(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 989 988**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 47/50 (2007.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2017 PCT/US2017/032051**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17197055**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2017 E 17796814 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024 EP 3454856**

(54) Título: **Degronímeros heterorocíclicos para la degradación de proteínas diana**

(30) Prioridad:

10.05.2016 US 201662334395 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

(73) Titular/es:

C4 THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
490 Arsenal Way, Suite 120
Watertown, MA 02472, US

(72) Inventor/es:

PHILLIPS, ANDREW J.;
NASVESCHUK, CHRISTOPHER G.;
HENDERSON, JAMES A.;
LIANG, YANKE;
FITZGERALD, MARK E.;
HE, MINSHENG y
MICHAEL, RYAN E.

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Degronímeros heterorocíclicos para la degradación de proteínas diana

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos que se unen a la ligasa de ubiquitina E3 (normalmente a través de cereblón) ("degrones"), que se pueden usar como tales o unidos a un ligando de direccionamiento para una proteína diana seleccionada para fines terapéuticos, y métodos de uso y composiciones de los mismos, así como métodos para su preparación. Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción debe interpretarse como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

ANTECEDENTES

La degradación de proteínas es un proceso altamente regulado y esencial que mantiene la homeostasis celular. La identificación y eliminación selectivas de proteínas dañadas, mal plegadas o en exceso se logra a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma (UPP). De hecho, la UPP es primordial para la regulación de casi todos los procesos celulares, incluido el procesamiento de antígenos, la apoptosis, la biogénesis de orgánulos, el ciclo celular, la transcripción y reparación del ADN, la diferenciación y el desarrollo, la respuesta inmune y la inflamación, la degeneración neuronal y muscular, la morfogénesis de redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos y la ruta secretora, la respuesta al estrés y los moduladores extracelulares, la biogénesis de los ribosomas y la infección viral.

La unión covalente de múltiples moléculas de ubiquitina por una ligasa de ubiquitina E3 a un resto de lisina terminal marca la proteína para la degradación por el proteasoma, en la que la proteína se digiere en pequeños péptidos, y finalmente en sus aminoácidos constituyentes, que sirven como bloques de construcción para nuevas proteínas. La degradación proteasomal defectuosa se ha relacionado con una variedad de trastornos clínicos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, distrofias musculares, la enfermedad cardiovascular, y el cáncer, entre otros.

Existen más de 600 ligasas de ubiquitina E3 que facilitan la ubiquitinación de diferentes proteínas in vivo, que se pueden dividir en cuatro familias: las E3 de dominio HECT, las E3 de caja U, las E3 RING monoméricas, y las E3 de múltiples subunidades. Véanse en general Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487), titulado "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling."; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307), titulado "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434), titulado "RING domain E3 ubiquitin ligases."; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437), titulado "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions."; y Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347), titulado "Roles of F-box proteins in cancer.".

En 1995, Gosink et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 9117-9121), en una publicación titulada "Redirecting the Specificity of Ubiquitination by Modifying Ubiquitin-Conjugating Enzymes", proporcionaron una prueba de concepto *in vitro* de que los péptidos diseñados pueden dirigir selectivamente la ubiquitinación de proteínas intracelulares. La publicación de Nawaz et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999, 96, 1858-1862), titulada"Proteasome-Dependent Degradation of the Human Estrogen Receptor", describe la degradación del RE que aprovecha la ruta de ubiquitina-proteasoma.

Proteinex, Inc. presentó una solicitud de patente en febrero de 1999, que se concedió como patente de EE. UU. 6.306.663, que reivindica un método para generar un compuesto para activar la ubiquitinación de una proteína diana, que comprende unir covalentemente un elemento de unión a la proteína diana capaz de unirse específicamente a la proteína diana a través de un elemento de reconocimiento de ubiquitinación. Proteinex describió que la invención se puede usar para controlar los niveles de proteínas en eucariotas. Si bien la patente '663 se puede haber basado en la primera solicitud de patente para describir el concepto de alto nivel de cómo manipular el sistema de UPP para degradar proteínas seleccionadas in vivo, la patente no proporcionó suficientes detalles para permitir que los expertos construyeran fácilmente la gama de compuestos propuestos. Por ejemplo, para los elementos de reconocimiento de ubiquitinación, al experto se le dijo, entre otras cosas, que usara métodos estándar para el descubrimiento de fármacos y buscara moléculas pequeñas apropiadas que se unieran a la ligasa. Proteinex también destacó el uso de péptidos como elementos de reconocimiento de ubiquitinación, que pueden plantear dificultades importantes para la administración oral de fármacos.

Desde entonces, el aprovechamiento de la ruta ubiquitina-proteasoma para la intervención terapéutica ha recibido un interés significativo por parte de la comunidad científica. La publicación de Zhou et al. de la Facultad de Medicina de Harvard (Mol. Cell 2000, 6, 751-756), titulada "Harnessing the Ubiquitination Machinery to Target the

Degradation of Specific Cellular Proteins", describió un receptor diseñado capaz de dirigir la ubiquitinación en células de mamífero y de levadura.

A raíz de estas primeras publicaciones y otras a mediados y fines de la década de 1990, Craig Crews y sus colaboradores (Universidad de Yale) también reconocieron que una molécula capaz de unirse a una proteína diana y a una ligasa de ubiquitina puede provocar la degradación de la proteína diana. Su primera descripción de tales compuestos se proporcionó en la patente de EE. UU: 7.041.298, presentada en septiembre de 2000 por Deshaies et al. y concedida en mayo de 2006, titulada "Proteolysis Targeting Chimeric Pharmaceutical", que describía un "PROTAC" que consistía en un ligante de molécula pequeña de MAP-AP-2 unido a un péptido capaz de unirse a la proteína F-box β-TRCP. La información de la patente `298 también se presenta en la publicación correspondiente de Sakamoto et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 8554-8559) titulada "Protacs: Chimeric Molecules That Target Proteins to the Skp1-Cullin-F Box Complex for Ubiquitination and Degradation". La publicación de Sakamoto et al. (Mol. Cell. Proteomics 2003, 2, 1350-1358) titulada "Development of Protacs to Target Cancer-Promoting Proteins for Ubiquitination and Degradation" describe un PROTAC análogo (PROTAC2) que, en lugar de degradar MAP-AP-2, degrada los receptores de estrógeno y andrógeno.

La primera ligasa E3 abordada con éxito con una molécula pequeña fue MDM2, que ubiquitina el supresor tumoral p53. El ligando de direccionamiento fue un inhibidor de HDM2/MDM2 identificado en Vassilev et al. (Science 2004, 303, 844-848), titulado "In Vivo Activation of the P53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2".

Otros ejemplos de reclutamiento directo inducido por moléculas pequeñas de proteínas diana al proteasoma para su degradación al añadirlas a células cultivadas se describieron en 2004 (Schneekloth et al. (J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3748-3754), titulado "Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation"). Schneekloth et al. describen un agente de degradación (PROTAC3) que se dirige contra la proteína de unión FK506 (FKBP12), y muestran que tanto PROTAC2 como PROTAC3 alcanzan sus respectivas dianas con imágenes de proteína fluorescente verde (GFP). La publicación de Schneekloth et al. (ChemBioChem 2005, 6, 40-46), titulada "Chemical Approaches to Controlling Intracellular Protein Degradation", describió el estado del campo en ese momento.

La publicación de Schneekloth et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5904-5908), titulada "Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule: En Route to Chemical Proteomics", describe un agente de degradación que consta de dos pequeñas moléculas unidas por PEG que degrada *in vivo* el receptor de andrógenos al unirse simultáneamente al receptor de andrógenos y a la ligasa de ubiquitina E3.

El documento WO 2013/170147, presentado por Crews et al., titulado "Compounds Useful for Promoting Protein Degradation and Methods of Using Same", describe compuestos que comprenden un resto de degradación de proteínas unido covalentemente a un enlazador, en el que el ClogP del compuesto es igual o mayor que 1,5. En particular, la memoria descriptiva describe compuestos degradadores de proteínas que incorporan ciertas moléculas pequeñas que pueden unirse a una ligasa de ubiquitina E3.

En una investigación paralela no relacionada, los científicos estaban investigando la toxicidad de la talidomida. Ito et al. (Science 2010, 327, 1345-1350), titulado "Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity", describieron que el cereblón es una proteína de unión a la talidomida. Cereblón forma parte de un complejo de proteína ubiquitina ligasa E3 que interactúa con la proteína de unión al ADN dañada 1, formando un complejo de ubiquitina ligasa E3 con Cullin 4 y la proteína de unión a E2 ROC1 (también conocida como RBX1), en el que funciona como un receptor de sustrato para seleccionar proteínas para la ubiquitinación. El estudio reveló que la unión de talidomida y cereblón in vivo puede ser responsable de la teratogenicidad de la talidomida. Después del descubrimiento de que la talidomida causa teratogenicidad a mediados de la década de 1960, se encontró que el compuesto y las estructuras relacionadas no obstante eran útiles como agentes antiinflamatorios, antiangiogénicos y anticancerígenos (véase Bartlett et al. (Nat. Rev. Cancer 2004, 4, 314-322), titulado "The Evolution of Thalidomide and Its Imid Derivatives as Anticancer Agents").

La descripción de que la talidomida se une a la ubiquitina ligasa E3 de cereblón condujo a una investigación para estudiar la incorporación de talidomida y ciertos derivados en compuestos para la destrucción dirigida de proteínas. En 2014 se publicaron dos artículos fundamentales en Science: G. Lu et al., The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins, Science, 343, 305-309 (2014); y J. Kronke et al., Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells, Science, 343, 301-305 (2014).

