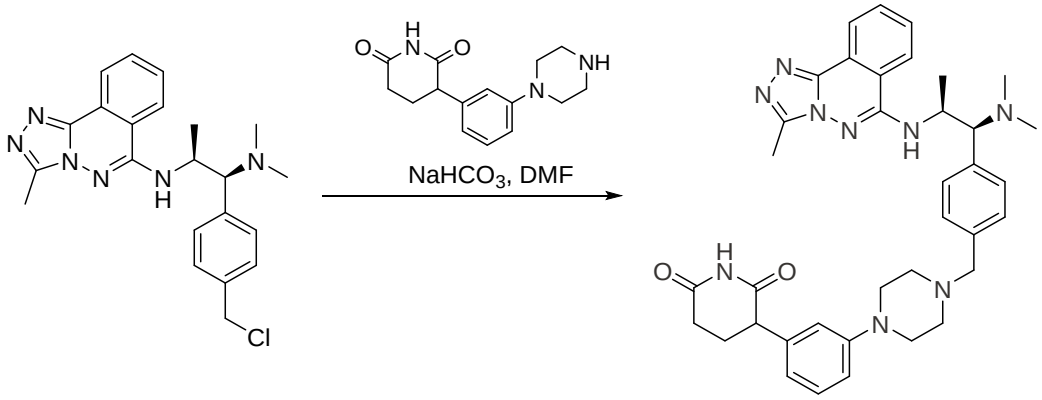
Paso 2: (1S,2S)-1-(4-(clorometil)fenil)-N1,N1-dimetil-N2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)propano-1,2-diamina



A una solución agitada de (4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-

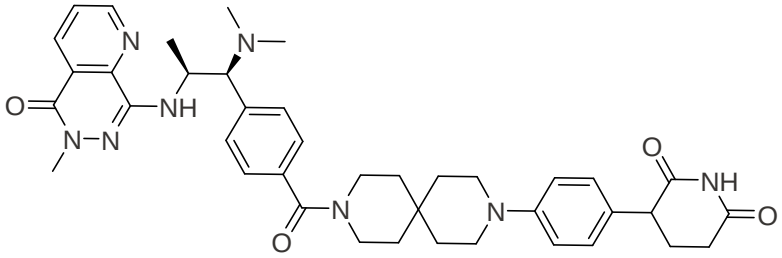
il)amino)propil)fenil)metanol (0.06 g, 0.15 mmol, del paso 1) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de tionilo (0.20 ml, 3.00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (1S,2S)-1-(4-(clorometil)fenil)-N1,N1-dimetil-N2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)propano-1,2-diamina (0.05 g, 79.58 %) como un sólido blanquecino, que se utilizó tal cual para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 409.40 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-(3-(4-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)bencil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

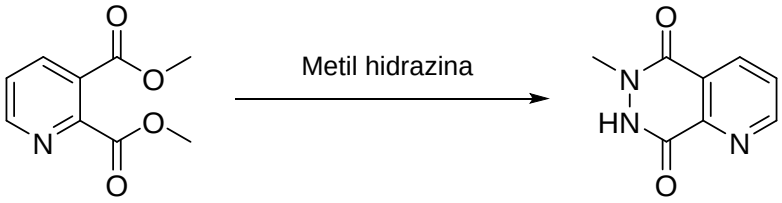


A una solución agitada de 3-(3-piperazin-1-ilfenil)piperidina-2,6-diona (0.05 g, 0.18 mmol, del intermediario general 22) en DMF (3 mL) se le añadió bicarbonato de sodio (0.04 g, 0.54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A esto se le añadió (1S,2S)-1-(4-(clorometil)fenil)-N1,N1-dimetil-N2-(3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)propano-1,2-diamina (0.05 g, 0.12 mmol, del paso 2) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método E) para obtener 3-(3-(4-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il)amino)propil)bencil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.003 g) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.64 - 2.61 (m, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 7H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 646.30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 429)

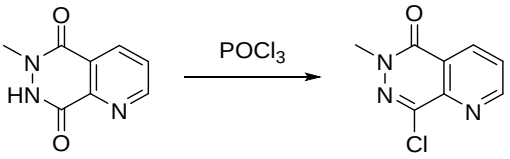


Paso 1: 6-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona



A una solución agitada de dimetilpiridina-2,3-dicarboxilato (10.00 g, 51.23 mmol) en etanol (80 mL) se le añadió metilhidrazina (85 % acuosa, 15 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener producto crudo. El crudo se purificó mediante combi flash utilizando MeOH/DCM al 20 % para obtener 6-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona (3.20 g, 35 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.07 (brs, 1H), 9.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 3.58 (s, 3H).

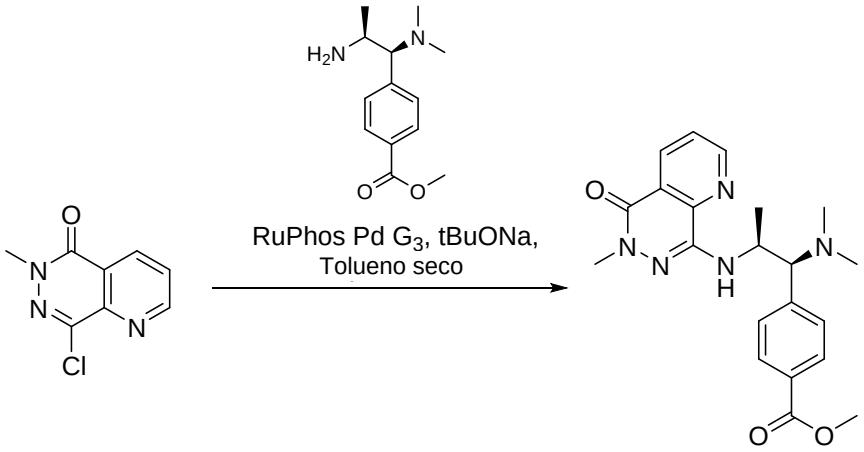
Paso 2: 8-cloro-6-metilpirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



A una solución agitada de 6-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona (1.50 g, 8.50 mmol, del paso 1) se le añadió oxicloruro de fósforo (V) (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua helada, se hizo básica con $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando acetato de etilo/hexano al 50 % como eluyente, lo que dio como resultado 8-cloro-6-metilpirido[2,3-d]piridazina-5(6H)-ona (1.02 g, 62 %) en forma de sólido blanquecino. LC-MS: m/z 196.06 $[M+H]^+$.

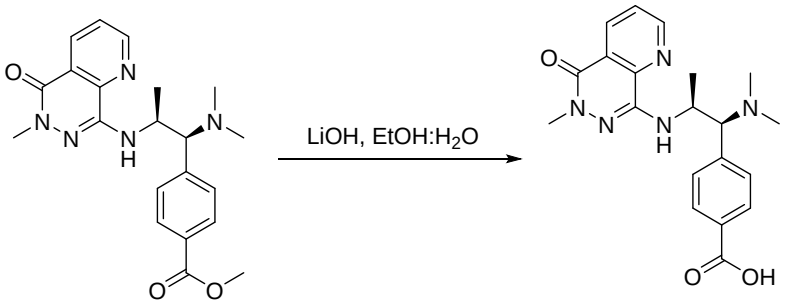
Paso 3: 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-

il)amino)propil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-[(1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil]benzoato de metilo (0.20 g, 0.84 mmol) en tolueno (5 mL) se le añadió 8-cloro-6-metilpirido[2,3-d]piridazina-5(6H)-ona (0.24 g, 1.26 mmol, del paso 2), seguido de terc-butóxido de sodio (0.16 g, 1.69 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. A esto se añadió a temperatura ambiente (2-dicicloclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (0.08 g, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a en un microondas a 110 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 80 % en hexano como eluyente, lo que dio como resultado 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.03 g, 8.96 %) como sólido marrón. LC-MS: m/z 396.25 $[M+H]^+$.

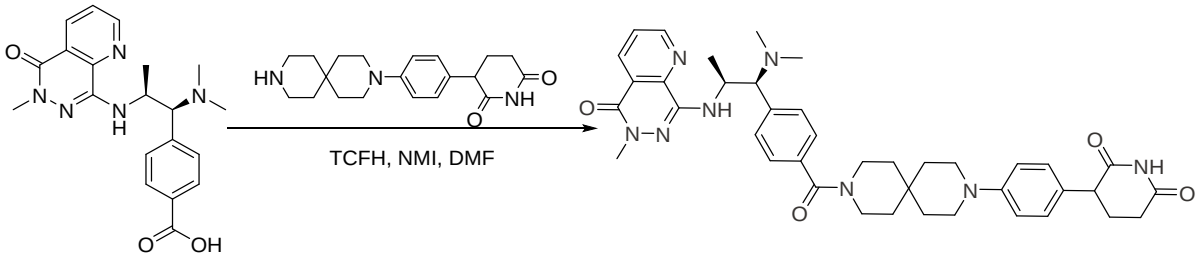
Paso 4: Ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoico



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.05 g, 0.12 mmol, del paso 3) en etanol (3 mL) se añadieron hidróxido de litio (0.008 g, 0.19 mmol) y agua (0.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió HCl 2N. Se formó un precipitado sólido que se filtró y se lavó con éter dietílico, y luego se secó a presión reducida para obtener ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-

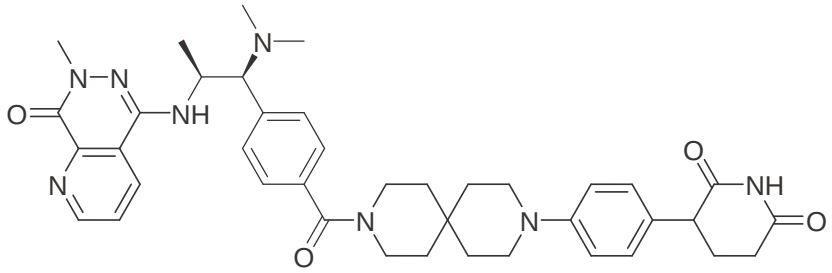
il)amino)propil)-benzoico como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 382.12 $[M+H]^+$.

Paso 5: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona

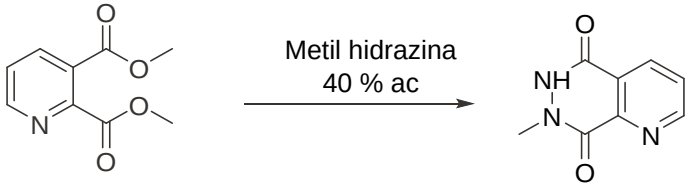


A la solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.05 g, 0.12 mmol, a partir del intermediario general 22) en DMF (1 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.04 mL, 0.52 mmol), seguido de ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoico (0.04 g, 0.10 mmol, del paso 4) a temperatura ambiente. A esto se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (0.04 g, 0.15 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió con agua helada, se filtró el sólido formado y se secó a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (método E) para obtener 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((6-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 9.09 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 6H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 705.63 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 430)

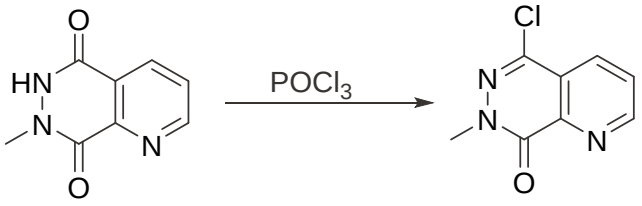


Paso 1: 7-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona



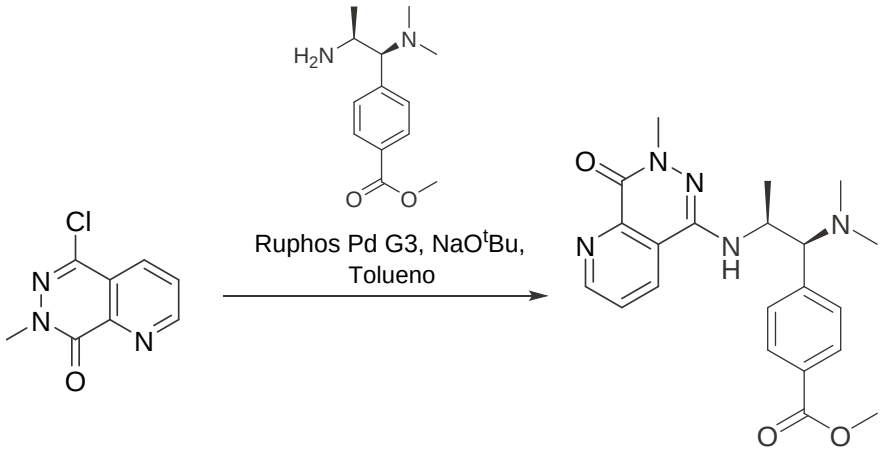
A una solución agitada de dimetilpiridina-2,3-dicarboxilato (10.00 g, 51.23 mmol) en etanol (80 mL) se le añadió metilhidrazina (15 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se destiló el etanol a presión reducida y se extrajo con MeOH al 20 % en DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 20 % en DCM para obtener 7-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona (3.2 g, 35 %) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.60 - 10.95 (m, 1H), 9.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 3.57 (s, 3H).

Paso 2: 5-cloro-7-metilpirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona



Se agitó una solución de 7-metil-6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona (2.5 g, 14 mmol, del paso 1) en oxicloruro de fósforo (V) (50 mL) a 100 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a agua helada, se basificó con solución de $NaHCO_3$ acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 60-70 % en heptano como eluyente, lo que dio como resultado 5-cloro-7-metilpirido[2,3-d]piridazina-8(7H)-ona (0.16 g, 6 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 196.00 $[M+H]^+$.