El documento US 2014/0356322, asignado a la Universidad de Yale, GlaxoSmithKline y Cambridge Enterprise Limited de la Universidad de Cambridge, titulado "Compuestos y métodos para la degradación mejorada de proteínas objetivo y otros polipéptidos por una ligasa de ubiquitina E3" describe compuestos que degradan proteínas que se unen a la ubiquitina ligasa E3 de VHL. Véase también Buckley et al. (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 4465-4468), titulada "Targeting the Von Hippel-Lindau E3 Ubiquitin Ligase Using Small Molecules to Disrupt the Vhl/Hif-1alpha Interaction".

El documento WO 2015/160845, cedido a Arvinas Inc., titulado "Imide Based Modulators of Proteolysis and Associated Methods of Use", describe compuestos de degradación de proteínas que incorporan talidomida y ciertos derivados que se unen a una ligasa de cereblón E3

Otras publicaciones en esta área incluyen las siguientes: Lu et al. (Chem. Biol. 2015, 22, 755-763), titulada "Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target Brd4"; Bondeson et al. (Nat. Chem. Biol. 2015, 11, 611-617), titulada "Catalytic in Vivo Protein Knockdown by Small-Molecule Protacs"; Gustafson et al. (Angewandte Chemie, edición internacional en inglés 2015, 54, 9659-9662), titulada "Small-Molecule-Mediated Degradation of the Androgen Receptor through Hydrophobic Tagging"; Lai et al. (Angewandte Chemie, edición internacional en inglés 2016, 55, 807-810), titulada "Modular Protac Design for the Degradation of Oncogenic Bcr-Abl"; Toure et al. (Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 1966-1973), titulada "Small-Molecule Protacs: New Approaches to Protein Degradation"; y Winter et al. (Science 2015, 348, 1376-1381), titulada "Drug Development. Phthalimide Conjugation as a Strategy for in Vivo Target Protein Degradation", describen la tecnología de degradación de proteínas diana basada en talidomida.

El documento U.S. 2016/0058872, asignado a Arvinas Inc., titulado "Imide Based Modulators of Proteolysis and Associated Methods of Use" y el documento U.S. 2016/0045607 asignado a Arvinas In c. titulado "Estrogen related Receptor Alpha Based PROTAC Compounds and Associated Methods of Use", describen ciertos compuestos que degradan el receptor de estrógeno.

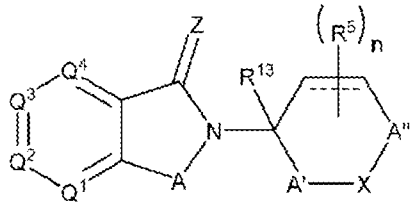
Si bien se han logrado avances en el área de la modulación de la UPP para la degradación de proteínas in vivo, sería útil contar con compuestos y enfoques adicionales para aprovechar más plenamente la UPP para tratamientos terapéuticos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos, métodos, composiciones, y métodos de fabricación, que sean útiles para degradar proteínas seleccionadas in vivo.

SUMARIO

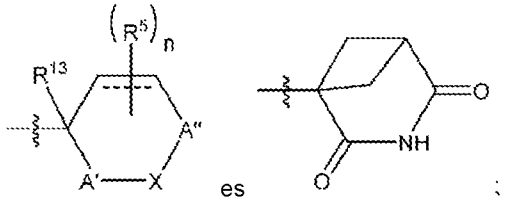
La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico;

en la que:



;

A es CR^8R^9, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, $P(O)N(alquilo)_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;

Z es O, S, CH_2, CH(alquilo C_1-C_4), o C(alquilo C_1-C_4)$_2$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amina, -NH(alifático) y -$Nalquilo_2$; o R^8 y R^9 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

Q^1, Q^2, Q^3, y Q^4 se seleccionan independientemente de CH, CR^{12}, y N; y

R^{12} se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)(alifático), -C(O)O(alifático), -NH(alifático), -N(alifático)$_2$, -NHSO$_2$(alifático), -N(alifático)SO$_2$(alifático), -NHSO$_2$(arilo o hetereoarilo), - N(alifático)SO$_2$arilo, -NHSO$_2$alquenilo, -N(alquil)SO$_2$alquenilo, -NHSO$_2$alquinilo, - N(alquil)SO$_2$alquinilo, ciano, nitro, nitroso, -SH, -Salquilo, y haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en medicina.

La información técnica expuesta a continuación puede en algunos aspectos ir más allá del alcance de la presente invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

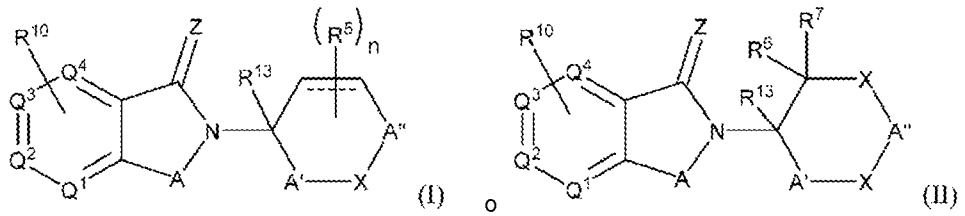
Se proporcionan compuestos heterocíclicos que se unen a la ligasa de ubiquitina E3 (normalmente a través de cereblón) ("degrones"), que se pueden usar como tales o unidos a un ligando de direccionamiento para una proteína diana seleccionada para fines terapéuticos, y métodos de uso y composiciones de los mismos, así como métodos para su preparación y fabricación. Un degrón como se describe aquí cuando está unido covalentemente (enlazador) a un ligando (ligando de direccionamiento) para una proteína diana se denomina "degronímero" debido a que logra la degradación de la proteína diana por el proteasoma. El degronímero incluye un "ligando de direccionamiento" que se une (normalmente de forma no covalente) a una proteína diana seleccionada, un "degrón" que se une (normalmente de forma no covalente) a una ligasa E3, y opcionalmente un enlazador que une covalentemente el ligando de direccionamiento al degrón.

Un degronímero proporcionado aquí o su sal farmacéuticamente aceptable o composición se puede usar para tratar un trastorno que está mediado por la proteína diana unida al ligando de direccionamiento.

En una realización, la proteína diana seleccionada deriva a partir de un gen que ha sufrido un evento de amplificación, translocación, deleción, o inversión, que causa o es causado por un trastorno médico. En ciertos aspectos, la proteína diana seleccionada se ha sido modificado postraduccionalmente mediante una, o combinaciones, de fosforilación, acetilación, acilación, incluyendo propionilación y crotilación, glicosilación ligada a N, amidación, hidroxilación, metilación, polimetilación, glicosilación ligada a O, pirogultamoilación, miristoilación, farnesilación, geranilgeranilación, ubiquitinación, sumoilación, o sulfatación, que causa o es causada por un trastorno médico. En una realización alternativa, la proteína diana se modifica covalentemente mediante un ligando de direccionamiento que se ha funcionalizado para producir un degradador, y el ligando covalente puede ser irreversible o reversible.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II. La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

Un compuesto de Fórmula I o Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico o profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable; en las que

A es CR^8R^9, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

A' es CR^1R^2, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

A" es CR^3R^4, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

X es independientemente NH, NR^{11}, CH_2, CHR^{12}, $C(R^{12})_2$, O, o S;

Z es O, S, CH_2, CH(alquilo C_1-C_4), y C(alquilo C_1-C_4)$_2$;

n es 0, 1, 2, o 3;

= es un enlace sencillo o doble;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amina, -NH(alifático, incluido alquilo), -Nalquilo$_2$;

o R^1 y R^2 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^3 y R^4 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^6 y R^7 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^8 y R^9 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos;

o R^1 y R^7 forman un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos;

o R^3 y R^7 forman un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos;

o R^{13} y R^1 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5 o 6 carbonos;

o R^{13} y R^6 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5 o 6 carbonos;

o R^{13} y R^4 forman un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos;

o R^{13} y R^5 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5 o 6 carbonos, en el que R^5 está en el carbono alfa con respecto a R^{13}, o un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos, en el que R^5 no está en el carbono alfa con respecto a R^{13},

en una realización típica W^1 es C=O;

en otra realización típica W^2 es C=O;

en otra realización típica, tanto W^1 como W^2 son C=O, y X es NH;

R^5 se selecciona en cada caso de: alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -NH(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)$_2$, -$NHSO_2$(alifático, incluido alquilo), -N(alquil)SO_2(alifático, incluido alquilo), -$NHSO_2$(arilo, incluido heteroarilo), - N(alifático, incluido alquilo)SO_2arilo, -$NHSO_2$alquenilo, -N(alquil)SO_2alquenilo, -$NHSO_2$alquinilo, - N(alquil)SO_2alquinilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y haloalquilo;

o dos sustituyentes R^5, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R^{10} es un ligando de direccionamiento del enlazador;

Q^1, Q^2, Q^3, y Q^4 se seleccionan independientemente de CH, CR^{12}, N, y en las que, en ciertas realizaciones, el número de átomos de nitrógeno es 0, 1, 2 o 3 por anillo (según lo permita el contexto), y se selecciona para producir un anillo estable y un degronímero farmacéuticamente aceptable. Cuando el Q está en un anillo de seis miembros (no fusionado o fusionado), y al menos un Q es nitrógeno, el anillo puede ser, en realizaciones no limitativas, según lo permita el contexto, una piridina, diazina, triazina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina o tetrazina.

R^{11} se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, C(O)H, -C(O)OH, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

R^{12} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)(alifático, incluido alquilo), -C(O)O(alifático, incluido alquilo), -NH(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)$_2$, -NHSO$_2$(alifático, incluido alquilo), -N(alifático, incluido alquilo)SO$_2$(alifático, incluido alquilo, -NHSO$_2$(arilo, incluido hetereoarilo), -N(alifático, incluido alquilo)SO$_2$arilo, -NHSO$_2$alquenilo, - N(alquil)SO$_2$alquenilo, -NHSO$_2$alquinilo, -N(alquil)SO$_2$alquinilo, ciano, nitro, nitroso, -SH, -Salquilo y haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

el enlazador es un grupo químico que une el degrón a un ligando de direccionamiento;

un ligando de direccionamiento es un resto que es capaz de unirse o se une a una proteína diana, y en el que la proteína diana es un mediador de una enfermedad en un hospedante, como se define con más detalle aquí;

en las que, en ciertas realizaciones, el compuesto satisface al menos uno de a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, o m:

a. n es 1 o 2;

b. al menos uno de R^1, R^2, R^3, o R^4 es alquilo;

c. R^1 y R^2 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

d. R^3 y R^4 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

e. R^6 y R^7 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

f. R^8 y R^9 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

g. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

h. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

i. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

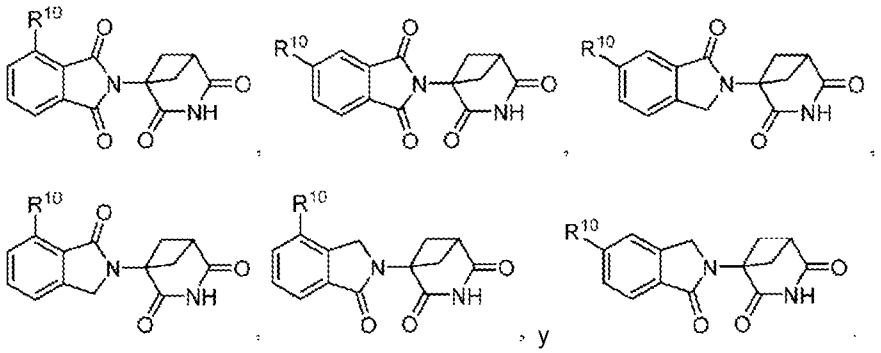
j. A es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2;

k. A' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2

l. A'' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2; o

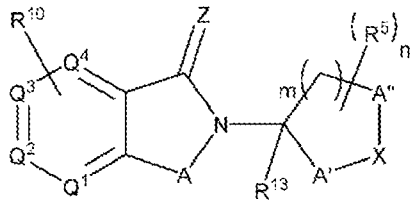
m. X es O, o S.

En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona de:



En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un degrón de Fórmula III: La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

Un compuesto de Fórmula III:



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico o profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable; en la que las variables son como se definen anteriormente,

El enlazador es un grupo químico que une el degrón a un ligando de direccionamiento.

un ligando de direccionamiento es un resto que es capaz de unirse o se une a una proteína diana, y en el que la proteína diana es un mediador de una enfermedad en un hospedante, como se define con detalle más abajo.

La Fórmula I, Fórmula II, y Fórmula III son compuestos bifuncionales con restos de direccionamiento de la ligasa de ubiquitina E3 heterocíclica (degrones) unidos mediante un enlazador a un ligando de direccionamiento (descrito con más detalle a continuación), que funciona para reclutar una proteína diana para la ligasa de ubiquitina E3 para la degradación. En ciertas realizaciones, el trastorno se selecciona de un crecimiento benigno, neoplasia, tumor, cáncer, trastorno inmune, trastorno autoinmune, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto contra hospedante, infección, incluyendo infección viral, infección bacteriana, una proteinopatía basada en amiloide, una proteinopatía, o un trastorno fibrótico. En una realización típica, el paciente es un ser humano. Un ejemplo no limitativo de un trastorno tratable por tales compuestos es la proliferación celular anormal, tal como un tumor o cáncer, en los que la proteína diana es una proteína oncogénica o un mediador de señalización de una ruta proliferativa celular anormal y su degradación disminuye el crecimiento celular anormal.

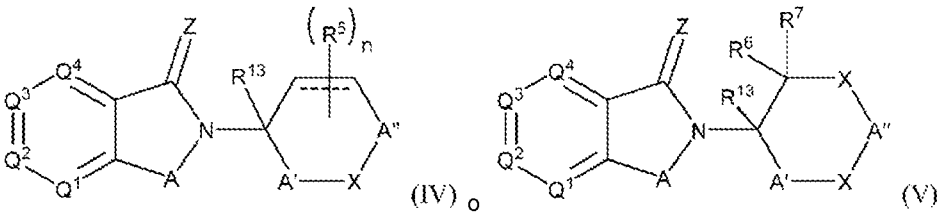
En una realización, la presente invención proporciona restos heterocíclicos que están unidos covalentemente a un ligando de proteína diana a través de un enlazador que puede ser de longitud y funcionalidad variables. En una realización, el resto degrón heterocíclico está unido directamente al ligando de direccionamiento (es decir, el enlazador es un enlace). En ciertas realizaciones, el enlazador puede ser cualquier grupo químicamente estable que una el degrón heterocíclico al ligando de direccionamiento. En una realización típica, el enlazador tiene una cadena de 2 a 14, 15, 16, 17, 18 o 20 o más átomos de carbono, de los cuales uno o más carbonos pueden ser reemplazados por un heteroátomo tal como O, N, S o P, siempre que la molécula resultante tenga una vida útil estable durante al menos 2 meses, 3 meses, 6 meses o 1 año como parte de una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, y sea en sí misma farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la cadena tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos contiguos en la cadena. Por ejemplo, la cadena puede incluir 1 o más unidades de etilenglicol, y en algunas realizaciones, puede tener al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más unidades de etilenglicol contiguas, parcialmente contiguas o no contiguas en el enlazador. En ciertas realizaciones, la cadena tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 ramificaciones, que pueden ser independientemente sustituyentes alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alquenilo, o alquinilo, que, en una realización, cada ramificación tiene 10, 8, 6, 4, 3, 2 carbonos o un carbono.

En una realización, la proteína diana es una proteína que no se puede modificar por fármacos en el sentido clásico, ya que no tiene un bolsillo de unión o un sitio activo que se pueda inhibir o unir de otro modo, y no se puede controlar fácilmente de manera alostérica. En otra realización, la proteína diana es una proteína que se puede tratar con fármacos en el sentido clásico. A continuación se proporcionan ejemplos de proteínas diana.

En una realización alternativa, un degrón heterocíclico de Fórmula III, IV o VI como se describe aquí se puede usar solo (es decir, no como parte de un degronímero) como un ligante *in vivo* de cereblón, que se puede administrar a un hospedante, por ejemplo un ser humano, que lo necesite, en una cantidad eficaz, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable, para cualquier indicación terapéutica que se pueda tratar modulando la función y/o actividad del complejo de proteína E3 Ubiquitin Ligasa que contiene cereblón, incluidos, pero sin limitarse a, los usos conocidos para los ligantes de cereblón talidomida, pomalidomida o lenalidomida. En ciertas realizaciones alternativas, el compuesto de Fórmula III, IV o VI puede activar, disminuir o cambiar la actividad natural de cereblón.

Así, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula IV o Fórmula IV: La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

Un compuesto de Fórmula IV o Fórmula V:



(IV) o (V)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico, profármaco, y/o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que:

en la que las variables son como se describen anteriormente, y en ciertas realizaciones se requiere al menos uno de: a, b, c, d, e, f, g, h, i, o j:

a. R^1 y R^2 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

b. R^3 y R^4 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

c. R^6 y R^7 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

d. R^8 y R^9 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

e. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

f. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 miembros;

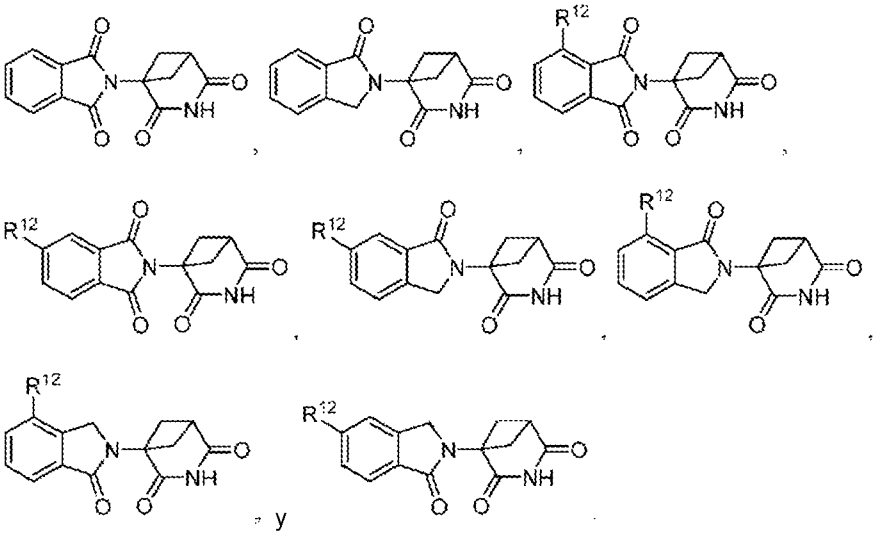
g. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

h. A es P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;

i. A' SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$; o

j. A'' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$.