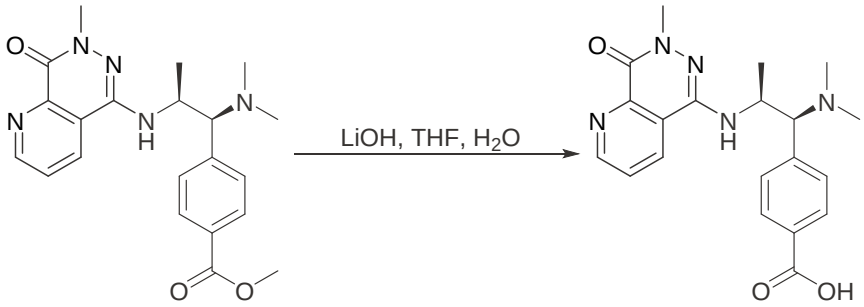
Paso 3: 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-[(1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil]benzoato de metilo (0.15 g, 0.63 mmol, del paso 3 del ejemplo 15) y 5-cloro-7-metilpirido[2,3-d]piridazina-8(7H)-ona (0.15 g, 0.76 mmol, del paso 2) en tolueno (4 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0.12 g, 1.26 mmol) y, a continuación, la

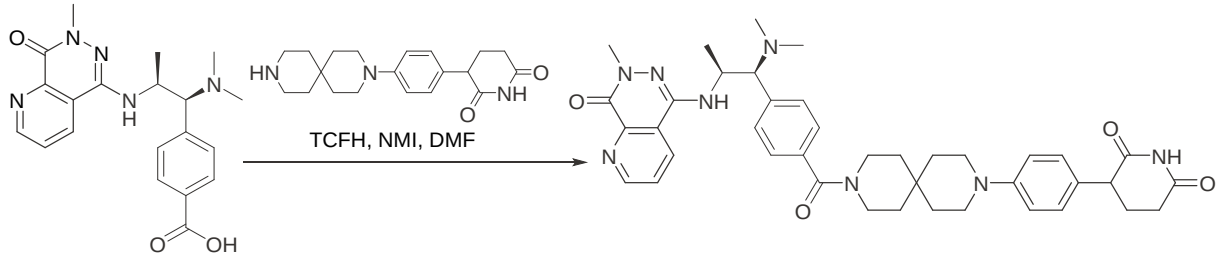
mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. A continuación, se añadió (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (0.05 g, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en un microondas a 110 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo el producto con acetato de etilo al 70-80 % en heptano para obtener 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoato (0.06 g, 21 %) como sólido marrón. LC-MS: m/z 396.17 $[M+H]^+$.

Paso 4: Ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoico



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.05 g, 0.12 mmol, del paso 3) en etanol (3 mL) y agua (0.5 mL) se añadió hidróxido de litio (0.001 g, 0.19 mmol a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se acidificó utilizando HCl 2 N. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con éter dietílico y se secaron al vacío para obtener ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoico (0.04 g, 78 %) como sólido blanquecino. LC-MS: m/z 382.16 $[M+H]^+$.

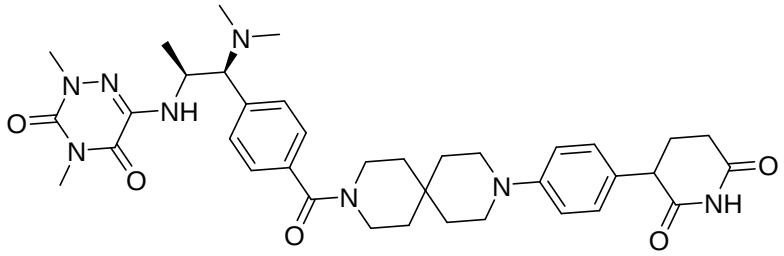
Paso 5: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona



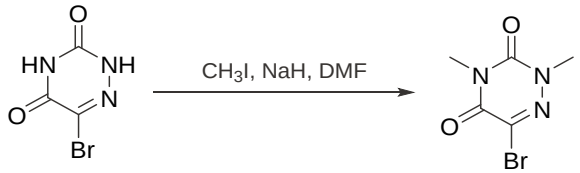
A la solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.04 g, 0.12 mmol, a partir del intermediario general 22) en DMF (1 mL), se añadieron 1-metilimidazol (0.05 mL, 0.6 mmol) y ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoico (0.04 g, 0.10 mmol, del paso 4) y se agitó durante 2 minutos. A continuación, se añadió TCFH (0.04 g, 0.15 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. El

progreso de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se mezcló con agua helada, los sólidos formados se filtraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: X-BRIDGE C18 (250*30 mm)5µ; fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo al 100 %] para proporcionar 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-piperidina-2,6-diona (0.008 g, 11 %) como sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 9.09 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 3H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 3.14 (brs, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 8H), 1.65 - 1.59 (m, 4H), 1.50 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H). Nota: Dos protones se fusionaron con el pico del disolvente. LC-MS: m/z 705.30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20: 6-(((1S,2S)-1-(dimetilamino)-1-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)fenil)propan-2-il)amino)-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (compuesto 431)

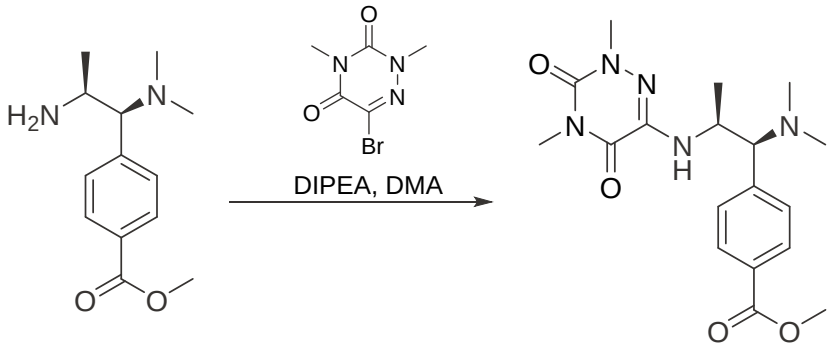


Paso 1: 6-Bromo-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona



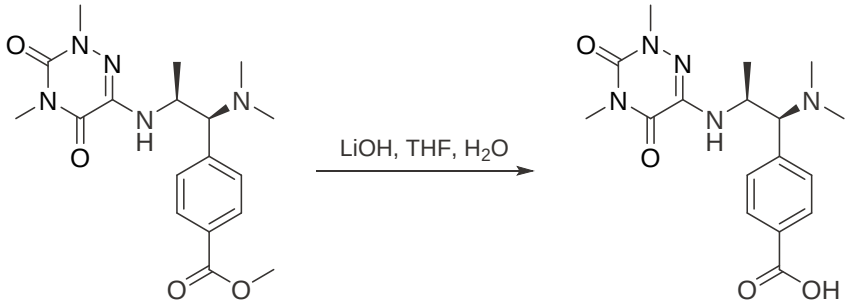
A una solución agitada de 6-bromo-2H-1,2,4-triazina-3,5-diona (2 g, 10.41 mmol) en N, N-dimetilformamida (30 mL, 388 mmol) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 1.04 g, 26.04 mmol) por porción a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. A esto se añadió yodometano (1.63 mL, 26.2 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a 0 ºC hasta temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. La reacción se apagó con metanol y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con EtOAc al 30 % en heptano para obtener 6-bromo-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (1.40 g, 61 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 221.88 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoato de metilo



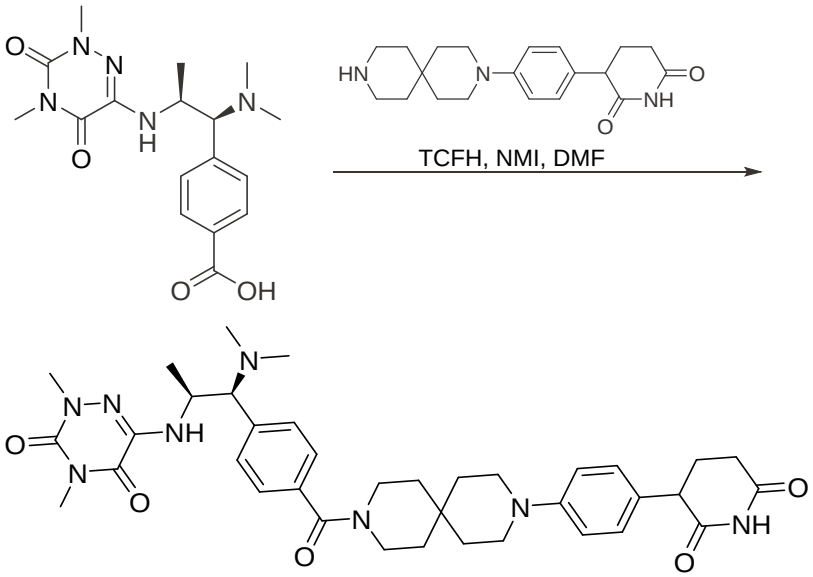
A una solución agitada de 4-((1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil)benzoato de metilo (0. 20 g, 0.84 mmol) y 6-bromo-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5-diona (0.50 g, 2.27 mmol, del paso 1) en N,N-dimetilacetamida (0.3 mL, 3 mmol), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.89 g, 6.8 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 180 °C durante 2 horas en un microondas. El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con EtOAc al 70 % en heptano para obtener 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo -2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoato (0,20 g, 23 %) como un semisólido amarillo. LC-MS: m/z 376.20 $[M+H]^+$.

Paso 3: Ácido 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoico



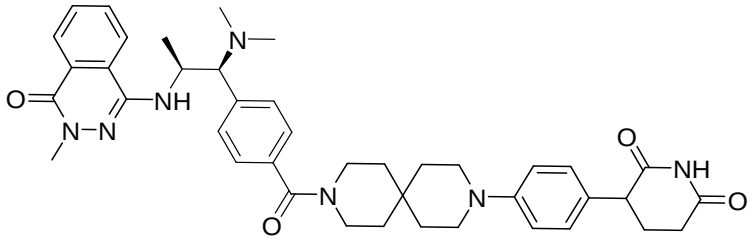
A una solución agitada de 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoato de metilo (0.20 g, 0.53 mmol, del paso 2) en THF (1 mL) y metanol (1 mL) y agua (1 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.03 g, 1.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se acidificó con HCl 1N. Los sólidos se secaron al vacío para obtener ácido 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoico (0.18 g, 96 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 362.37 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-(((1S,2S)-1-(dimetilamino)-1-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)fenil)propan-2-il)amino)-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona

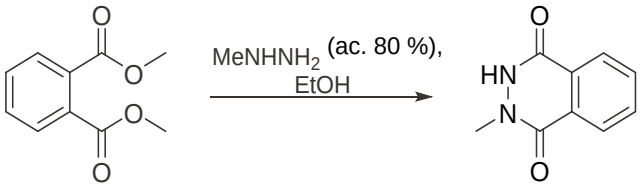


A una solución agitada de ácido 4-((1S,2S)-2-((2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)amino)-1-(dimetilamino)propil)benzoico (0.15 g, 0.41 mmol, del paso 3) en DMF (5 mL) se añadió 1-metilimidazol (0.17 g, 2.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.16 g, 0.47 mmol, del intermediario general 22) a la mezcla de reacción, seguido de TCFH (0.17 g, 0.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-BRIDGE C18 (250*30mm)5u, Fase móvil A: 10mM ABC en H_2O, Fase móvil B: ACN al 100 %) para proporcionar 6-(((1S,2S)-1-(dimetilamino)-1-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)fenil)propan-2-il)amino)-2,4-dimetil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (0.01 g, 6 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.9, 10.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18 – 3.13 (br s, 4H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.62 (br s, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 685.62 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperid-ina-2,6-diona (compuesto 432)

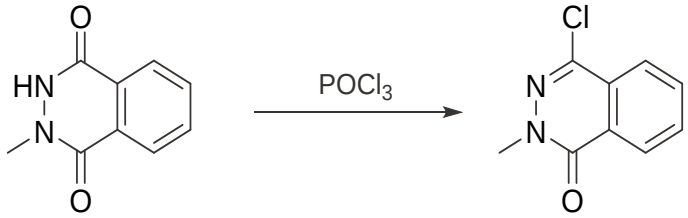


Paso 1: 2-Metil-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona



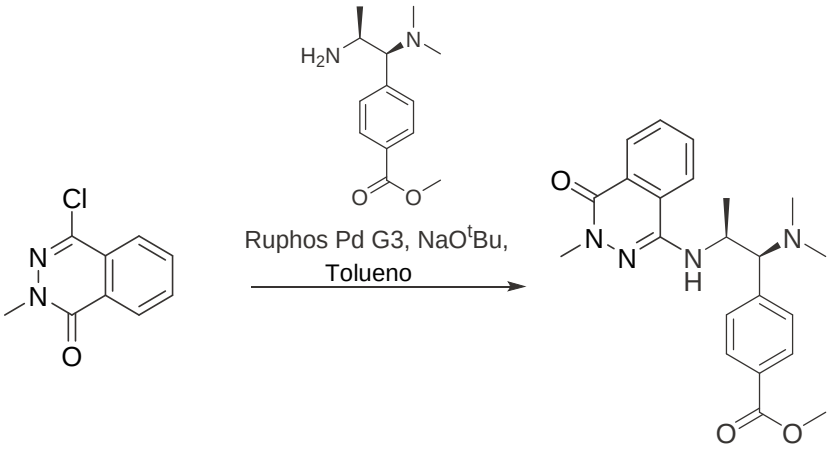
A una solución agitada de ftalato de dimetilo (8 g, 41.19 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió metilhidrazina (12 mL, 223 mmol) (solución acuosa al 80 %) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con heptano para obtener 2-metil-2,3-dihidrofitalazina-1,4-diona (4 g, 55 %) como sólido blanco. LCMS: m/z 177.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-Cloro-2-metilftalazin-1(2H)-ona



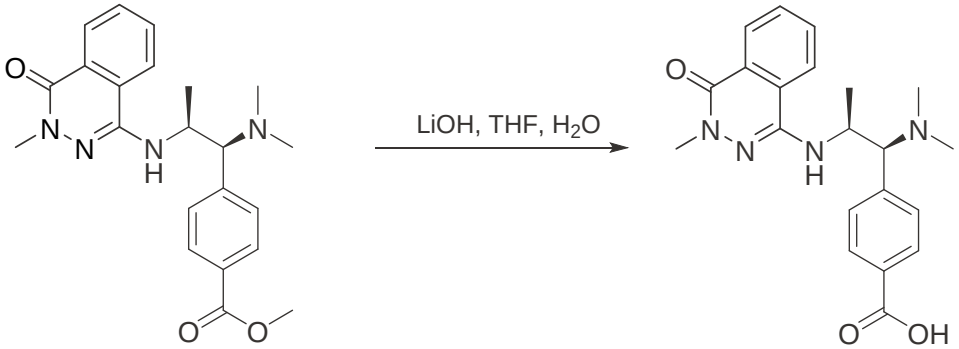
La solución de 2-metil-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (4.00 g, 22.70 mmol, del paso 1) en oxicloruro de fósforo (V) (50 mL, 531.1 mmol) se agitó a 100 °C durante 48 h. El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego ser apaga con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 4 % en heptano, lo que dio como resultado 4-cloro-2-metil-ftalazina-1-ona (1.20 g, 27 %) en forma de sólido naranja. LCMS: m/z 195.19 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)amino)propil)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-2-metil-ftalazina-1-ona (0,25 g, 1,28 mmol, del paso 2) y 4-[(1S,2S)-2-amino-1-(dimetilamino)propil]benzoato de metilo (0.20 g, 0.84 mmol, del paso 3 del ejemplo 15) en tolueno (5 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0.16 g, 1.68 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]-paladio(II) metanosulfonato (0.07 g, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas en un microondas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para obtener el crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con MeOH al 3 % en DCM para obtener 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidrofatalazina-1-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.14 g, 42 %) como un sólido amarillo. LCMS: m/z 395.40 $[M+H]^+$.