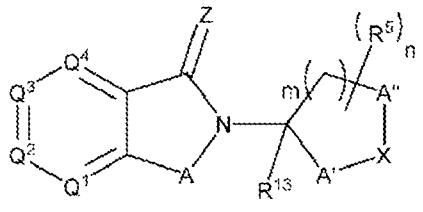
En una realización, el compuesto de Fórmula III se selecciona de:



y

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un degrón de Fórmula VI: La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

Un compuesto de Fórmula VI:



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico o un profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable;

en la que las variables son como se describen anteriormente, y en ciertas realizaciones se requiere al menos uno de: a, b, c, d, e, f, g, h, l, j, k, l, o m:

a. m es 3 y n no es 0;

b. R^1 y R^2 forman un espirociclo;

c. R^3 y R^4 forman un espirociclo;

d. R^6 y R^7 forman un espirociclo;

e. R^8 y R^9 forman un espirociclo;

f. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

g. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

h. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

i. R^{13} y R^5 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

j. R^{13} y R^5 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

k. A es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$; o

l. A' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$; o

m. A" es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;

Los compuestos de Fórmula IV, Fórmula V y Fórmula VI no incluyen un enlazador ni un ligando de direccionamiento. Estos compuestos de Fórmula IV, Fórmula V y Fórmula VI, por ejemplo, son útiles como agentes terapéuticos para cualquier trastorno que pueda tratarse mediante la unión a la subunidad 15riltio de la ligasa E3, cuando se administran en una cantidad eficaz a un hospedante, incluido un ser humano, para el tratamiento de un trastorno médico. Los trastornos incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular anormal, incluido un tumor o cáncer, o un trastorno mieloproliferativo o linfoproliferativo, tales como linfomas de células B o T, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Wiskott-Aldrich, o un trastorno linfoproliferativo postrasplante; un trastorno inmune, incluyendo trastornos autoinmunes como tales enfermedad de Addison, celiaquía, dermatomiositis, enfermedad de Graves, tiroiditis, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, artritis reactiva, lupus, o diabetes tipo I; una enfermedad de disfunción cardíaca, incluyendo hipercolesterolemia; una enfermedad infecciosa, incluyendo infecciones virales y/o bacterianas; una afección inflamatoria, incluyendo asma, úlceras pépticas crónicas, tuberculosis, artritis reumatoide, periodontitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o hepatitis.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI tiene al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad superior a la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecido. En una realización, el compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI incluye un átomo de deuterio o múltiples átomos de deuterio.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona de pericia normal en la técnica a la que pertenece esta solicitud. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque en la práctica o prueba de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Las referencias citadas aquí no se admiten como técnica anterior a la solicitud reivindicada. En caso de conflicto,

prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos, y no pretenden ser limitativos.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

La presente invención incluye así al menos las siguientes características:

(a) un compuesto heterocíclico de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, derivados isotópicos (incluido un derivado deuterado) y profármacos del mismo;

(b) un compuesto heterocíclico de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III para el tratamiento de un trastorno que está mediado por una proteína diana seleccionada, en el que el compuesto incluye un ligando de direccionamiento para la proteína diana, y en el que el compuesto heterocíclico está opcionalmente unido al ligando de direccionamiento a través de un enlazador;

uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III en una cantidad eficaz en el tratamiento de un paciente, incluyendo un ser humano, con un trastorno mediado por una proteína diana, incluyendo proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer, un trastorno inmune, un trastorno autoinmune o un trastorno inflamatorio, un trastorno cardíaco, una enfermedad infecciosa, u otro trastorno que responde a tal tratamiento;

(d) uso de un compuesto de Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI en una cantidad eficaz, en el tratamiento de un paciente, incluyendo un ser humano, con proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer, un trastorno inmune, un trastorno autoinmune o un trastorno inflamatorio, un trastorno cardíaco, una enfermedad infecciosa, u otro trastorno que responde tal tratamiento;

uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico;

(d) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo, que son útiles en el tratamiento de una proliferación celular anormal tal como cáncer, incluyendo cualquiera de los cánceres descritos aquí;

(e) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, y sales farmacéuticamente aceptables, derivados isotópicos y profármacos del mismo, que son útiles en el tratamiento de un tumor, incluyendo cualquiera de los tumores descritos aquí;

(f) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo, que son útiles en el tratamiento de un trastorno inmune, autoinmune o inflamatorio;

(i) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo que son útiles en el tratamiento de una infección, incluida una infección viral, que incluye, pero no se limita a, VIH, VHB, VHC y VSR;

(h) una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para el tratamiento del hospedante del compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(i) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, como una mezcla de enantiómeros o diastereómeros (según corresponda), incluyendo como un racemato;

(j) un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí, en forma enantiomérica o diastereoméricamente enriquecida (según corresponda), incluyendo como enantiómero el diastereómero aislado (es decir, con una pureza superior al 85, 90, 95, 97 o 99%); y

(k) un procedimiento para la preparación de productos terapéuticos que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI como se describe aquí.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las FIG. 1A-1C presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor X de retenoides (RXR), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1D-1F presentan ejemplos de ligandos generales de direccionamiento de dihidrofolato reductasa (DHFR), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1G presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de dihidrofolato reductasa de Bacillus anthracis (BaDHFR), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1H-1J presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteína de choque térmico 90 (HSP90), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1K-1Q presentan ejemplos de ligandos generales de direccionamiento de cinasas y fosfatasas, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1R-1S presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de tirosina cinasas, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1T presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la Aurora cinasa, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1U presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteína tirosina fosfatasa, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1V presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ALK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1W presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ABL, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1X presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1Y-1Z presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MET, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1AA presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de mTORC1 y/o mTORC2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1BB-1CC presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor del factor de crecimiento de mastocitos/células madre (SCFR), también conocido como receptor de c-KIT, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1DD presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de IGF 1R y/o IR, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1EE-1FF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de HDM2 y/o MDM2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1GG-1MM presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de proteínas que contienen bromodominio BET, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1NN presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de HDAC, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1OO presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor RAF, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1PP presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor FKBP, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1QQ-1TT presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de andrógenos, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1UU presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de estrógeno, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1VV-1WW presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de la hormona tiroidea, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1XX presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteasa del VIH, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1YY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la integrasa del VIH, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1ZZ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteasa del VHC, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1AAA presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de AP1 y/o AP2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1BBB-1CCC presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MCL-1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1DDD presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de IDH1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1EEE-1FFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de RAS o RASK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1GGG presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de MERTK o MER, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1HHH-1III presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EGFR, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 1JJJ-1KKK presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de FLT3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 1LLL presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMRCA2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2A presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del inhibidor de cinasa U09-CX-5279 (derivatizado), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2B-2C presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, incluidos los compuestos inhibidores de cinasas Y1W e Y1X (derivatizados), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse los inhibidores de cinasas identificados en Millan et al. "Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease" J. Med. Chem., 54: 7797 (2011).

La FIG. 2D presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, incluyedo los compuestos inhibidores de cinasas 6TP y 0TP (derivatizados), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véasne los inhibidores de cinasas identificados en Schenkel et al. "Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors" J. Med. Chem., 54 (24): 8440-8450 (2011).

La FIG. 2E presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, incluyendo el compuesto inhibidor de cinasas 07U, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse los inhibidores de cinasas identificados en Van Eis et al. "2 6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes" Biorg. Med. Chem. Lett., 21(24): 7367-72 (2011).

La FIG. 2F presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, incluyendo el compuesto inhibidor de cinasas YCF, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener

más ejemplos y ligandos relacionados, véanse los inhibidores de cinasas identificados en Lountos et al. "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2) a Drug Target for Cancer Therapy" J. Struct. Biol., 176: 292 (2011).

Las FIG. 2G-2H presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, incluyendo los inhibidores de cinasas XK9 y NXP (derivatizados), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse los inhibidores de cinasas identificados en Lountos et al. "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2) a Drug Target for Cancer Therapy" J. Struct. Biol., 176: 292 (2011).

Las FIG. 2I-2J presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de inhibidores de cinasas, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2K-2M presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la cinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Baumli et al. "The structure of P-TEFb (CDK9/cyclin T1) its complex with flavopiridol and regulation by phosphorylation." Embo J., 27: 1907-1918 (2008); Bettayeb et al. "CDK Inhibitors Roscovitine and CR8 Trigger Mcl-1 Down-Regulation and Apoptotic Cell Death in Neuroblastoma Cells." Genes Cancer, 1: 369-380 (2010); Baumli et al. "Halogen bonds form the basis for selective P-TEFb inhibition by DRB." Chem.Biol. 17: 931-936 (2010); Hole et al. "Comparative Structural and Functional Studies of 4-(Thiazol- 5-YI)-2-(Phenylamino)Pyrimidine-5-Carbonitrile Cdk9 Inhibitors Suggest the Basis for Isotype Selectivity." J.Med.Chem. 56: 660 (2013); Lücking et al. "Identification of the potent and highly selective PTEFb inhibitor BAY 1251152 for the treatment of cancer - From p.o. to i.v. application via scaffold hops." Lücking et al. U. AACR Annual Meeting, abril 1-5, 2017 Washington, D.C. USA.

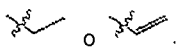
Las FIG. 2N-2P presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Lu H.; Schulze-Gahmen U.; "Toward understanding the structural basis of cyclin-dependent kinase 6 specific inhibition." J. Med. Chem., 49: 3826-3831 (2006); 4-(Pyrazol-4-yl)-pyrimidines as selective inhibitors of cyclin-dependent kinase 4/6. Cho et al. (2010) J.Med.Chem. 53: 7938-7957; Cho Y.S. et al. "Fragment-Based Discovery of 7-Azabenzimidazoles as Potent Highly Selective and Orally Active CDK4/6 Inhibitors." ACS Med Chem Lett 3: 445-449 (2012); Li Z. et al. "Discovery of AMG 925 a FLT3 and CDK4 dual kinase inhibitor with preferential affinity for the activated state of FLT3." J. Med. Chem. 57: 3430-3449 (2014); Chen P. et al. "Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance." Mol. Cancer Ther. 15: 2273-2281 (2016).

La FIG. 2Q presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la cinasa dependiente de ciclina 12 y/o de la cinasa dependiente de ciclina 13, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Zhang T. et al. "Covalent Targeting of Remote Cysteine Residues to Develop Cdk12 and Cdk13 Inhibitors." Nat. Chem. Biol. 12: 876 (2016).

Las FIG. 2R-2S presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de glucocorticoides, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2T-2U presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de RasG12C, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2V presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de Her3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, y R' es



La FIG. 2W presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de Bcl-2 o Bcl-XI, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2X-2NN presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BCL2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Toure B. B. et al. "The role of the acidity of N-heteroaryl sulfonamides as inhibitors of bcl-2 family protein-protein interactions." ACS Med Chem Lett, 4: 186-190 (2013); Porter J. e.t al. "Tetrahydroisoquinoline Amide Substituted Phenyl Pyrazoles as Selective Bcl-2 Inhibitors" Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 230 (2009); Souers A.J. et al. "ABT-199 a potent and selective BCL-2 inhibitor achieves antitumor activity while sparing platelets." Nature Med. 19: 202-208 (2013); Angelo Aguilar et al. "A Potent and Highly Efficacious Bcl-2/Bcl-xL Inhibitor" J Med Chem. 56(7): 3048-3067 (2013); Longchuan Bai et al. "BM-1197: A Novel and Specific Bcl-2/Bcl-xL Inhibitor Inducing Complete and Long-Lasting Tumor Regression In Vivo" PloS ONE 9(6): e99404; Fariba Ne'mati1 et al. "Targeting Bcl-2/Bcl-XL Induces Antitumor Activity in Uveal Melanoma

Patient-Derived Xenografts" PloS ONE 9(1): e80836; documento WO2015011396, titulado "Novel derivatives of indole and pyrrole method for the production thereof and pharmaceutical compositions containing same"; documento WO2008060569A1, titulado "Compounds and methods for inhibiting the interaction of Bcl proteins with binding partners"; "Inhibitors of the anti-apoptotic Bcl-2 proteins: a patent review" Expert Opin. Ther. Patents 22(1):2008 (2012); y, Porter et al. "Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors" Bioorg Med Chem Lett., 19(1):230-3 (2009).

Las FIG. 2OO-2UU presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BCL-XI, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Zhi-Fu Tao et al. "Discovery of a Potent and Selective BCL-XI, Inhibitor with in Vivo Activity" ACS Med. Chem. Lett., 5: 1088-1093 (2014); Joel D. Leverson et al. "Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy" Science Translational Medicine, 7:279ra40 (2015); y la estructura cristalina PDB 3ZK6 (Guillaume Lessene et al. "Structure-guided design of a selective BCL-XI, inhibitor" Nature Chemical Biology 9: 390-397 (2013))

La FIG. 2VV presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PPAR-gamma, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2WW-2YY presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EGFR que se dirigen contra el mutante L858R de EGFR, incluyendo erlotinib, gefitnib, afatinib, neratinib, y dacomitinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2ZZ-2FFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EGFR que se dirigen contra el mutante T790M de EGFR, incluyendo 23riltiol23n, rociletinib, olmutinib, naquotinib, nazartinib, PF-06747775, Icotinib, Neratinib Avitinib, Tarloxotinib, PF-0645998, Tesevatinib, Transtinib, WZ-3146, WZ8040, y CNX-2006, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2GGG presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EGFR que se dirigen contra el mutante C797S de EGFR, incluyendo EAI045, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2HHH presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BCR-ABL que se dirigen contra el 23rilt T315I de BCR-ABL, incluyendo Nilotinib y Dasatinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, la estructura cristalina PDB 3CS9.

La FIG. 2III presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento que se dirigen contra BCR-ABL, incluyendo Nilotinib, Dasatinib Ponatinib y Bosutinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2JJJ-2KKK presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ALK que se dirigen contra el mutante L1196M de ALK, incluyendo Ceritinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, la estructura cristalina PDB 4MKC.

La FIG. 2LLL presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK2 que se dirigen contra el mutante JAK2V617F, incluyendo Ruxolitinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2MMM presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRAF que se dirigen contra el mutante V600E de BRAF, incluyendo Vemurafenib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PBD 3OG7.

La FIG. 2NNN presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRAF, incluyendo Dabrafenib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2OOO presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de LRRK2 que se dirigen contra el mutante R1441C de LRRK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2PPP presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de LRRK2 que se dirigen contra el mutante G2019S de LRRK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2QQQ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de LRRK2 que se dirigen contra el mutante I2020T de LRRK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2RRR-2TTT presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PDGFRα que se dirigen contra el mutante T674I de PDGFRα, incluyendo AG-1478, CHEMBL94431, Dovitinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, Janex 1, Pazopanib, PD153035, Sorafenib, Sunitinib, y WHI-P180, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2UUU presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante G691S de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2VVV presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante R749T de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2WWW presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante E762Q de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2XXX presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante Y791F de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2YYY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante V804M de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2ZZZ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de RET que se dirigen contra el mutante M918T de RET, incluyendo tozasertib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2AAAA presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de proteínas de unión a ácidos grasos, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2BBBB presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2CCCC presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del dominio Kringle V 4BVV, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2DDDD presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de lactoilglutationa liasa, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2EEEE-2FFFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de mPGES-1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2GGGG-2JJJJ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del factor Xa, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Maignan S. et al. "Crystal structures of human factor Xa complexed with potent inhibitors." J. Med. Chem. 43: 3226-3232 (2000); Matsusue T. et al. "Factor Xa Specific Inhibitor that Induces the Novel Binding Model in Complex with Human Fxa." (por publicar); las estructuras cristalinas PDB 1iqh, 1iqi, 1iqk, y 1iqm; Adler M. et al. "Crystal Structures of Two Potent Nonamidine Inhibitors Bound to Factor Xa." Biochemistry 41: 15514-15523 (2002); Roehrig S. et al. "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-({(5S)-2-Oxo-3- [4-(3-Oxomorpholin-4-Yl)Phenyl]-1 3-Oxazolidin-5-Yl}Methyl)Thiophene-2- Carboxamide (Bay 59-7939): An Oral Direct Factor Xa Inhibitor." J. Med. Chem. 48: 5900 (2005); Anselm L. et al. "Discovery of a Factor Xa Inhibitor (3R 4R)-1-(2 2-Difluoro-Ethyl)-Pyrrolidine-3 4-Dicarboxylic Acid 3-[(5-Chloro-Pyridin-2-Yl)-Amide] 4-{[2-Fluoro-4-(2-Oxo-2H-Pyridin-1-Yl)-Phenyl]-Amide} as a Clinical Candidate." Bioorg. Med. Chem. 20: 5313 (2010); y Pinto D.J. et al. "Discovery of 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4 5 6 7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3 4-c]pyridine-3-carboxamide (Apixaban BMS-562247) a Highly Potent Selective Efficacious and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa." J. Med. Chem. 50: 5339-5356 (2007).

La FIG. 2KKKK presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de calicreína 7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Maibaum J. et al. "Small-molecule factor D inhibitors targeting the alternative complement pathway." Nat. Chem. Biol. 12: 1105-1110 (2016).

Las FIG. 2LLLL-2MMMM presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de catepsina K, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Rankovic Z. et al. "Design and optimization of a series of novel 2-cyano-pyrimidines as cathepsin K inhibitors" Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 1524-1527 (2010); y Cai J. et al. "Trifluoromethylphenyl as P2 for ketoamide-based cathepsin S inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 6890-6894 (2010).

La FIG. 2NNNN presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de catepsina L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Kuhn B. et al. "Prospective Evaluation of Free Energy Calculations for the Prioritization of Cathepsin L Inhibitors." J. Med. Chem. 60: 2485-2497 (2017).

La FIG. 2OOOO presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de catepsina S, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Jadhav P.K. et al. "Discovery of Cathepsin S Inhibitor LY3000328 for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm" ACSMed. Chem. Lett. 5: 1138-1142." (2014).

Las FIG. 2PPPP-2SSSS presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MTH1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Kettle J.G. et al. "Potent and Selective Inhibitors of Mth1 Probe its Role in Cancer Cell Survival." J. Med. Chem. 59: 2346 (2016); Huber K.V.M. et al. "Stereospecific Targeting of Mth1 by (S)-Crizotinib as an Anticancer Strategy." Nature 508: 222 (2014); Gad H. et al. "MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool." Nature 508: 215-221 (2014); Nissink J.W.M. et al. "Mth1 Substrate Recognition-an Example of Specific Promiscuity." Plos One 11: 51154 (2016); y Manuel Ellermann et al. "Novel class of potent and selective inhibitors efface MTH1 as broad-spectrum cancer target." AACR National Meeting Abstract 5226, 2017.