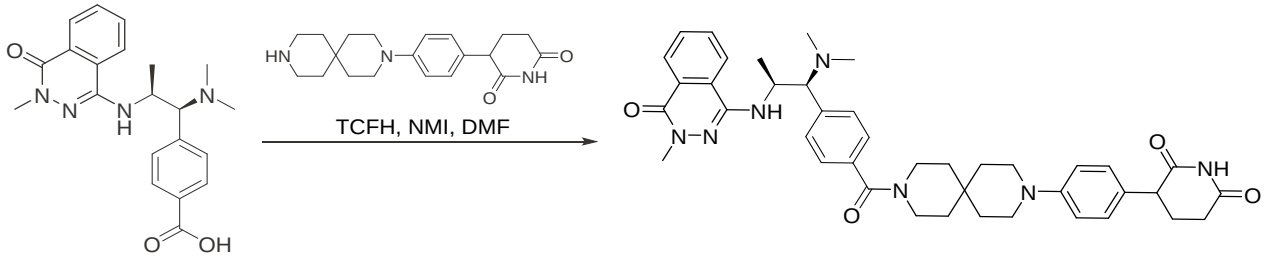
Paso 4: Ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)-amino)propil)benzoico



A una solución agitada de 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)amino)propil)benzoato de metilo (0.28 g, 0.70 mmol, del paso 3) en metanol (3 mL), tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.02 g, 1.08 mmol) y la mezcla de reacción

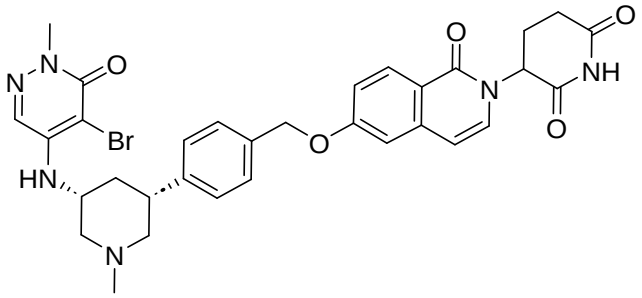
se agitó a 80 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 1N, se concentró aún más a presión reducida y se trituró con éter dietílico y heptano para obtener ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((3-metil-4-oxo-3,4-dihidrofatalazina-1-il)amino)propil)-benzoico (0.18 g, 67 %) como sólido blanco. LCMS: m/z 381.15 $[M+H]^+$.

Paso 5: 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftala-zin-1-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona

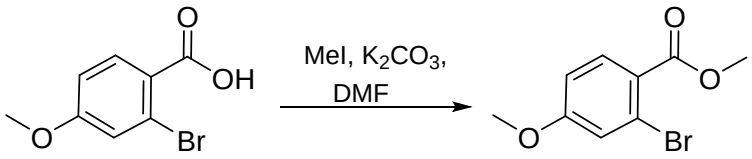


A una solución agitada de 3-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0.10 g, 0.21 mmol, a partir del intermediario general 22) en DMF (3 mL) se añadió 1-metilimidazol (0.09 g, 1.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido 4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2-((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)amino)propil)benzoico (0.10 g, 0.26 mmol, del paso 4), seguido de TCFH (0.09 g, 0.32 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se controló el progreso de la reacción por CCD y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-bridge (250*30 mm),5µ, fase móvil A: ABC 10 mM en agua, fase móvil B: ACN al 100 %) para obtener 3-(4-(9-(4-((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2- ((3-metil-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)amino)propil)benzoil)-3,9-diazaspiro[5.5]-undecan-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0.08 g, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 7H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.14 (br s, 4H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 4H), 1.49 (br s, 4H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: m/z 704.63 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: 3-(6-((4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)oxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 433)

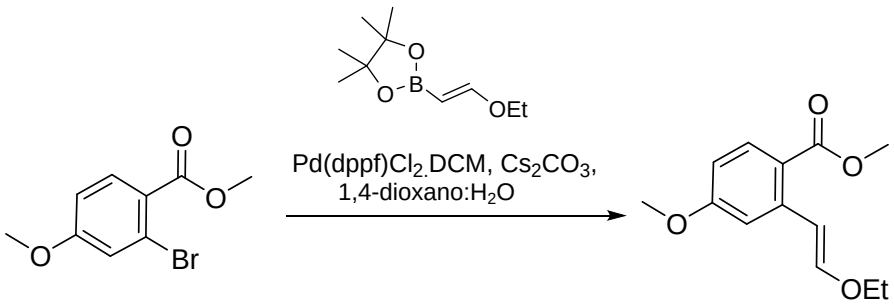


Paso 1: 2-Bromo-4-metoxibenzoato de metilo



A una solución agitada de ácido 2-bromo-4-metoxibenzoico (5,0 g, 22,00 mmol) en DMF (50,0 mL) se le añadió carbonato de potasio (5.97 g, 42.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió yodometano (2.02 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua y con una solución salina, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (5.10 g, 96 %) en forma semisólida. El crudo se utilizó tal cual en el siguiente paso, sin purificación adicional. LC-MS: m/z 244.90 $[M+H]^+$.

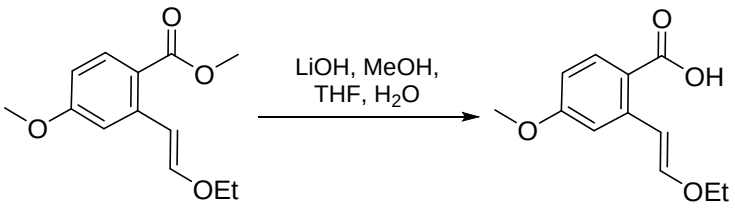
Paso 2: (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoato de metilo



A una solución agitada de 2-bromometil-4-metoxibenzoato de metilo (5.0 g, 20.00 mmol, del paso 1) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (5 mL) se añadieron carbonato de cesio (22.6 g, 68.7 mmol) y (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4.60 g, 23.00 mmol), respectivamente, y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió complejo de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (1,90 g, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con agua y con una solución salina, respectivamente, se secó sobre sulfato de sodio

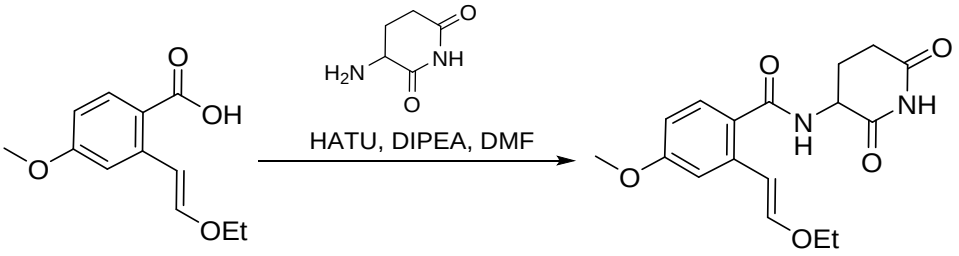
anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoato de metilo (5.0 g en crudo) como un semisólido marrón que se utilizó tal como en el siguiente paso. LC-MS: m/z 237.10 $[M+H]^+$.

Paso 3: Ácido (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoico



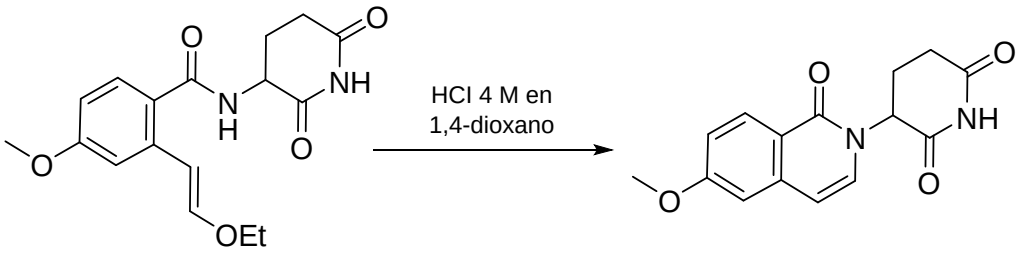
A una solución agitada de (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoato de metilo (5 g, 21 mmol, del paso 2) en THF (15 mL), metanol (5 mL) y agua (5.0 mL) se añadió hidróxido de litio (3 g, 130 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se diluyó con agua, se lavó con éter dietílico y luego se acidificó con una solución de HCl 2N. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con heptano para obtener ácido (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoico (2.5 g, 53 %) en forma de sólido marrón pálido. LC-MS: m/z 222.96 $[M+H]^+$.

Paso 4: (E)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzamida



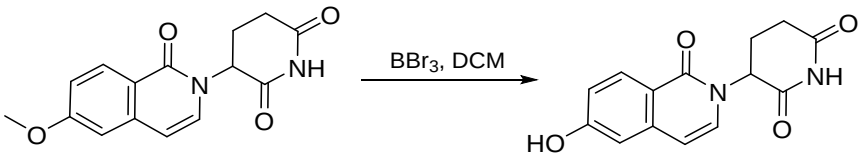
A una solución agitada de ácido (E)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzoico (1.0 g, 4.50 mmol, del paso 3) en DMF (10.00 mL), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2.5 mL) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (0.89 g, 6.94 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió HATU (2.56 g, 6.67 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y, a continuación, con una solución salina. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se trituró con acetato de etilo al 80 % en heptano para obtener (E)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzamida (1.3 g, 87 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 333.10 $[M+H]^+$.

Paso 5: 3-(6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona



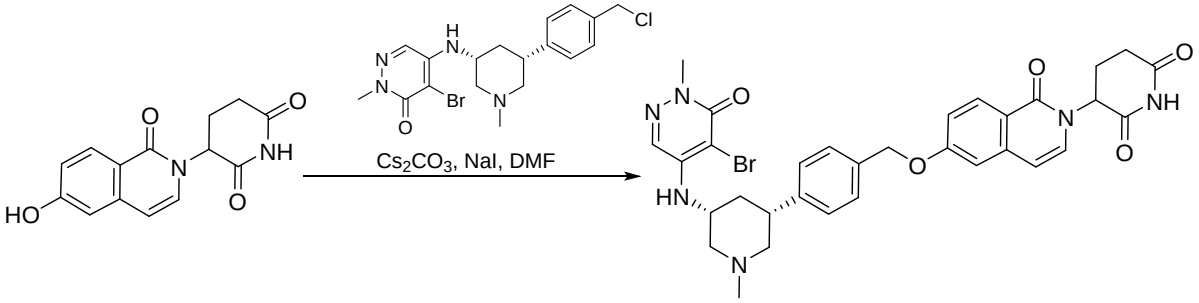
A una solución agitada de €-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-(2-etoxivinil)-4-metoxibenzamida (3.0 g, 9.03 mmol, del paso 4) en 1,4-dioxano (30 mL), se añadió HCl 4 M en dioxano (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se alcalinizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución salina. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se trituró con acetato de etilo al 50 % en heptano para obtener 3-(6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.80 g, 31 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 287.00 $[M+H]^+$.

Paso 6: 3-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona



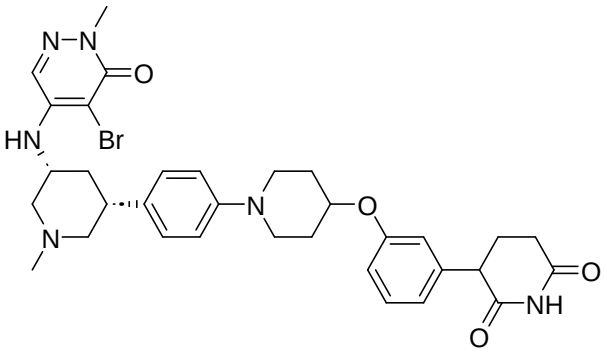
A una solución agitada de 3-(6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.30 g, 1.04 mmol, paso 5) en DCM (10.0 mL) se le añadió tribromuro de boro, 1 M en DCM (3.5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400) utilizando MeOH al 10 % en DCM como eluyente, lo que dio como resultado 3-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.11 g, 39 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 272.90 $[M+H]^+$.

Paso 7: 3-(6-((4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)oxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona

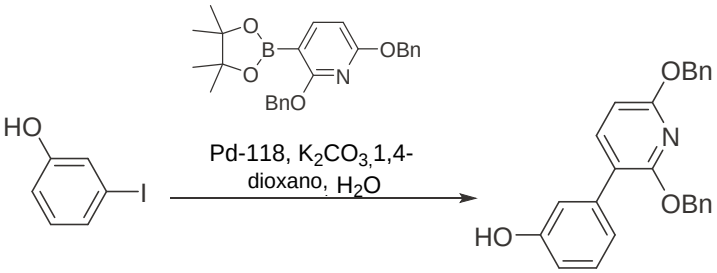


A una solución agitada de 3-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.10 g, 0.36 mmol, del paso 6) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de cesio (0.36 g, 1.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 3-(6-((4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)oxi)-1-oxoisoquinolin-2 (1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.18 g, 0.43 mmol, a partir del intermediario general 26-28) y yoduro de sodio (0.01 g, 0.03 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS.. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite y se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que primero se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente de DCM con MeOH al 5-10 %, y el sólido parcialmente puro obtenido se purificó aún más mediante HPLC preparativa [Columna: XTIMATE C18 (250*21.2 mm)5u; fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, fase móvil B: 100 % acetonitrilo] para obtener 3-(6-((4-((3R,5R)-5- ((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)oxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)piperidina-2,6-diona (0.004 g, 2.3 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.02 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 – 5.32 (br s, 1 H), 5.21 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 4H), 1.72 (q, J = 12.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z 659.38 $[M-H]^-$.