Las FIG. 2TTTT-2ZZZZ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MDM2 y/o MDM4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Popowicz G.M. et al. "Structures of low molecular weight inhibitors bound to MDMX and MDM2 reveal new approaches for p53-MDMX/MDM2 antagonist drug discovery." Cell Cycle, 9 (2010); Miyazaki M. et al. "Synthesis and evaluation of novel orally active p53-MDM2 interaction inhibitors." Bioorg. Med. Chem. 21: 4319-4331 (2013); Miyazaki M. et al. "Discovery of DS-5272 as a promising candidate: A potent and orally active p53-MDM2 interaction inhibitor." Bioorg Med Chem. 23: 2360-7 (2015); Holzer P. et al. "Discovery of a Dihydroisoquinolinone Derivative (NVP-CGM097): A Highly Potent and Selective MDM2 Inhibitor Undergoing Phase 1 Clinical Trials in p53wt Tumors." J. Med. Chem. 58: 6348-6358 (2015); Gonzalez-Lopez de Turiso F. et al. "Rational Design and Binding Mode Duality of MDM2-p53 Inhibitors." J. Med. Chem. 56: 4053-4070 (2013); Gessier F. et al. "Discovery of dihydroisoquinolinone derivatives as novel inhibitors of the p53-MDM2 interaction with a distinct binding mode." Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 3621-3625 (2015); Fry D.C. et al. "Deconstruction of a nutlin: dissecting the binding determinants of a potent protein-protein interaction inhibitor." ACS Med Chem Lett 4: 660-665 (2013); Ding Q. et al. "Discovery of RG7388 a Potent and Selective p53-MDM2 Inhibitor in Clinical Development." J. Med. Chem. 56: 5979-5983 (2013); Wang S. et al. "SAR405838: an optimized inhibitor of MDM2-p53 interaction that induces complete and durable tumor regression." Cancer Res. 74: 5855-5865 (2014); Rew Y. et al. "Discovery of AM-7209 a Potent and Selective 4-Amidobenzoic Acid Inhibitor of the MDM2-p53 Interaction." J. Med. Chem. 57: 10499-10511 (2014); Bogen S.L. et al. "Discovery of Novel 3 3-Disubstituted Piperidines as Orally Bioavailable Potent and Efficacious HDM2-p53 Inhibitors." ACSMed. Chem. Lett. 7: 324-329 (2016); y Sun D. et al. "Discovery of AMG 232 a Potent Selective and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development." J. Med. Chem. 57: 1454-1472 (2014).

Las FIG. 2AAAAA-2EEEEE presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PARP1, PARP2 y/o PARP3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Iwashita A. et al. "Discovery of quinazolinone and quinoxaline derivatives as potent and selective poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitors." Febs Lett. 579: 1389-1393 (2005); la estructura cristalina PDB 2RCW (PARP complejada con A861695, Park C.H.); la estructura cristalina PDB 2RD6 (PARP complejada con A861696, Park C.H.); la estructura cristalina PDB 3GN7; Miyashiro J. et al. "Synthesis and SAR of novel tricyclic quinoxalinone inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1)" Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 4050-4054 (2009); Gandhi V.B. et al. "Discovery and SAR of substituted 3-oxoisoindoline-4-carboxamides as potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) for the treatment of cancer." Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 1023-1026 (2010); Penning T.D. et al. "Optimization of phenyl-substituted benzimidazole carboxamide poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors: identification of (S)-2-(2-fluoro-4-27rylthiol27n -2-yl)phenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (A-966492) a highly potent and efficacious inhibitor." J. Med. Chem. 53: 3142-3153 (2010); Ye N. et al. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Series of Benzo[de][1 7]27rylthiol27ne27-7(8H)-ones Bearing a Functionalized Longer Chain Appendage as Novel PARP1 Inhibitors." J. Med. Chem. 56: 2885-2903 (2013); Patel M.R. et al. "Discovery and Structure-Activity Relationship of Novel 2 3-Dihydrobenzofuran-7-carboxamide and 2 3-Dihydrobenzofuran-3(2H)-one-7-carboxamide Derivatives as Poly(ADP-ribose)polymerase-1 Inhibitors." J. Med. Chem. 57: 5579-5601 (2014); Thorsell A.G. et al. "Structural Basis for Potency and Promiscuity in Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and Tankyrase Inhibitors. " J. Med. Chem. 60:1262-1271 (2012); la estructura cristalina PDB 4RV6 ("Human ARTD1 (PARP1) catalytic domain in complex with inhibitor Rucaparib", Karlberg T. et al.); Papeo G.M.E. et al. "Discovery of 2-[1-(4 4-Difluorocyclohexyl)Piperidin-4-Yl]-6-Fluoro-3-Oxo-2 3-Dihydro-1H-Isoindole-4-Carboxamide (Nms-P118): A Potent Orally Available and Highly Selective Parp- 1 Inhibitor for Cancer Therapy." J. Med. Chem. 58: 6875 (2015); Kinoshita T. et al. "Inhibitor-induced structural change of the active site of human poly(ADP-ribose) polymerase." Febs Lett. 556: 43-46 (2004); y Gangloff A.R. et al. "Discovery of novel benzo[b][1 4]oxazin-3(4H)-ones as poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 4501-4505 (2013).

Las FIG. 2FFFFF-2GGGGG presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PARP14, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2HHHHH presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PARP15, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2IIIII presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del dominio PDZ, en los que R es el punto en el que se une el o los enlazadores.

La FIG. 2JJJJJ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del dominio de la fosfolipasa A2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2KKKKK presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteína S100-A7 2WOS, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2LLLLL-2MMMMM presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de saposina B, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2NNNNN-2OOOOO presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de Sec7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2PPPPP-2QQQQQ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del dominio SH2 de pp60Src, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2RRRRR presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de Tank1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2SSSSS presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SF6D de la ligasa Ubc9 SUMO E2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2TTTTT presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de Src, incluyendo AP23464, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 2UUUUU-2XXXXX presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de Src-AS1 y/o Src AS2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2YYYYY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK3, incluyendo Tofacitinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 2ZZZZZ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ABL, incluyendo tofacitinib y ponatinib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3A-3B presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MEK1, incluyendo PD318088, Trametinib y G-573, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3C presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de KIT, incluyendo Regorafenib, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3D-3E presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la transcriptasa inversa del VIH, incluyendo Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabina, Ritonavir, Raltegravir y Atazanavir, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3F-3G presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteasa del VIH, incluyendo ritonavir, raltegravir y atazanavir, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3H-3I presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de KSR1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3J-3L presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de CNNTB1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3M presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BCL6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3N-3O presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PAK1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3P-3R presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PAK4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3S-3T presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de TNIK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3U presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de MEN1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3V-3W presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ERK1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3X presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de IDO1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3Y presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de CBP, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3Z-3SS presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MCL1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Tanaka Y. et al "Discovery of potent Mcl-1/Bcl-xL dual inhibitors by using a hybridization strategy based on structural analysis of target proteins." J. Med. Chem. 56: 9635-9645 (2013); Friberg A. et al. "Discovery of potent myeloid cell leukemia 1 (Mcl-1) inhibitors using fragment-based methods and structure-based design." J. Med. Chem. 56: 15-30 (2013); Petros A. M. et al "Fragment-based discovery of potent inhibitors of the anti-apoptotic MCL-1 protein." Bioorg. Med. Chem. Lett. 24: 1484-1488 (2014); Burke J.P. et al. "Discovery of tricyclic indoles that potently inhibit mcl-1 using fragment-based methods and structure-based design." J. Med. Chem. 58: 3794-3805 (2015); Pelz N.F. et al. "Discovery of 2-Indole-acylsulfonamide Myeloid Cell Leukemia 1 (Mcl-1) Inhibitors Using Fragment-Based Methods." J. Med. Chem. 59: 2054-2066 (2016); Clifton M.C. et al. "A Maltose-Binding Protein Fusion Construct Yields a Robust Crystallography Platform for MCL1." Plos One 10: e0125010-e0125010 (2015); Kotschy A et al. "The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models. Nature 538:477-482 (2016); documento EP 2886545 A1, titulado "New thienopyrimidine derivatives a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them"; Jeffrey W. Johannes et al. "Structure Based Design of Non-Natural Peptidic Macrocyclic Mcl-1 Inhibitors" ACS Med. Chem. Lett. (2017); DOI: 10.1021/acsmedchemlett.6b00464; Bruncko M. et al. "Structure-Guided Design of a Series of MCL-1 Inhibitors with High Affinity and Selectivity." J. Med. Chem. 58: 2180-2194 (2015); Taekyu Lee et al. "Discovery and biological characterization of potent myeloid cell leukemia-1 inhibitors." FEBS Letters 591: 240-251 (2017); Chen L.et al. "Structure-Based Design of 3-Carboxy-Substituted 1 2 3 4-Tetrahydroquinolines as Inhibitors of Myeloid Cell Leukemia-1 (Mcl-1)." Org. Biomol. Chem. 14:5505-5510 (2016); documento US 2016/0068545, titulado "Tetrahydronaphthalene derivatives that inhibit mcl-1 protein"; WO 2016207217 A1 titled "Preparation of new bicyclic derivatives as pro-apoptotic agents"; Gizem Akçay et al. "Inhibition of Mcl-1 through covalent modification of a noncatalytic lysine side chain" Nature Chemical Biology 12: 931-936 (2016).

La FIG. 3TT presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ASH1L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, la estructura cristalina PDB 4YNM ("Human ASH1L SET domain in complex with S-adenosyl methionine (SAM)" Rogawski D.S. et al.)

Las FIG. 3UU-3WW presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ATAD2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Chaikuad A. et al. "Structure-based approaches towards identification of fragments for the low-druggability ATAD2 bromodomain" Med Chem Comm 5: 1843-1848 (2014); Poncet-Montange G. et al. "Observed bromodomain flexibility reveals histone peptide- and small molecule ligandcompatible forms of ATAD2." Biochem. J. 466: 337-346 (2015); Harner M.J. et al. "Fragment-Based Screening of the Bromodomain of ATAD2." J. Med. Chem. 57: 9687-9692 (2014); Demont E.H. et al. "Fragment-Based Discovery of Low-Micromolar Atad2 Bromodomain Inhibitors." J. Med. Chem. 58: 5649 (2015); y Bamborough P. et al. "Structure-Based Optimization of Naphthyridones into Potent Atad2 Bromodomain Inhibitors." J. Med. Chem. 58: 6151 (2015).

Las FIG. 3XX-3AAA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BAZ2A y BAZ2B, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4CUU ("Human Baz2B in Complex with Fragment-6 N09645" Bradley A. et al.); la estructura cristalina PDB 5CUA ("Second Bromodomain of Bromodomain Adjacent to Zinc Finger Domain Protein 2B (BAZ2B) in complex with 1-Acetil-4-(4-hidroxifenil)piperazine". Bradley A. et al.); Ferguson F.M. et al. "Targeting low-druggability bromodomains: fragment based screening and inhibitor

design against the BAZ2B bromodomain." J. Med. Chem. 56: 10183-10187 (2013); Marchand J.R. et al. "Derivatives of 3-Amino-2-methylpyridine as BAZ2B Bromodomain Ligands: In Silico Discovery and in Crystallo Validation." J. Med. Chem. 59: 9919-9927 (2016); Drouin L. et al. "Structure Enabled Design of BAZ2-ICR A Chemical Probe Targeting the Bromodomains of BAZ2A and BAZ2B." J. Med. Chem. 58: 2553-2559 (2015); Chen P. et al. "Discovery and characterization of GSK2801 a selective chemical probe for the bromodomains BAZ2A and BAZ2B." J. Med. Chem. 59:1410-1424 (2016).

La FIG. 3BBB presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRD1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB SAME ("the Crystal Structure of the Bromodomain of Human Surface Epitope Engineered Brd1A in Complex with 3D Consortium Fragment 4-Acetyl-Piperazin-2-One Pearce", N.M. et al.); la estructura cristalina PDB 5AMF ("Crystal Structure of the Bromodomain of Human Surface Epitope Engineered Brd1A in Complex with 3D Consortium Fragment Ethyl 4 5 6 7-Tetrahydro-1H-Indazole-5-Carboxylate", Pearce N.M. et al.); la estructura cristalina PDB 5FG6 ("the Crystal structure of the bromodomain of human BRD1 (BRPF2) in complex with OF-1 chemical probe.", Tallant C. et al.); Filippakopoulos P. et al. "Histone recognition and large-scale structural analysis of the human bromodomain family." Cell, 149: 214-231 (2012).

Las FIG. 3CCC-3EEE presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del bromodominio 1 de BRD2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2ydw; la estructura cristalina PDB 2yek; la estructura cristalina PDB 4a9h; la estructura cristalina PDB 4a9f; la estructura cristalina PDB 4a9i; la estructura cristalina PDB 4a9m; la estructura cristalina PDB 4akn; la estructura cristalina PDB 4alg, y la estructura cristalina PDB 4uyf.

Las FIG. 3FFF-3HHH presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del bromodominio 2 de BRD2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3oni; Filippakopoulos P. et al. "Selective Inhibition of BET Bromodomains." Nature 468: 1067-1073 (2010); la estructura cristalina PDB 4j1p; McLure K.G. et al. "RVX-208: an Inducer of ApoA-I in Humans is a BET Bromodomain Antagonist." Plos One 8: e83190-e83190 (2013); Baud M.G. et al. "Chemical biology. A bump-and-hole approach to engineer controlled selectivity of BET bromodomain chemical probes" Science 346: 638-641 (2014); Baud M.G. et al. "New Synthetic Routes to Triazolo-benzodiazepine Analogues: Expanding the Scope of the Bump-and-Hole Approach for Selective Bromo and Extra-Terminal (BET) Bromodomain Inhibition" J. Med. Chem. 59: 1492-1500 (2016); Gosmini R. et al. "The Discovery of I-Bet726 (Gsk1324726A) a Potent Tetrahydroquinoline Apoa1 Up-Regulator and Selective Bet Bromodomain Inhibitor" J. Med. Chem. 57: 8111 (2014); la estructura cristalina PDB 5EK9 ("Crystal structure of the second bromodomain of human BRD2 in complex with a hydroquinolinone inhibitor", Tallant C. et al); la estructura cristalina PDB 5BT5; la estructura cristalina PDB 5dfd; Baud M.G. et al. "New Synthetic Routes to Triazolo-benzodiazepine Analogues: Expanding the Scope of the Bump-and-Hole Approach for Selective Bromo and Extra-Terminal (BET) Bromodomain Inhibition" J. Med. Chem. 59: 1492-1500 (2016).

Las FIG. 3III-3JJJ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del bromodominio 1 de BRD4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5WUU y la estructura cristalina PDB 5F5Z.

Las FIG. 3KKK-3LLL presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del bromodominio 2 de BRD4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Chung C.W. et al. "Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the Bet Family Bromodomains" J. Med. Chem. 54: 3827 (2011) y Ran X. et al. "Structure-Based Design of gamma-Carboline Analogues as Potent and Specific BET Bromodomain Inhibitors" J. Med. Chem. 58: 4927-4939 (2015).

La FIG. 3MMM presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRDT, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4flp y la estructura cristalina PDB 4kcx.

Las FIG. 3NNN-3QQQ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRD9, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4nqn; la estructura cristalina PDB 4uit; la estructura cristalina PDB 4uiu; la estructura cristalina PDB 4uiv; la estructura cristalina PDB 4z6h; la estructura cristalina PDB 4z6i; la estructura cristalina PDB 5e9v; la estructura cristalina PDB 5eu1; la estructura cristalina PDB 5flh; y la estructura cristalina PDB 5fp2.

La FIG. 3RRR presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMARCA4 PB1 y/o SMARCA2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, A es N o CH, y m es 0 1 2 3 4 5 6 7 u 8.

Las FIG. 3SSS-3XXX presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de bromodominios adicionales, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Hewings et al. "3 5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands." J. Med. Chem. 54 6761-6770 (2011); Dawson et al. "Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion Leukemia." Nature, 478, 529-533 (2011); documentos US 2015/0256700; US 2015/0148342; WO 2015/074064; WO 2015/067770; WO 2015/022332; WO 2015/015318; y WO 2015/011084.

La FIG. 3YYY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PB1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3mb4; la estructura cristalina PDB 4q0n; y la estructura cristalina PDB 5fh6.

La FIG. 3ZZZ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMARCA4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina 3uvd y la estructura cristalina 5dkd.

La FIG. 3AAAA presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMARCA2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina 5dkc y la estructura cristalina 5dkh.

La FIG. 3BBBB presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de TRIM24 (TIF1a) y/o BRPF1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, y m es 0 1 2 3 4 5 6 7 u 8.

La FIG. 3CCCC presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de TRIM24 (TIF1a), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Palmer W.S. et al. "Structure-Guided Design of IACS-9571: a Selective High-Affinity Dual TRIM24-BRPF1 Bromodomain Inhibitor." J. Med. Chem. 59: 1440-1454 (2016).

Las FIG. 3DDDD-3FFFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BRPF1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4uye; la estructura cristalina PDB 5c7n; la estructura cristalina PDB 5c87; la estructura cristalina PDB 5c89; la estructura cristalina PDB 5d7x; la estructura cristalina PDB 5dya; la estructura cristalina PDB 5epr; la estructura cristalina PDB 5eq1; la estructura cristalina PDB 5etb; la estructura cristalina PDB 5ev9; la estructura cristalina PDB 5eva; la estructura cristalina PDB 5ewv; la estructura cristalina PDB 5eww; la estructura cristalina PDB 5ffy; la estructura cristalina PDB 5fg5; y la estructura cristalina PDB 5g4r.

La FIG. 3GGGG presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de CECR2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Moustakim M. et al. Med. Chem. Comm. 7:2246-2264 (2016) y Crawford T. et al. Journal of Med. Chem. 59; 5391-5402 (2016).

Las FIG. 3HHHH-3OOOO presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de CREBBP, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, A es N o CH, y m es 0 1 2 3 4 5 6 7 u 8. Para ejemplos adicionales y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 3p1d; la estructura cristalina PDB 3svh; la estructura cristalina PDB 4nr4; la estructura cristalina PDB 4nr5; la estructura cristalina PDB 4ts8; la estructura cristalina PDB 4nr6; la estructura cristalina PDB 4nr7; la estructura cristalina PDB 4nyw; la estructura cristalina PDB 4nyx; la estructura cristalina PDB 4tqn; la estructura cristalina PDB 5cgp; la estructura cristalina PDB 5dbm; la estructura cristalina PDB 5ep7; la estructura cristalina PDB 5i83; la estructura cristalina PDB 5i86; la estructura cristalina PDB 5i89; la estructura cristalina PDB 5i8g; la estructura cristalina PDB 5j0d; la estructura cristalina PDB 5ktu; la estructura cristalina PDB 5ktw; la estructura cristalina PDB 5ktx; la estructura cristalina PDB 5tb6.