Ejemplo 23: 3-(3-((1-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 434)

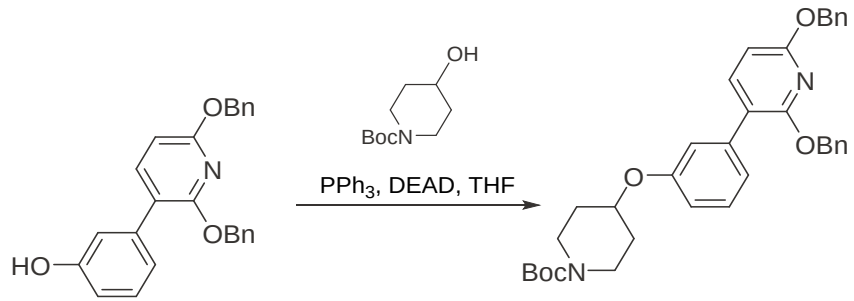


Paso 1: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenol



A una solución agitada de 3-yodofenol (4 g, 18.18 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (7.58 g, 18.20 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL), se añadió carbonato de potasio (7.52 g, 53.90 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $PdCl_2$(dtbpf) (1.17 g, 1.76 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 80 % en heptano como eluyente, lo que dio como resultado 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenol (4 g, 57 %) como un semisólido pegajoso. LC-MS: m/z 384.20 $[M+H]^+$.

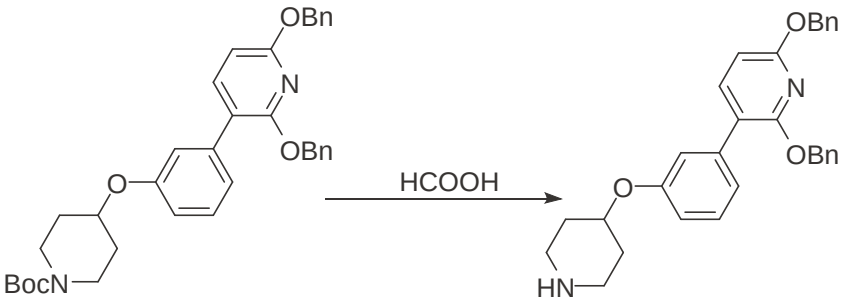
Paso 2: 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenol (3 g, 7,82 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL), se añadió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.47 g, 7.30 mmol, del paso 1) y la mezcla

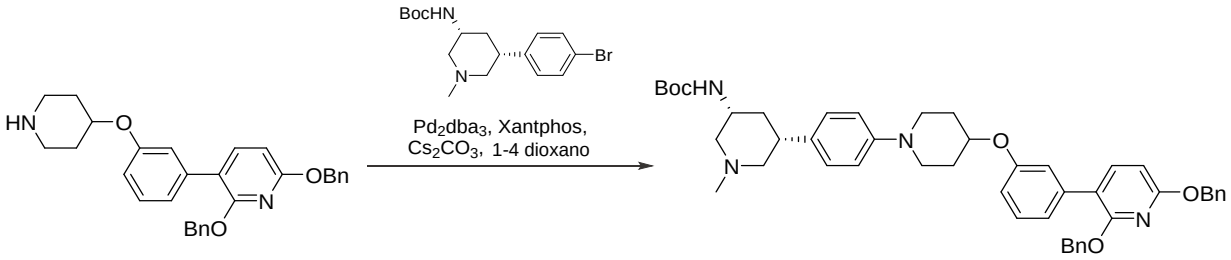
de reacción se enfrió a 0 ºC. A continuación, se añadieron a la mezcla de reacción trifenilfosfina (2.4 g, 9.0 mmol) y, a continuación, azodicarboxilato de dietilo (1.65 mL, 8.79 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400), donde el producto se eluyó con acetato de etilo/heptano al 30 % para obtener 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.789 g, 40 %) como un semisólido blanco. LC-MS: m/z 567.00 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)piridina



Se agitó una mezcla de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.79 g, 3.16 mmol, del paso 2) y ácido fórmico (5 mL) a 0 °C durante 5 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 3 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)piridina (1.450 g, 98 %, sal de formiato) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 467.74 $[M+H]^+$.

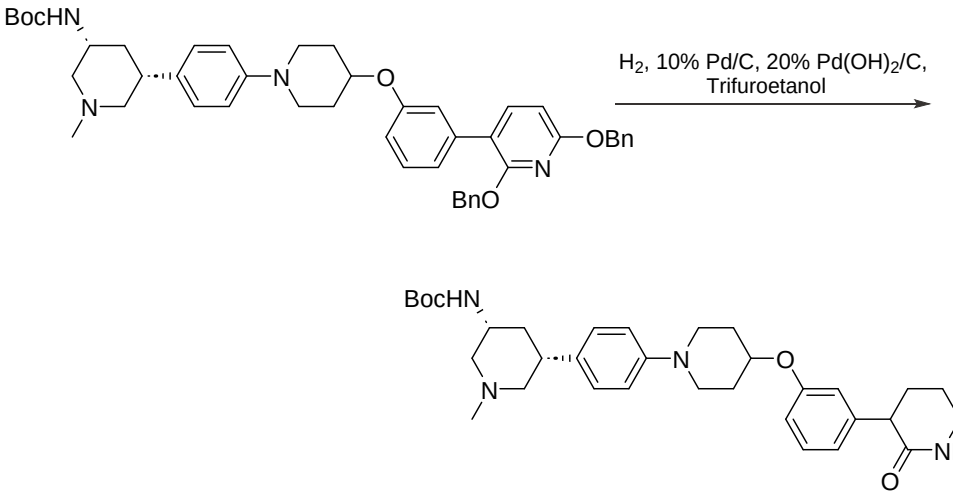
Paso 4: ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



A la solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.35 g, 0.96 mmol, del paso 6 del ejemplo 25) y 2,6-dibenciloxi-3-[3-(4-piperidiloxi)fenil]piridina (0. 45 g, 0.96 mmol, sal de formiato, del paso 3) en 1,4-dioxano (10 mL), se añadió carbonato de cesio (0.94 g, 2.89 mmol) y se purgó con gas argón durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.11 g, 0.19 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.09 g, 0.09 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y se purgó de nuevo con gas argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró y

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó en EtOAc al 20 % en heptano para obtener ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.45 g, 51 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 755.30 $[M+H]^+$.

Paso 5: ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



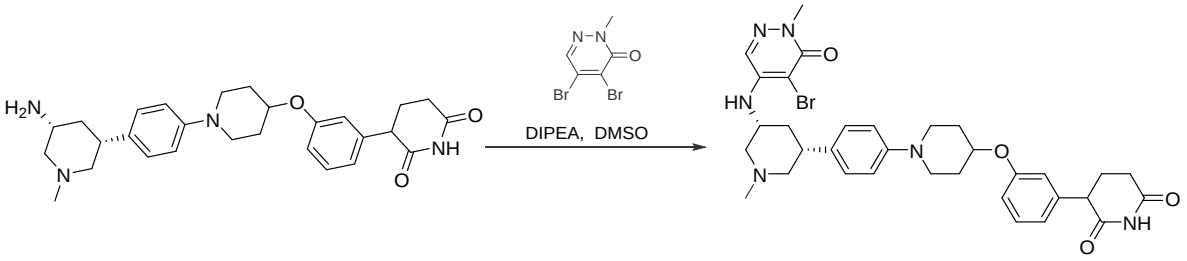
A una solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.40 g, 0.43 mmol, del paso 4) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 mL) se añadieron paladio sobre carbono al 10 % (0.10 g) e hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (0.10 g), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (100 psi (70.3 kg/cm^2)) a temperatura ambiente durante 16 h en una bomba de acero. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para obtener ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metil-piperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.19 g, 70 %) como un semisólido marrón. LC-MS: m/z 577.40 $[M+H]^+$.

Paso 6: 3-(3-((1-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)-fenil)piperidina-2,6-diona



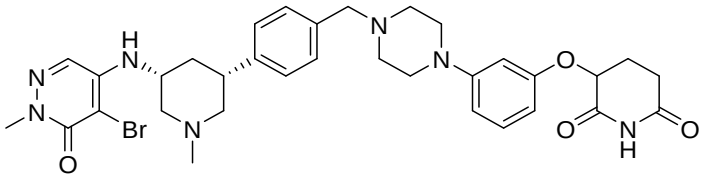
A una solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.19 g, 0.30 mmol, del paso 5) en DCM (20 mL) se añadió TFA (1 mL) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completada la reacción (monitoreada por CCD), la mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter para obtener 3-(3-((1-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-piperidina-2,6-diona (0.18 g, 98 %, sal de TFA) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 477.40 $[M+H]^+$.

Paso 7: 3-(3-((1-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)piperidina-2,6-diona

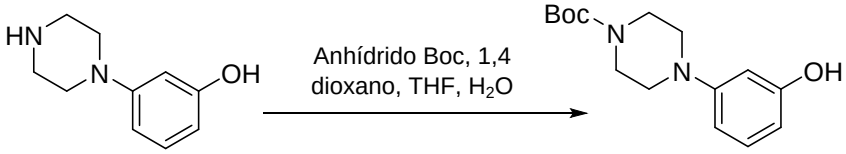


A la solución agitada de 3-[3-[[1-[4-[(3~{R})-5-amino-1-metil-3-piperidil]fenil]-4-piperidil]oxi]fenil]piperidina-2,6-diona (0.18 g, 0.37 mmol, del paso 6) y 4,5-dibromo-2-metilpiridazin-3-ona (0.12 g, 0.45 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0.15 g, 1.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: Synergy C18(150*20mm)5µm, fase móvil A: FA al 0.1% en agua, fase móvil B: 100 % puede proporcionar 3-(3-((1-(4-((3R,5R)-5- ((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)piperidina-2,6-diona (0.005 g, 2 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 4H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H). Nota: Compuesto presente como sal de ácido fórmico. Un protón alifático está fusionado con el pico del disolvente. LC-MS: m/z 663.20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24: 3-(3-(4-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)fenoxi)piperidina-2,6-diona (compuesto 435)



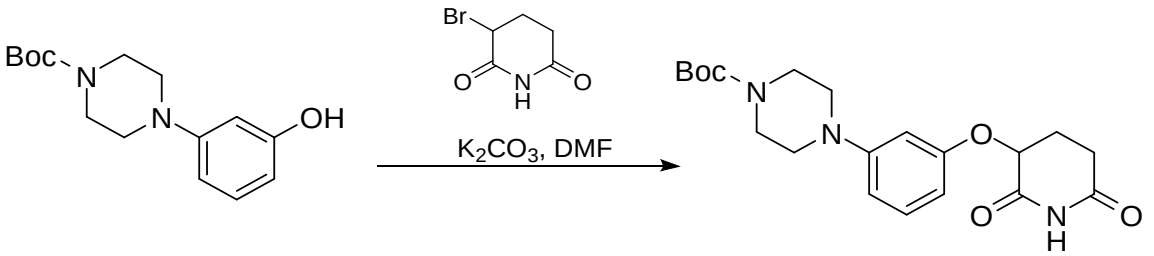
Paso 1: 4-(3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 3-(piperazin-1-il)fenol (2 g, 11.22 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (30 mL), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de la adición de THF (30 mL) y bicarbonato de sodio (2 g, 23.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

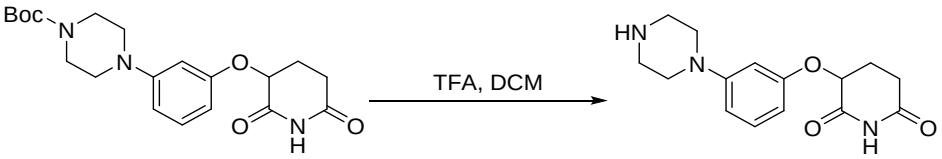
combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.2 g, 70 %) como sólido blanco. LCMS: m/z 279.10 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



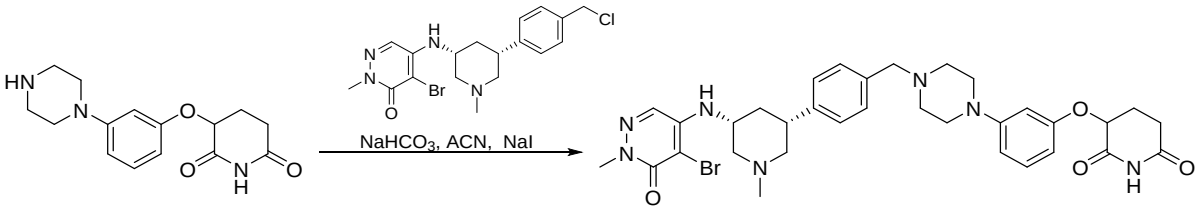
A una solución agitada de 4-(3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 4.3 mmol, del paso 1) en THF (40 mL), se le añadió hidruro de sodio (60 % en peso en aceite, 0.75 g, 19 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 1 h. A continuación, se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (1.8 g, 9.4 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 60 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. La mezcla de reacción se diuyó con solución de $NaHCO_3$ acuoso y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en heptano para obtener 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 41 %) como sólido blanco. LCMS: m/z 390.32 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-(3(-piperazin-1-il)fenoxi)piperidina-2,6-diona



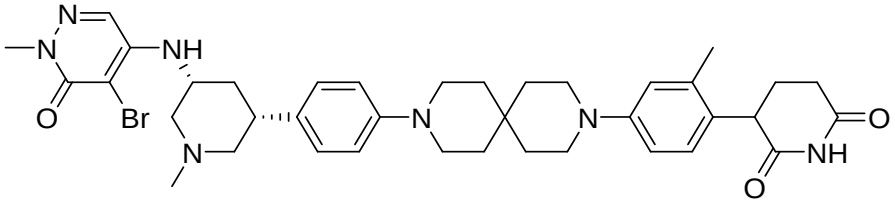
A una solución agitada de 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.60 g, 1.54 mmol, del paso 2) en DCM (5 mL), se añadió TFA (1 mL, 13.33 mmol) se agitó a 0 °C durante 5 minutos, seguido de 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se trituró con éter dietílico y heptano, respectivamente, para obtener (0.4 g, 89.73 %, sal TFA) en forma de sólido blanco. LCMS: m/z 290.27 $[M+H]^+$.

Paso 4: 3-(3-(4-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)fenoxi)piperidina-2,6-diona

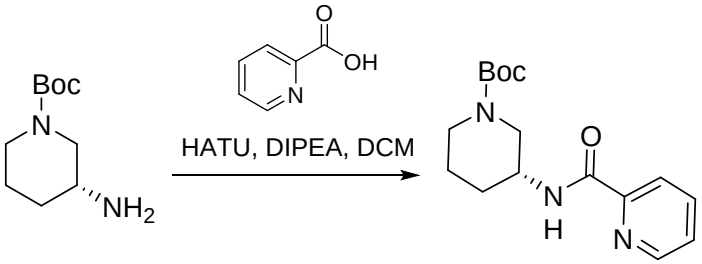


A una solución agitada de 3-(3-piperazin-1-ilfenoxi)piperidina-2,6-diona (0.20 g, 0.69 mmol de sal TFA, del paso 3) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió bicarbonato de sodio (0.16 g, 1.90 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron tamices moleculares de 4 Å y 4-bromo-5-[[(3~{R},5~{R})-5-[4-(clorometil)fenil]-1-metil-3-piperidil]amino]-2-metil-piridazina-3-ona (220 mg, 0.5167 mmol, intermediario general 26-28) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró para obtener el compuesto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: X-BRIDGE C18 (250*30 mm)5µ; fase móvil A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo al 100 %] para obtener 3-(3-(4-(4-((3R,5R)-5- ((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)fenoxi)piperidina-2,6-diona (0.04 g, 13 %) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.08 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 2H), 6.45 - 6.42 (m, 1H), 5.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.11 (brs, 4H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.83 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.71 (q, J = 12.0 Hz, 1H). LCMS: m/z 678.0, 680.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metilfenil)piperidina-2,6-diona (compuesto 436)

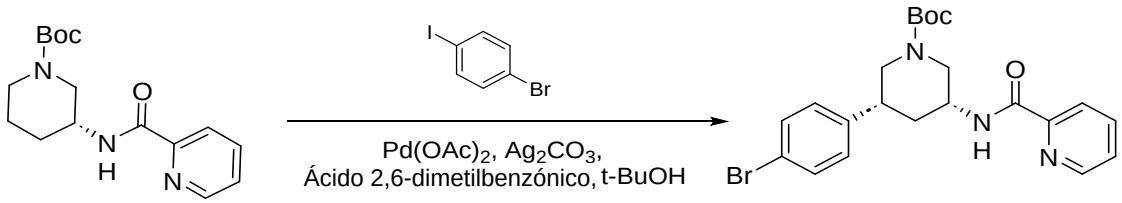


Paso 1: (R)-3-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



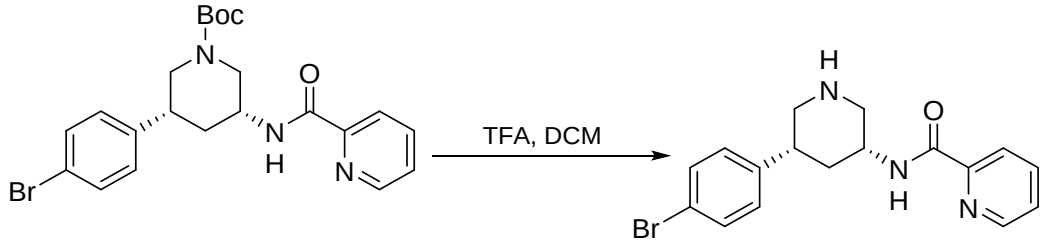
A una solución agitada de (R)-3-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (73.8 g, 600 mmol) en DCM (1 L) se le añadió N,N-diisopropilamina (130.9 mL, 750 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta se le añadió (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100.0 g, 500 mmol), seguido de HATU (228.0 g, 600 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD y LCMS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y luego se filtró para obtener un precipitado, que a continuación se trituró con heptano para obtener (R)-3-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.12 g, 79 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 306.00 $[M+H]^+$.

Paso 2: (3R,5R)-3-(4-bromofenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



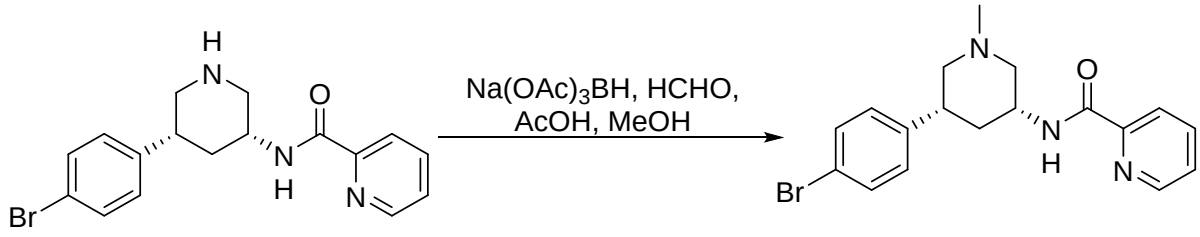
A una solución agitada de (R)-3-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.00 g, 16.37 mmol, del paso 1) y 1-bromo-4-yodo-benceno (27.79 g, 98.23 mmol) en terc-butanol (50.00 mL), se añadieron ácido 2,6-dimetilbenzoico (0.63 g, 4.093 mmol) y carbonato de plata (4.56 g, 16.37 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió acetato de paladio (II) (0.38 g, 1.64 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 120 °C durante 45 horas. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se agitó a 50 ºC durante 30 minutos en heptano y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexano para obtener (3R,5R)-3-(4-bromofenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.50 g, 86 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 461.90 $[M+H]^+$.

Paso 3: N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)piperidin-3-il)picolinamida



A una solución agitada de (3R,5R)-3-(4-bromofenil)-5-(picolinamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.0 g, 8.68 mmol, del paso 2) en DCM (10 mL) se añadió TFA (3.0 mL, 38.60 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida y luego se trituró con metanol al 10 % en DCM y éter dietílico para obtener N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)piperidin-3-il)picolinamida (2.50 g, 80 %, sal TFA) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 361.90 $[M+H]^+$.

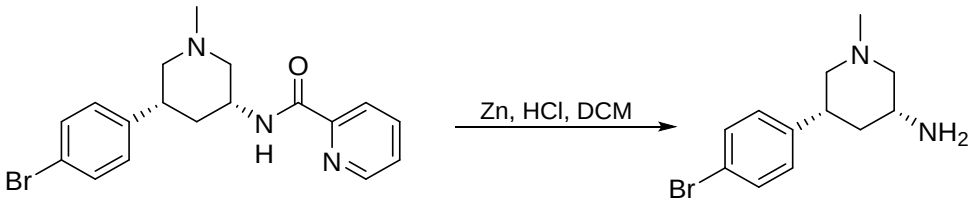
Paso 4: N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)picolinamida



A una solución agitada de N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)piperidin-3-il)picolinamida (5.0 g, 13.88

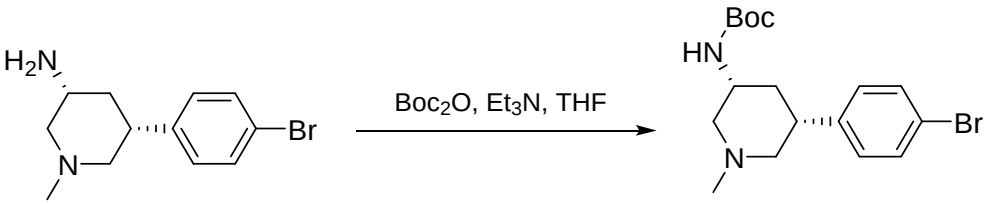
mmol, del paso 3) en metanol (100 mL) se añadió ácido acético (2 mL) a 0 ºC, seguido de formaldehído (37 % en solución acuosa, 20.28 g, 249.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9. 0 g, 41.19 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con MeOH al 5 % en DCM para obtener N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)picolinamida (4.00 g, 77 %) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z 374.09 $[M+H]^+$.

Paso 5: (3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-amina



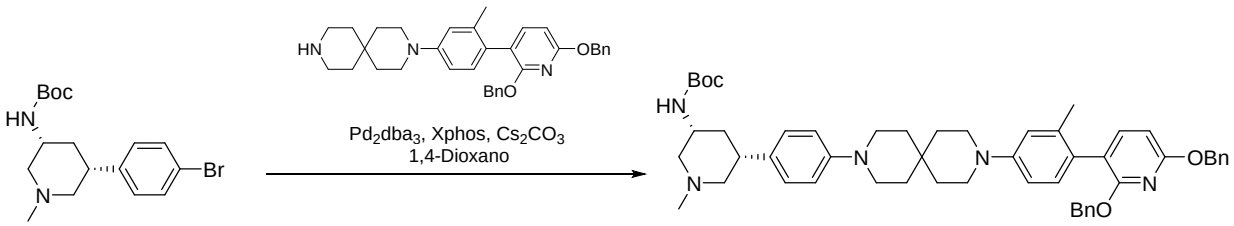
A una solución agitada de N-((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)picolinamida (4.0 g, 10.69 mmol, del paso 4) en agua (150 mL) se añadieron HCl concentrado (18 mL) y zinc (10.6 g, 160 mmol), seguido de DCM (150 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 5 M acuosa y se filtró con papel de filtro y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-amina (1.80 g, 63 %) como un líquido amarillo. LC-MS: m/z 268.90 $[M+H]^+$.

Paso 6: ((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



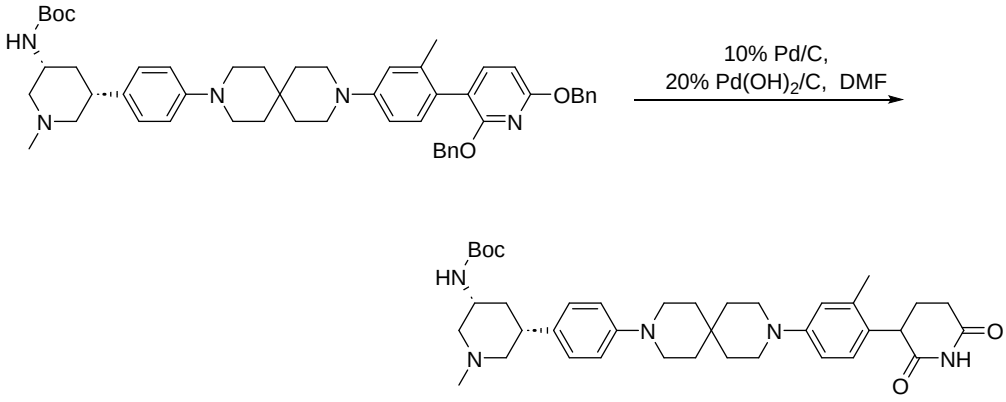
A una solución agitada de (3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-amina (1.70 g, 6.30 mmol, del paso 5) en DCM (15 mL) se añadieron trietilamina (2.71 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo-634 (1.70 g, 7.70 mmol) a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con MeOH al 5 % en DCM para obtener ((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (1.60 g, 69 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 368.90 $[M+H]^+$.

Paso 7: ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-bromofenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.20 g, 0.54 mmol, del paso 6) y 3-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano (0.34 g, 0.65 mmol, del intermediario general 22) en 1,4-dioxano (10 mL), se añadió carbonato de cesio (0.53 g, 1.63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0.026 g, 0.02 mmol) y X-phos (0.025 g, 0.05 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.07 g, 16 %) como un sólido blanquecino, que se utilizó tal cual para la siguiente reacción. LC-MS: m/z 412.0 $[M/2+H]^+$.

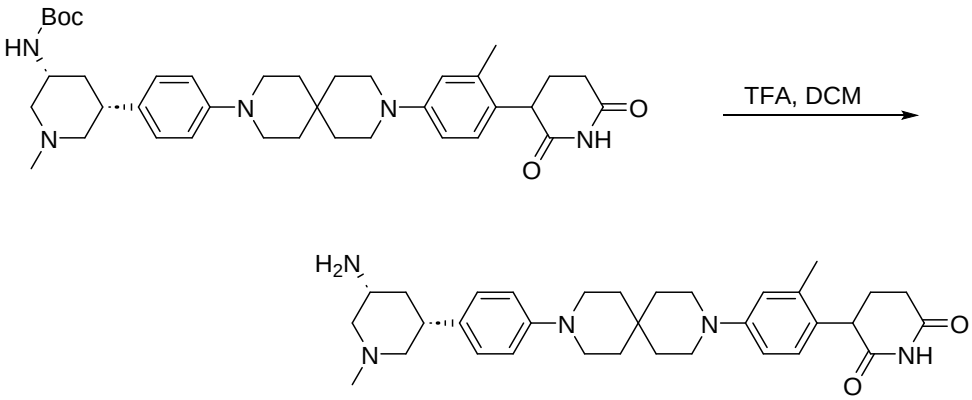
Paso 8: ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaespiro[5.5]-635-ndecano-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



A una mezcla agitada de ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-bis (benciloxi)-236-ndecano-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaspiro[5.5]-236-ndecano-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.13 g, 0.15 mmol, del paso 7) en DMF (4 mL) se añadieron Pd/C al 10 % (0.05 g) e hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (0.05 g), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 psi (70.3 kg/cm^2)) a temperatura ambiente durante 12 h en un autoclave. El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS y CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho

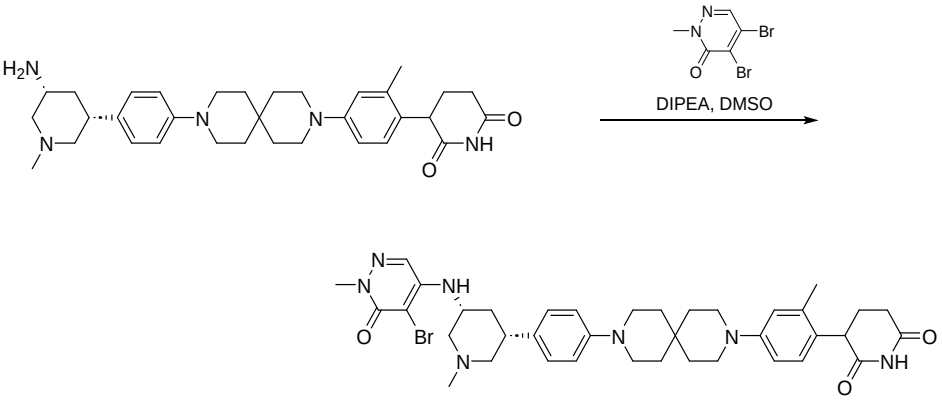
de celite y entonces el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 10 % en DCM como eluyente para obtener ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.090 g, 88 %) como sólido blanco. LC-MS: m/z 644.20 $[M+H]^+$.

Paso 9: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-il)-2-metilfenil)piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de ((3R,5R)-5-(4-(9-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metilfenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)fenil)-1-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.09 g, 0.13 mmol, del paso 8) en DCM (5 mL), se añadió TFA (1 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se trituró con metanol y éter dietílico, respectivamente, para obtener 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-2-metilfenil)piperidina-2,6-diona (0.07 g, 99 %, sal de TFA). LC-MS: m/z 544.20 $[M+H]^+$.

Paso 10: 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metilfenil)piperidina-2,6-diona



A una mezcla agitada de 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-amino-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-metilfenil)piperidina-2,6-diona (0.07 g, 0.10 mmol, del paso 9) en DMSO (4 mL) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.06 mL, 0.32 mmol) y 4,5-dibromo-2-metil-piridazin-3-ona (0.03 g, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 2 h en un microondas. El progreso de la

reacción se monitoreó por LCMS y CCD. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, donde el producto se eluyó con MeOH al 7 % en DCM para obtener 3-(4-(9-(4-((3R,5R)-5-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-1-metilpiperidin-3-il)fenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-2-metil-fenil)piperidina-2,6-diona (0.08 g, 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.16 – 3.09 (m, 8H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 6H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 9H). LC-MS: m/z 730.30 $[M+H]^+$.

A continuación se presentan algunos datos sobre determinados compuestos a modo de ejemplo.

Ejemplo	Procedimiento General	LCMS	^{1}H NMR
26	6	*m/z* 630.20 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.26 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.68 - 6.49 (m, 3H), 6.15 - 6.03 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (m, *J* = 4.9, 10.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.82 (m, *J* = 2.6, 4.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.67 (m, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (m, *J* = 8.0 Hz, 1H)
27	6	*m/z* 690.0 y 692.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.83 - 5.77 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.46 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
28	6	*m/z* 646.10 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.77 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.83 - 5.77 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.46 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.92

			- 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)
29	8	*m/z* 733.58 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.59 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.58 (br s, 5H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 7H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 5H), 1.74 - 1.38 (m, 9H). Un protón alifático fusionado con el pico del disolvente.
30	8	*m/z* 777.51 y 779.52 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 5H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 7H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 5H), 1.72 - 1.45 (m, 9H)
31	9	*m/z* 796.0 y 798.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.50 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 5H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.48 (m, 9H)
32	9	*m/z* 796.0 y 798.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.48 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, *J* = 2.3, 9.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 5H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.42 (m, 9H)
33	9	*m/z* 752.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.50 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 5H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.48 (m, 9H)
34	5	*m/z* 726.0 y	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 -

		728.0 $[M+H]^+$	7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.02 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.11 - 2.83 (m, 5H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.80 - 1.64 (m, 3H)
35	5	*m/z* 662.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.97 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 5.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.91 - 2.79 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 1H)
36	5	*m/z* 682.27 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.02 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.11 - 2.83 (m, 5H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.80 - 1.64 (m, 3H)
37	6	*m/z* 713.10 y 715.10 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 5H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.01 - 2.76 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 - 1.85 (m, 5H), 1.77 - 1.62 (m, 1H)
38	6	*m/z* 667.0 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 5H), 6.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.01 - 2.76 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 - 1.85 (m, 5H), 1.77 - 1.62 (m, 1H)
39	6	*m/z* 713.0 y 715.0 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 1H),

			2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 4H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.71 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H) [1H mezclado en el disolvente]
40	6	*m/z* 669.20 $[M+H]^+$.	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.38 (br s, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 6H), 2.33 - 2.20 (m, 5H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.69 (q, J = 12.1 Hz, 1H)
41	4	*m/z* 727.0 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 4H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.80 - 1.69 (m, 1H).
42	6	*m/z* 713.52 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.01 -3.92 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.58 -2.52 (m, 3H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H). Nota: Siete protones alifáticos fusionados con el pico del disolvente.
43	10	*m/z* 697.43 y 699.40 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 - 10.80 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 8H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 5H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 5H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 1.81 - 1.66 (m, 2H)
44	10	*m/z* 631.51 $[M-H]^-$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.66

			- 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 5H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H)
45	10	*m/z* 748.00 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.97 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 1H)
46	10	*m/z* 704.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.97 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 5H), 2.15-1.86 (m, 5H), 1.77 - 1.67 (m, 1H)
47	10	*m/z* 653.42 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 6H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 5H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 5H), 2.09 - 1.85 (m, 6H), 1.82 - 1.62 (m, 2H)
48	11	*m/z* 766.22 y 768.23 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.12 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 5.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 5H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 5H), 2.11 - 1.83 (m, 6H), 1.72 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H).
49	11	*m/z* 722.26 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.12 (brs, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 7.27 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 6H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 5H), 2.28 - 2.17 (m, 6H), 2.11 - 1.80 (m, 7H), 1.78 - 1.64 (m, 1H)
50	12	*m/z*	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.31

		633.70 $[M+H]^+$	- 7.14 (m, 5H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (brs, 4H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.68 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H)
51	12	*m/z* 677.50 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.68 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H)
52	9	*m/z* 759.51 y 761.45 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.51 (m, 6H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.72 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.41 (m, 4H)
53	9	*m/z* 715.10 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.51 (m, 6H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.72 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.41 (m, 4H)
54	9	*m/z* 763.10 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83- 6.74 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.00- 3.92 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 6H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.72 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.59 (br s, 4H), 1.54 - 1.43 (m, 4H)
55	9	*m/z* 719.53 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83- 6.74 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00- 3.92 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 6H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz,

			2H), 2.25 (s, 3H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.72 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.59 (br s, 4H), 1.54 - 1.43 (m, 4H). Nota: Tres protones fusionados con el pico del disolvente.
56	13	*m/z* 729.59 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (s, 2H), 6.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 4H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.37 (m, 4H) (Nota: Dos protones fusionados con el pico del disolvente)
57	14	*m/z* 731.00 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 8H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 8H)
58	14	*m/z* b687.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 8H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 9H). Nota: Dos protones fusionados con el pico del disolvente.
59	7	*m/z* 788.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 5.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 5H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.62 (br s, 4H), 1.57 - 1.41 (m, 4H)
60	7	*m/z* 744.10 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.01, 2.88 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.63 Hz, 4H), 6.10 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.15

			(m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 4H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (br s, 4H), 1.56 - 1.44 (m, 4H)
61	7	*m/z* 805.57 y 807.59 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.19 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.07 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 6H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 6H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.4 (m, 9H). Nota: Un protón fusionado con el pico del disolvente.
62	7	*m/z* 761.20 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.82 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.19 Hz, 1H). 7.87 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 9.07 Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 6H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10- 1.95 (m, 6H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 9H) Nota: Un protón fusionado con el pico del disolvente.
63	15	*m/z* 1042.20, 1044.20 [M+H]+	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (s, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 6H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.29 - 3.24 (m, 4H), 3.07 - 2.81 (m, 7H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.45 - 2.41 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 5H), 1.83 - 1.62 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
64	15	*m/z* 1042.10 y 1044.10 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.95 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 3H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 1.85 (m, 8H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). Nota: Cinco protones alifáticos fusionados con el pico del disolvente.
65	15	*m/z* 1027.15 y	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.32 (s, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.53 -

		1029.10 $[M+H]^+$	4.33 (m, 5H), 4.22 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 6H), 3.04 - 2.81 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 1.88 (m, 8H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 3H), 1.45 – 1.30 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
66	15	*m/z* 958.10 y 960.10 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 5.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 6H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 7H), 1.76 - 1.52 (m, 3H), 1.16-1.02 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
67	15	*m/z* 1012.20 y 1014.20 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.32 (s, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.34 (brs, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 7H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 6H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
68	15	*m/z* 1027.00 y 1029.20 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.93 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 5H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 1.72 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.60 - 1.27 (m, 9H), 0.94 (s, 9H)
69	15	*m/z* 1041.20 y 1043.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 4H), 5.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 6H), 1.84 - 1.63 (m, 7H), 1.59-1.46

			(m, 3H), 1.08 - 0.90 (m, 11H)
70	15	*m/z* 958.90 y 960.90 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.33 (s, 4H), 5.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.38-3.34 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 5H), 1.72 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). Nota: Cuatro protones alifáticos fusionados con el pico del disolvente.
71	15	*m/z* 1154.30 y 1156.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 3H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 6H), 3.57 - 3.50 (m, 12H), 3.48 - 3.45 (m, 8H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.88 (m, 5H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 0.95 - 0.92 (m, 9H). Compuesto presente como sal de formiato.
72	15	*m/z* 960.00 y 962.00 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.4, 16.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 2.9, 10.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 4H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 5H), 1.72 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.31-122 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
73	15	*m/z* 1066.10 y 1068.10 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 5H), 3.56 - 3.49 (m, 12 H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 2.7, 10.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24

			(s, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 5H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 9H)
74	15	*m/z* 1022.00 y 1024.10 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.97 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.14 ((d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 3H), 3.70 - 3.48 (m, 15H), 3.42 - 3.39 (m, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
75	15	*m/z* 988.30 y 990.30 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.21 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 4H), 1.26 (brs, 8H), 0.93 (s, 9H)
76	15	*m/z* 946.66 y 948.67 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (brs, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.4, 15.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 5H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 2.6, 10.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.02 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 4H), 1.27 (td, *J* = 7.5, 14.7 Hz, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 9H)
77	15	*m/z* 930.0 y 932.20 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 6H), 5.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 2H), 4.35 – 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.4, 15.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 4H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.72 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.56-1.44 (m,

			4H), 0.93 (s, 9H)
78	15	*m/z* 978.00 y 980.00 $[M+H]^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.96 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 10H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).

Ejemplo B1. Ensayo biológico de la degradación de KAT2

Cultivo celular

Se utilizaron células MOLM-13 o células NCI-H1048 para el análisis Western Blot de la degradación de KAT2A. La degradación de KAT2B se puede medir de manera similar con células NCI-H1048.

Las células MOLM-13 se mantuvieron a 37 °C en 5 % de CO_2 y 90 % de humedad en RPMI 1640 suplementado con 20 % de suero bovino fetal (FBS) y 1x penicilina/estreptomicina. Las células se sembraron en medio completo a razón de 1 a 2 millones de células/2 mL en una placa de cultivo de tejidos de 6 pocillos tratada con o sin compuestos durante 24 horas a 37 °C en 5 % de CO_2.

Las células H1048 se mantuvieron a 37 °C en 5 % de CO_2 y 90 % de humedad en medio HITES con 5 % de suero bovino fetal (FBS). El medio HITES fue DMEM:12 con las siguientes adiciones: 0.005 mg/mL de insulina, 0.01 mg/mL de transferrina, 30 nM de selenito de sodio, 10 nM de hidrocortisona, 10 nM de beta-estradiol y 2 mM adicionales de L-glutamina (para una concentración final de 4.5 mM). Las células se sembraron en medio completo a 1 millón de células/2 mL en una placa de cultivo de tejidos de 6 pocillos tratada con o sin compuestos durante 24 h a 37 °C en 5 % de CO_2.

Análisis de Transferencia Western (Western blot):

Las células MOLM-13 o las células NCI-H1048 se lavaron con PBS y luego se lisaron con solución amortiguadora RIPA que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa 1X (SantaCruz Biotechnologies Cat# sc-24948A). La proteína se aisló mediante centrifugación a 12,000xg durante 10 minutos a 4 °C y se recolectó el sobrenadante. La proteína se cuantificó mediante el ensayo de Bradford. Las muestras se diluyeron a 4 µg de lisado en 16 µL de solución amortiguadora RIPA y luego 4 µL de solución amortiguadora de muestra Jess. Las muestras se calentaron a 95 °C durante 5 minutos. Las muestras se cargaron en un módulo de separación Jess™ de 12-230 kDa, 8 x 25 cartuchos capilares (SM-W004, Biotechne). Los anticuerpos cargados fueron: Anticuerpo primario para KAT2A (GCN5L2 (C26A10) mAb de conejo (3305, CST)) y para KAT2B (PCAF (C14G9)) mAb de conejo (3378, CST) a 1:1000 y módulo de detección anti-conejo para Jess™ (Cat No#DM-001, Biotechne). La señal se detectó por quimioluminiscencia.

Los valores de DC_{50} se determinaron a partir del porcentaje de reducción de proteína en comparación con el control de DMSO. Los resultados del análisis Western Blot se presentan en la Tabla 3.

Los compuestos denominados “A” tenían una DC_{50} < 1 nM; los compuestos denominados “B” tenían una DC_{50} ≥ 1 nM y ≤ 30 nM; y los compuestos denominados “C” tenían una DC_{50} > 30 nM.

Tabla 3.

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
1	B		
2	B		
3	A		
4	C		
5	B		
6	A		
7	B		
8	B		
9	A		
10	B		
11	C		
12	B		
13	B		
14	A		
15	B		
17		B	B
19	B		
22	A	A	A
25	A		
26	B		
27	A		
28	A	A	A
29	A		
30	B		
31	B		
32	B		
33	A		
34	B		
35	A		
36	B		

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
37	A		
38	B		
39	A	A	B
40	A		
41	A		
42	B		
43	C		
44	B		
45	A		
46	B		
47	C		
48	A		
49	A		
50	A		
51	C		
52	A		
53	B		
54	A		
55	A		
56	C		
57	B		
58	B		
59	B		
60	B		
61	B		
62	B		
63	A		
64	B		
65	C		
66	A		
67	A	A	A
68	A		
69	A		
70	A		

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
71	A		
72	A	A	A
73	B		
74	A		
75	B		
76	B		
77	B		
78	C		
79	B		
80	A		
81	B		
82	A		
83	B		
84	A	A	B
85	C		
86	A	A	B
87	B		
88	A		
89	A		
90	A	A	A
91	C		
92	B		
93	A		
94	C		
95	A		
96	A		
97	A		
98	B		
99	A		
100	A		
101	B		
102	C		
103	A		
104	B		

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
105	B		
106	A		
107	A		
108	A		
109	A		
110	B	B	B
111	A		
112	A		
113	A		
114	A	A	C
115	A		
116	A		
117	A		
118	A		
119	B		
120	B	A	C
121	B		
122	B		
123	A	A	C
124	A	A	B
125	A	A	C
126	A	A	B
127	B		
128	B		
129	B		
130	B		
131	B		
132	A		
133	B		
134	A		
135	A		
136	C		
137	B		
138	A		

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
139	A		
140	C		
141	A		
142	B		
143	A		
144	A		
145	A	A	A
146	A	A	A
147	B		
148	B		
149	B		
150	A		
151	B		
152	B	A	B
153	B		
154	A		
155	A	A	A
156	A		
157	A	A	A
158	A		
159	B		
160	C		
161	C		
162	A	A	B
163	A		
164	B		
165	A		
166	A		
167	A	A	A
168	A	A	B
169	A		
170	A		
171	C		
172	B		

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
173	B		
174	A		
175	A	A	B
176	A		
177	C		
178	B		
179	A		
180	A		
181	B		
182	A		
183	B		
184	B	A	C
185	A		
186	A	A	A
187	A	A	B
188	A	A	C
189		B	C
190		B	C
191		B	C
192		A	C
193		B	C
194		B	C
195		B	C
196		A	A
197		B	C
198		B	C
199		C	C
200		B	C
201		A	B
202		B	C
203		A	B
204		C	C
205		C	C
206		C	C

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
207		A	C
208		A	A
209		A	A
210		B	A
211		A	A
212		B	C
213		A	B
214		B	C
215		A	A
216		A	A
217		B	C
218		A	B
219		A	A
220		A	B
221		C	C
222		C	C
223		A	A
224		C	C
225		A	B
226		A	B
227		A	B
228		A	A
229		A	A
230		B	B
231		A	B
232		A	B
233		A	B
234		A	A
235		A	A
236		A	B
237		A	B
238		A	B
239		A	A
240		A	A

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
241		A	B
242		B	C
243		B	C
244		B	C
245		A	B
246		A	A
247		A	B
248		A	B
249		A	B
250		A	A
251		A	B
252		A	B
253		A	
254		A	B
255		A	A
256		A	B
257		A	B
258		A	C
259		A	B
260		A	B
261		A	A
262		A	B
263		A	A
264		A	A
265		A	A
266		A	A
267		A	A
268		A	C
269		B	C
270		C	C
271		A	A
272		A	C
273		A	A
274		A	A

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
275		B	B
276		A	A
277		C	C
278		B	C
279		A	C
280		B	
281		B	
282		A	
283		A	A
284		A	C
285		A	C
286		A	B
287		A	B
288		A	A
289		A	C
290		B	C
291		A	B
292		A	B
293		A	B
294		A	A
295		A	B
296		A	A
297		A	A
298		A	C
299		A	B
300		A	A
301		A	A
302		B	B
303		A	B
304		A	B
305		B	C
306		B	C
307		A	B
308		A	B

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
309		A	C
310		A	C
311		B	C
312		A	C
313		A	A
314		A	B
315		A	B
316		A	A
317		A	A
318		A	B
319		A	B
320		A	B
321		A	A
322		A	A
323		A	A
324		A	A
325		A	A
326		A	A
327		A	B
328		A	A
329		A	A
330		A	C
331		A	C
332		A	C
333		A	C
334		A	B
335		A	C
336		A	C
337		A	C
338		A	A
339		A	A
340		A	A
341		A	B
342		A	B

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
343		C	C
344		C	C
345		C	
346		C	C
347		B	C
348		A	B
349		A	C
350		B	C
351		B	C
352		B	C
353		A	C
354		B	C
355		B	C
356		B	C
357		B	C
358		C	C
359		C	C
360		C	C
361		A	B
362		A	B
363		A	B
364		A	C
365		A	A
366		A	B
367		A	C
368		B	C
2-44	B	A	A
2-52		A	A
2-69		A	A
369		B	C
370		B	
371		B	
372		A	B
373		A	B

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
374		A	C
375		B	
376		C	C
377		A	C
378		B	C
379		A	C
380		A	A
381		B	A
382		A	A
383		A	B
384		A	A
385		B	B
386		B	C
387		A	C
388		A	A
389		A	A
390		B	C
391		C	A
392		B	
393		C	
394			
395		A	A
396		A	A
397		A	A
398		A	A
399		C	C
400		B	
401		A	C
402		A	A
403		A	B
404		A	B
405		A	B
406		C	
407			

Núm. de compuesto	KAT2A		KAT2B
	DC_{50} de MOLM-13	NCI-H1048 DC_{50}	NCI-H1048 DC_{50}
408		C	C
409		B	C
410			C
411		C	C
412			
413			
414			
415		C	C
416		C	C
417		C	C
418		C	C
419		C	C
420		C	C
421		C	C
422		C	C
423		C	C
424		C	C
425		A	A
426		B	
427		A	A
428		C	
429		A	B
430		A	C
431		B	
432		A	C
433		A	B
434		A	A
435		C	C
436		A	B

En algunas modalidades, la evaluación se llevó a cabo en células LASCPC-01 y se confirmó la reducción de los niveles de KAT2A y KAT2B, incluyendo en algunos casos la selectividad de uno sobre el otro. En algunas modalidades, se evaluaron DC_{50} y/o DC_{90}. En algunas modalidades, DC_{50} para diversos compuestos era de aproximadamente o no más de aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, DC_{90}

para diversos compuestos era de aproximadamente o no más de aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, se observó selectividad para el mismo polipéptido por parte de un compuesto en múltiples tipos de células (por ejemplo, cuando se evaluó utilizando DC_{50} y/o DC_{90}). En algunas modalidades, ciertos compuestos pueden proporcionar propiedades y/o actividades mejoradas (por ejemplo, potencia). A continuación se presentan como ejemplos los datos de determinadas evaluaciones de ciertos compuestos (NT: no probado). Se ha confirmado que varios compuestos descritos en el presente documento, incluidos múltiples compuestos de la tabla 1, pueden considerarse que proporcionan propiedades y/o actividades mejoradas en comparación con los compuestos de la tabla siguiente para determinados contextos, aspectos y/o usos.

Línea celular	Polipéptido	$DC_{50}/DC_{90}/GI_{50}$ (nM)	Compuesto de referencia 1	Compuesto 22
MOLM-13	KAT2A	DC_{50}	2.2	0.11
		DC_{90}	51	0.6
	KAT2B	DC_{50}	0.075	0.43
		DC_{90}	1.8	3.6
	Crecimiento	GI_{50}	60	1.2
NCI-H1048	KAT2A	DC_{50}	1.5	0.01
		DC_{90}	16	0.29
	KAT2B	DC_{50}	0.1	0.04
		DC_{90}	1	1.44
	Crecimiento	GI_{50}	32	1.5
LASCPC-01	KAT2A	DC_{50}	NT	0.06
		DC_{90}	NT	0.67
	KAT2B	DC_{50}	NT	0.16
		DC_{90}	NT	0.42
	Crecimiento	GI_{50}	NT	5

En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas permiten una rápida reducción de los niveles de KAT2A y/o KAT2B, por ejemplo, alrededor o no más tarde de alrededor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas. En algunas modalidades, se observó una reducción aproximadamente o no más de aproximadamente 4 horas después de la administración a las células. En algunas modalidades, se observó una reducción casi completa aproximadamente o no más de aproximadamente 4 horas después de la

administración a las células a determinadas concentraciones del compuesto. En algunas modalidades, la reducción dura aproximadamente o al menos alrededor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 36, 40, 45, o 48 horas. En algunas modalidades, se observó una reducción a aproximadamente 24 horas después de la administración a las células. Se pueden utilizar diversas tecnologías para evaluar la reducción de polipéptidos de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, western blot, espectrometría de masas, etc. En algunas modalidades, se confirmó mediante análisis proteómico por espectrometría de masas que las tecnologías pueden proporcionar una reducción selectiva de los niveles de KAT2A y/o KAT2B en comparación con otros polipéptidos. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado proporcionaba selectividad para KAT2A sobre KAT2B. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado proporcionaba selectividad para KAT2B sobre KAT2A.

También se evaluaron diversos compuestos en ensayos in vitro y/o in vivo, lo que confirmó que los compuestos proporcionados pueden inhibir la proliferación celular y son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluidos diversos tipos de cáncer.

Ejemplo B2. Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular.

Entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar el cáncer, tal y como se confirma en el presente ejemplo. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento celular. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas pueden inhibir la proliferación celular. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para evaluar diversas tecnologías, por ejemplo, compuestos, composiciones o métodos. Entre otras cosas, el presente ejemplo proporciona tecnologías, por ejemplo, ensayos de inhibición del crecimiento celular, para evaluar diversas tecnologías. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan como se describe a continuación para demostrar o confirmar diversas propiedades, actividades, ventajas, beneficios, etc. que pueden proporcionar. En algunas modalidades, se utilizan los siguientes métodos de inhibición del crecimiento celular para evaluar las tecnologías proporcionadas.

AML: Las células de la línea celular AML MOLM-13 se cultivaron en RPMI + 15 % FBS y se sembraron a 500 células/pocillo en 100 uL de medio en una placa de 96 pocillos con fondo en U. Los compuestos se diluyeron hasta alcanzar una concentración final 3 veces mayor en medio completo y se añadieron 50 µL a los pocillos correspondientes. El compuesto y el medio se reponían los días 2 y 5. El día 7, las células se transfirieron a una placa de 96 pocillos con fondo negro y se realizó el ensayo CyQuant siguiendo las instrucciones del fabricante.

SCLC: Las líneas celulares SCLC NCI-H1048 y NCI-H1876 se cultivaron en medio DMEM F12 con FBS al 5 %, penicilina/estreptomicina al 1 % y suplemento HITES (hidrocortisona, insulina, transferrina, estradiol y selenito de sodio). Las células NCI-H1048 se sembraron a 10,000 células por pocillo en una placa de 24 pocillos, y las células NCI-H1876 se sembraron a razón de 20,000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. El compuesto y el medio se reponían cada dos días hasta el día 11 y el día 10, respectivamente. A continuación, las células se tripsinizaron y se contaron utilizando un hemocitómetro o

un contador celular automático Countess.

Cáncer de próstata neuroendocrino: Células LASCPC-01 de cáncer de próstata neuroendocrino se cultivaron en medio DMEM F12 con FBS al 5 %, penicilina/estreptomicina al 1 % y suplemento HITES (hidrocortisona, insulina, transferrina, estradiol y selenito de sodio). Las células se sembraron a una densidad de 1,425 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. El compuesto y el medio se reponían cada dos días y, al séptimo día, se analizaba la viabilidad celular utilizando Cell Titer Glo siguiendo las instrucciones del fabricante.

A continuación se presentan algunos datos a modo de ejemplo.

Núm. de compuesto	MOLM13 GI50 (nM)	H1048 GI50 (nM)	H1876 GI50 (nM)	LASCPC GI50 (nM)
22	2.9	1	1	5.3
40	7.8			
2-15	5.2	2		
39	5.6			
84	1.1			
86	1.7	11		
90	0.9	1.5		
145	1			
146	5.9			
157	0.9			
167	4.8			
219	5.9			
223	4.4			
228	0.9			
229	0.7			
362	33.3			
363	5.7			
231	7.3			
232	5.2			
233	5.5			
238	20	60		
240	3.9			
2-52	0.4			
242	> 100			
243	> 100			

208	0.3			
250	3.7			
437	0.3			

Como se confirma en el presente documento, los compuestos proporcionados pueden degradar KAT2A y/o KAT2B (ver, por ejemplo, el ejemplo B1) y pueden inhibir el crecimiento celular. Sin intención de limitarse a ninguna teoría en particular, el solicitante señala que, entre otras cosas, la presente divulgación identifica la asociación de KAT2A y/o KAT2B con estados celulares desregulados y diversas enfermedades, trastornos o afecciones, y que, en varios casos, la degradación de KAT2A y/o KAT2B se asocia con la inhibición del crecimiento y la proliferación celular. La eficacia de los compuestos proporcionados, por ejemplo, para inhibir el crecimiento de células cancerosas, también se ha confirmado en animales. Algunos datos se presentan en el ejemplo B3.

Ejemplo B3. Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento tumoral in vivo.

Entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar el cáncer, tal y como se confirma en el presente ejemplo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para evaluar diversas tecnologías, por ejemplo, compuestos, composiciones o métodos. Entre otras cosas, el presente ejemplo proporciona tecnologías, por ejemplo, modelos de xenoinjerto, para evaluar diversas tecnologías. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan en un modelo de xenoinjerto tumoral. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan en el modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano NCI-H1048. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan como se describe a continuación para demostrar o confirmar diversas propiedades, actividades, ventajas, beneficios, etc. (por ejemplo, baja toxicidad, alta eficacia, flexibilidad con respecto a la formulación, administración, dosis, régimen de dosificación, etc.) que pueden proporcionar.

Como se describe en el presente documento, se evalúan diversas tecnologías proporcionadas en modelos de xenoinjertos de cáncer. Los procedimientos relacionados con el manejo, cuidado y tratamiento de los animales se llevan a cabo de acuerdo con las directrices aprobadas por el comité institucional pertinente para el cuidado y uso de animales, siguiendo las recomendaciones de la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC). En la evaluación que se describe a continuación, salvo que se indique lo contrario, los animales son ratones BALB/c sin pelaje, hembras, con edades comprendidas entre las 6 y las 8 semanas y un peso corporal de entre 18 y 22 gramos. Los expertos en la materia saben que se pueden utilizar otros animales. Los grupos y los tratamientos comienzan cuando el volumen medio del tumor alcanza aproximadamente 200 mm^3. En función del volumen tumoral, los ratones se asignan aleatoriamente a distintos grupos para recibir diversos tratamientos. En una evaluación, hay 10 animales por grupo para el control del vehículo y cada tratamiento compuesto. Se evaluaron varias dosis, incluida una de 30 mg/kg. Los compuestos evaluados se administraron por vía oral o intraperitoneal. La dosificación se puede realizar y se realizó con diversas

frecuencias durante varias semanas (por ejemplo, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada cinco días, cada seis días o una vez a la semana (BID, QD, Q2D, Q3D, Q3D, Q5D, Q6D o QW)).

A continuación se presenta cierta información sobre el control de un vehículo y un tratamiento compuesto a modo de ejemplo:

Grupo	Tratamiento	Numero de ratones	Dosis (mg/kg)	Vol (mL/kg)	Vía	Formulación	Esquema
1	Control de vehículo	10	-	10	p.o.	HPBCD al 20% en agua	qd × 28 días
2	Compuesto 22	10	30	10	i.p.	HPBCD al 20% en agua	qw × 4 veces

El control del vehículo fue HPBCD al 20 % en agua. En algunas modalidades, el HPBCD favorece la solubilidad. En algunas modalidades, los diversos compuestos proporcionados pueden formularse sin utilizar HPBCD. En algunas modalidades, diversos compuestos, por ejemplo, aquellos que comprenden nitrógeno básico en enlaces, pueden formularse en agua con ajuste del pH, por ejemplo, agua + solución amortiguadora citrato 2 mM pH 3.5. En algunas modalidades, las formulaciones deben proporcionar compuestos en soluciones con concentraciones adecuadas para su administración, y el control del vehículo es una formulación en blanco.

Cultivo celular: Las células tumorales NCI-H1048 se mantienen in vitro como cultivo monocapa en medio HITES suplementado con suero fetal bovino al 5 % a 37 °C en una atmósfera con CO_2 al 5 % en aire. Las células tumorales se subcultivan semanalmente mediante tratamiento con tripsina-EDTA, sin superar los 4-5 pasajes. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial se recogen y se cuentan para la inoculación tumoral.

Método para la inoculación de tumores y la aleatorización: A cada ratón se le inocula por vía subcutánea en el costado derecho células tumorales NCI-H1048 (3 × 106) en 100 µL de mezclas de medio/Matrigel (1:1) para el desarrollo del tumor. El tratamiento se inicia cuando el tamaño medio del tumor alcanza el intervalo de aproximadamente 200 mm^3. Los ratones se distribuyen aleatoriamente en varios grupos. Los compuestos se administran a los ratones de acuerdo con diversas vías, por ejemplo, p.o., i.p., dosis y regímenes.

Parámetros de medición: Para el monitoreo rutinario, se monitorea a los animales en cuanto al crecimiento tumoral, el comportamiento (por ejemplo, movilidad, consumo de alimentos y agua), el peso corporal (PC), el enmarañamiento de los ojos/pelo y otros efectos. Se registran la mortalidad, los signos clínicos anormales, etc.

Peso corporal: El peso corporal se suele medir en la fase de estadificación y o más justo antes de la extracción del tumor. El cambio de peso corporal, expresado en %, se puede calcular utilizando la siguiente fórmula: Cambio de BW (%) = $BW_{Día\ x}$/ $BW_{Día\ 0}$ × 100, en donde $BW_{Día\ x}$ es BW en un día dado,

y $BW_{Día0}$ es BW el día 0 (inicio del tratamiento).

Medidas del tumor: La medición del tamaño del tumor se puede realizar con un calibre y el volumen del tumor (mm^3) se puede estimar utilizando la fórmula: $TV = a \times b^2/2$, en donde “a” y “b” son los diámetros largo y corto de un tumor, respectivamente. Los TV pueden utilizarse para calcular el valor de inhibición del crecimiento tumoral (TGI, que puede utilizarse como indicador de la eficacia antitumoral) mediante la siguiente fórmula: TGI = (1-T/C) × 100%, en donde “T” y “C” son los volúmenes relativos medios (% de crecimiento tumoral) de los tumores en un grupo tratado y un grupo de control, respectivamente. En algunos casos, la evaluación se interrumpe cuando el volumen medio del tumor supera los 2000 mm^3 alrededor o se produce una pérdida de peso corporal grave. El volumen del tumor se mide normalmente en la estadificación y o más justo antes de la extirpación del tumor.

Recolección de muestra: En distintos momentos, por ejemplo, aproximadamente 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25 o 28 días, o después de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28 dosis, se pueden recoger muestras para su análisis. Por ejemplo, se pueden recoger muestras de sangre, hígado, bazo, tumores y otras muestras en distintos momentos, incluso después de la última dosis, para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la toxicidad, la tolerabilidad, la eficacia, etc. Los expertos en la materia saben que se pueden utilizar diversas tecnologías para analizar las muestras, por ejemplo, PK plasmática, CBC de sangre completa, western blot (por ejemplo, KAT2A, KAT2B), qPCR, FFPE, RNA-Seq (por ejemplo, RNA-Seq de células tumorales individuales), H&E (por ejemplo, con escaneo), etc.

Se observaron inhibiciones del crecimiento tumoral a dosis toleradas de acuerdo con diversas vías de administración y/o regímenes en los compuestos evaluados, y se esperan en compuestos adicionales, por ejemplo, aquellos que pueden degradar KAT2A y/o KAT2B, por ejemplo, cuando se evalúan en células MOLM-13 y/o NCI-H1048 (ver, por ejemplo, ejemplo B1), y/o que pueden inhibir el crecimiento celular cuando se evalúan in vitro (ver, por ejemplo, el ejemplo B2). En las FIGS. 1A-1G se presentan algunos datos del compuesto 22 a modo de ejemplo, lo que confirma que los compuestos proporcionados no solo pueden degradar KAT2A/KAT2B e inhibir el crecimiento celular in vitro, sino que sus actividades se extienden a la inhibición del crecimiento tumoral in vivo.

Ejemplo B4. Las tecnologías proporcionadas pueden inhibir el crecimiento tumoral in vivo.

Entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar el cáncer, tal y como se confirma en el presente ejemplo. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona tecnologías para evaluar diversas tecnologías, por ejemplo, compuestos, composiciones o métodos. Entre otras cosas, el presente ejemplo proporciona tecnologías, por ejemplo, modelos de xenoinjerto, para evaluar diversas tecnologías. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan en un modelo de xenoinjerto tumoral. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan en el modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano NCI-H1048. En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas se evalúan como se describe a continuación para demostrar o confirmar diversas propiedades, actividades, ventajas, beneficios, etc. (por ejemplo, baja toxicidad, alta eficacia, flexibilidad con respecto a la formulación, administración, dosis, régimen de

dosificación, etc.) que pueden proporcionar.

Ejemplo B5. Las tecnologías proporcionadas pueden modular los estados celulares, inducir la diferenciación e inhibir el crecimiento celular.

Entre otras cosas, las tecnologías proporcionadas son útiles para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluidos diversos tipos de cáncer (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata neuroendocrino, etc.). En algunas modalidades, como se confirma en el presente documento, las tecnologías proporcionadas pueden modular los estados de las células cancerosas, inducir la diferenciación e/o inhibir el crecimiento de las células cancerosas.

En algunas modalidades, se realiza una evaluación utilizando células. En algunas modalidades, las células se trataron con diversos compuestos antes de evaluar los niveles de KAT2A y/o KAT2B, niveles de acetilación de histonas (por ejemplo, H3K9), estados celulares, crecimiento, etc.

Se pueden utilizar diversas tecnologías para la evaluación de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas modalidades, los niveles de polipéptidos se evalúan mediante western blot. A continuación se describe un protocolo útil a modo de ejemplo.

Western Blot: En algunas evaluaciones, las células organoides MOLM13, NCI-H1048, LASCPC-01 y NEPC se trataron con compuestos a determinadas concentraciones durante determinados periodos de tiempo, y los sedimentos celulares se lisaron añadiendo 1 parte de solución amortiguadora de muestra 4X Laemmli (por ejemplo, Bio-Rad, No. de catálogo 1610747) junto con mercaptoetanol (por ejemplo, Bio-Rad No. de catálogo 1610710) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y 1 parte de solución amortiguadora RIPA con inhibidor de proteasa y fosfatasa 2X. Las muestras se sonicaron con una amplitud del 30 %, 35 segundos encendido y 35 segundos apagado durante 1 ciclo, y se hirvieron a 95 °C durante 5 minutos. Se cargaron entre 30 y 35 µL de muestras en un gel de proteínas Criterion™ TGX Stain-Free™ al 4-15 % (Bio-rad, 5678084). En algunas evaluaciones, los fragmentos tumorales congelados rápidamente con NCI-H1048 se resuspendieron en solución amortiguadora RIPA y se homogeneizaron en TissueLyser II con perlas de acero a 30 Hz durante 3 minutos. A continuación, las muestras se centrifugaron a 12,000 rpm a 4 °C durante 15 minutos. Se realizó la determinación de la proteína BCA y se normalizaron las muestras a 1.95 ug/uL. Se cargaron 19.5 uL y se procesaron en geles similares a los sedimentos celulares. Las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (por ejemplo, Trans-Blot Turbo Midi 0.2 µm Nitrocellulose Transfer Packs, Bio-Rad, 1704159) utilizando el sistema de transferencia turbo. Las membranas se bloquearon en TBS-Tween20 (TBST) con leche al 5 % durante 1 hora. A continuación, las membranas se incubaron a 4 °C durante toda la noche con anticuerpos primarios diluidos en TBST con BSA al 5 %.

Al día siguiente, las membranas se lavaron tres veces durante 10 minutos cada vez y, a continuación, se incubaron en HRP anti-conejo secundario (peroxidasa AffiniPure cabra anti-conejo IgG (H+L)-1:10,000) (Jackson Immunoresearch, 111-035-003) en TBS-Tween20 con leche al 3 % a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la incubación, las membranas se lavaron cuatro veces durante 10 minutos cada vez y se revelaron utilizando el sustrato SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity (34095, Thermo Fisher). Se pueden utilizar diversos anticuerpos para el western blot. En algunas

evaluaciones, los anticuerpos primarios utilizados fueron GCN5L2 (C26A10) mAb de conejo (No. de catálogo 3305, CST) 1:1000, acetil-histona H3 (Lys9) (C5B11) mAb de conejo (No. de catálogo 9649, CST) 1:1000, PCAF (C14G9) anticuerpo monoclonal de conejo (No. de catálogo 3378S) 1:1000 y β-actina (13E5) anticuerpo monoclonal de conejo (No. de catálogo 970S, CST) 1:10,000.

En algunas evaluaciones, para la inhibición del crecimiento celular, se contaron las células, por ejemplo, las células MOLM13, NCI-H1048 y LASCPC-01, utilizando un hemocitómetro o un recuento celular automatizado por triplicado. En algunas evaluaciones, proliferación en organoides NEPC medida con el reactivo Cell Titer Glo (Promega). La inhibición del crecimiento se determinó en relación con el control del vehículo.

En algunas evaluaciones, se utilizó citometría de flujo para evaluar los niveles de células que expresan determinados polipéptidos. Por ejemplo, para la citometría de flujo de CD86 en MOLM-13, las células MOLM13 se tiñeron con solución Live/Dead (Fixable Live/Dead NIR 1:100 en PBS) a temperatura ambiente, en la oscuridad, durante 20 minutos y, a continuación, se lavaron una vez con solución de tinción celular. A continuación, las células se bloquearon con solución bloqueadora de Fc humano a temperatura ambiente durante 8 minutos. A continuación, se marcaron con CD86-APC R700 (565149, BD) (2.5 uL/prueba) en hielo durante 30 minutos en la oscuridad. Tras la incubación, las células se lavaron una vez con solución de tinción celular. La adquisición de datos mediante citometría de flujo se realizó con un citómetro de flujo BD Celesta (BD Biosciences) y los análisis se llevaron a cabo con el software Flow-Jo.

En algunas modalidades, las firmas GSEA se utilizan para evaluar los estados celulares, la diferenciación, etc. En algunas evaluaciones, se realizaron firmas GSEA de diferenciación, por ejemplo, a partir de ARN-Seq. A continuación se describe un protocolo útil a modo de ejemplo. En algunas evaluaciones, las células LASCPC-01, los sedimentos de células organoides NEPC o los fragmentos tumorales NCI-H1048 se congelaron rápidamente tras su recolección y se almacenaron a -80 °C. Se aisló el ARN, se preparó la biblioteca de ARNm (enriquecimiento de poli A) y se llevó a cabo la secuenciación. Las lecturas se alinearon con la referencia v38 utilizando Kallis para generar matrices de recuento de genes para cada muestra. La matriz de recuento de genes fue la entrada a los procesos de MLL que generan puntuaciones normales del atlas y la clasificación del estado celular. También se introdujo en el análisis de expresión diferencial utilizando Edger en R. El resultado de la expresión diferencial se introdujo en el análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA) para definir los conjuntos de genes que más se habían modificado con el tratamiento. Para definir los criterios de diferenciación epitelial específicos con el fin de generar los diagramas de caja de diferenciación de tumores sólidos, los conjuntos de genes del estado celular resultantes del GSEA se consolidan por estado celular para definir un conjunto consensuado de genes que definen la diferenciación epitelial. También se pueden utilizar otras tecnologías adecuadas de acuerdo con la presente divulgación.

Como se confirma en las FIGS, 1A-1G, los compuestos proporcionados, por ejemplo, el compuesto 22, pueden reducir de forma potente los niveles de KAT2A y KAT2B, reducir la acetilación de histonas (por ejemplo, AcH3K9), inhibir el crecimiento celular in vitro e in vivo (ver también el ejemplo B3) e inducir la diferenciación (por ejemplo, epitelial, neural y/o microglial) cuando se evalúan en células de cáncer de

pulmón de células pequeñas, por ejemplo, células NCI-H1048. Las actividades de los compuestos proporcionados también se confirmaron en otros tipos de cáncer. Por ejemplo, como se confirma en las FIGS. 2A-2C, los compuestos proporcionados, por ejemplo, el compuesto 22, pueden reducir de forma potente los niveles de KAT2A y KAT2B, reducir la acetilación de histonas (por ejemplo, AcH3K9), inhibir el crecimiento celular e inducir la diferenciación (por ejemplo, la diferenciación monocítica evaluada mediante CD86) cuando se evalúan en células de leucemia mieloide aguda, tal como las células MOLM-13. Como orto ejemplo, como se confirma en las FIGS, 3A-3F, los compuestos proporcionados, por ejemplo, el compuesto 22, pueden reducir de forma potente los niveles de KAT2A y KAT2B, reducir la acetilación de histonas (por ejemplo, AcH3K9), inhibir el crecimiento celular in vitro e in vivo (ver también el ejemplo B3) e inducir la diferenciación (por ejemplo, epitelial, neural y/o microglial) cuando se evalúan en células de cáncer de próstata neuroendocrino, por ejemplo, células LASCPC-01. Otros compuestos también mostraron actividad, y varios compuestos demostraron propiedades y/o actividades que pueden considerarse mejoradas o superiores en comparación con el compuesto 22 en determinados contextos, aspectos y/o usos.