La FIG. 3PPPP presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EP300, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 5BT3.

La FIG. 3QQQQ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PCAF, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, M. Ghizzoni et al. Bioorg. Med. Chem. 18: 5826-5834 (2010).

La FIG. 3RRRR presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PHIP, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Mol Cancer Ther. 7(9): 2621-2632 (2008).

La FIG. 3SSSS presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de TAF1 y TAF1L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Picaud S. et al. Sci Adv 2: e1600760-e1600760 (2016).

La FIG. 3TTTT presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desacetilasa 2 (HDAC2), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Lauffer B. E. J. Biol. Chem. 288: 26926-26943 (2013); Wagner F. F. Bioorg. Med. Chem. 24: 4008-4015 (2016); Bressi J. C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 3142-3145 (2010); y Lauffer B. E. J. Biol. Chem. 288: 26926-26943 (2013).

Las FIG. 3UUUU-3VVVV presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desacetilasa 4 (HDAC4), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Burli R. W. J. Med. Chem. 56: 9934 (2013); Luckhurst C. A. ACSMed. Chem. Lett. 7: 34 (2016); Bottomley M. J. J. Biol. Chem. 283: 26694-26704 (2008).

La FIG. 3WWWW presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desacetilasa 6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Harding R. J. (por publicar); Hai Y. Nat. Chem. Biol. 12: 741-747, (2016); y Miyake Y. Nat. Chem. Biol. 12: 748 (2016).

La FIG. 3XXXX-3YYYY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desacetilasa 7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Lobera M. Nat. Chem. Biol. 9: 319 (2013), y Schuetz A. J. Biol. Chem. 283: 11355-11363 (2008).

Las FIG. 3ZZZZ-3DDDDD presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desacetilasa 8, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Whitehead L. Biol. Med. Chem. 19: 4626-4634 (2011); Tabackman A. A. J. Struct. Biol. 195: 373-378 (2016); Dowling D. P. Biochemistry 47, 13554-13563 (2008); Somoza J. R. Biochemistry 12, 1325-1334 (2004); Decroos C. Biochemistry 54: 2126-2135 (2015); Vannini A. Proc. Natl Acad. Sci. 101: 15064 (2004); Vannini A. EMBO Rep. 8: 879 (2007); la estructura cristalina PDB 5BWZ; Decroos A. ACS Chem. Biol. 9: 2157-2164 (2014); Somoza J. R. Biochemistry 12: 1325-1334 (2004); Decroos C. Biochemistry 54: 6501-6513 (2015); Decroos A. ACS Chem. Biol. 9: 2157-2164 (2014); y Dowling D. P. Biochemistry 47: 13554-13563 (2008).

La FIG. 3EEEEE presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona acetiltransferasa (KAT2B), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Chaikuad A. J. Med. Chem. 59: 1648-1653 (2016); la estructura cristalina PDB 1ZS5; y Zeng L. J. Am. Chem. Soc. 127: 2376-2377 (2005).

Las FIG. 3FFFFF-3GGGGG presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona acetiltransferasa (KAT2A), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Ringel A. E. Acta Crystallogr. D. Struct. Biol. 72: 841-848 (2016).

La FIG. 3HHHHH presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la unidad catalítica de la histona acetiltransferasa tipo B (HAT1), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 2P0W.

La FIG. 3IIIII presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del factor de transcripción dependiente de AMP cíclico (ATF2), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 3JJJJJ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona acetiltransferasa (KAT5), en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3KKKKK-3MMMMM presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la histona desmetilasa 1A específica de lisina (KDM1A), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Mimasu S. Biochemistry 49: 6494-6503 (2010); Sartori L. J. Med. Chem. 60 :1673-1693 (2017); y Vianello P. J. Med. Chem. 60: 1693-1715 (2017).

La FIG. 3NNNNN presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del dominio de dedo de Zn de HDAC6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3OOOOO-3PPPPP presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la lisina metiltransferasa generales, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 3QQQQQ-3TTTTT presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de DOT1L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, A es N o CH, y m es 0 1 2 3 4 5 6 7 u 8. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5MVS ("Dot1L in complex with adenosine and inhibitor CPD1" Be C. et al.); la estructura cristalina PDB 5MW4 ("Dot1L in complex inhibitor CPD7" Be C. et al.); la estructura cristalina PDB 5DRT ("Dot1L in complex inhibitor CPD2" Be C. et al.); Be C. et al. ACSMed. Lett. 8: 338-343 (2017); la estructura cristalina PDB 5JUW "(Dot1L in complex with SS148" Yu W. et al. Structural Genomics Consortium).

La FIG. 3UUUUU presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EHMT1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5TUZ ("EHMT1 in complex with inhibitor MS0124", Babault N. et al.).

La FIG. 3VVVVV presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EHMT2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5TUY ("EHMT2 in complex with inhibitor MS0124", Babault N. et al.); la estructura cristalina PDB 5TTF ("EHMT2 in complex with inhibitor MS012", Dong A. et al.); la estructura cristalina PDB 3RJW (Dong A. et al., Structural Genomics Consortium); la estructura cristalina PDB 3K5K; Liu F. et al. J. Med. Chem. 52: 7950-7953 (2009); y la estructura cristalina PDB 4NVQ ("EHMT2 in complex with inhibitor A-366" Sweis R.F. et al.).

La FIG. 3WWWWW presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SETD2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5LSY ("SETD2 in complex with cyproheptadine", Tisi D. et al.); Tisi D. et al. ACS Chem. Biol. 11: 3093-3105 (2016); las estructuras cristalinas PDB 5LSS, 5LSX, 5LSZ, 5LT6, 5LT7, y 5LT8; la estructura cristalina PDB 4FMU; y Zheng W. et al. J. Am. Chem. Soc. 134: 18004-18014 (2012).

Las FIG. 3XXXXX-3YYYYY presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de SETD7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5AYF ("SETD7 in complex with cyproheptadine." Niwa H. et al.); la estructura cristalina PDB 4JLG ("SETD7 in complex with I-PFI-2", Dong A. et al.); the PDB crystal structure 4JDS (Dong A. et. Al Structural Genomics Consortium); la estructura cristalina PDB 4E47 (Walker J.R. et al. Structural Genomics Consortium; the PDB crystal structure 3VUZ ("SETD7 in complex with AAM-1." Niwa H. et al.); la estructura cristalina PDB 3VVO; y Niwa H et al. Acta Crystallogr. Sect.D 69: 595-602 (2013).

La FIG. 3ZZZZZ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SETD8, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB $5^{TH}7$ ("SETD8 in complex with MS453", Yu W. et al.), y la estructura cristalina PDB 5T5G (Yu W et. al.; por publicar).

Las FIG. 4A-4B presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de SETDB1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5KE2 ("SETDB1 in complex with inhibitor XST06472A", Iqbal A. et al.); la estructura cristalina PDB 5KE3 ("SETDB1 in complex with fragment MRT0181a", Iqbal A. et al.); la estructura cristalina PDB 5KH6 ("SETDB1 in complex with fragment methyl 3-(methylsulfonylamino)benzoate", Walker J.R. et al. Structural Genomics Consortium); y la estructura cristalina PDB 5KCO ("SETDB1 in complex with [N]-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide", Walker J.R. et al.)

Las FIG. 4C-4P presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMYD2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5KJK ("SMYD2 in complex with h inhibitor AZ13450370", Cowen SD et al.); la estructura cristalina PDB 5KJM ("SMYD2 in complex with AZ931", Cowen SD et al.); la estructura cristalina PDB 5KJN ("SMYD2 en complejo con AZ506", Cowen SD et al.); la estructura cristalina PDB 5ARF ("SMY D2 en complejo con N-[3-(4-clorofenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4 5-dihidro-1H -pirazol-4-YI]-N-etil-2-hidroxiacetamida", Eggert E. et al.); la estructura cristalina PDB 5ARG ("SMYD2 en complejo con BAY598", Eggert E. et al.); la estructura cristalina PDB 4YND ("SMYD2 en complejo con A-893", Sweis RF et al.); la estructura cristalina PDB 4WUY ("SMYD2 en complejo con LLY-507", Nguyen H. et al.); y la estructura cristalina PDB 3S7B ("N-ciclohexil-N~3~-[2-(3 4-diclorofenil)etil]- N- (2-{[2-(5-hidroxi-3-oxo-3 4-dihidro-2H- 1 4-benzoxazin-8-il)etil]amino}etil)-beta-alaninamida", Ferguson AD et al.) .

Las FIG. 4Q-4R presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de SMYD3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina 5H17 ("SMYD3 in complex with 5'-{[(3S)-3-amino-3-carboxypropyl][3-(dimethylamino)propyl]amino}- 5'-deoxyadenosine", Van Aller G.S. et al.); la estructura cristalina 5CCL ("SMYD3 in complex with oxindole compound", Mitchell L.H. et al.); y la estructura cristalina 5CCM ("Crystal structure of SMYD3 with SAM and EPZ030456").

La FIG. 4S presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de SUV4-20H1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 5CPR ("SUV4-20H1 in complex with inhibitor A-196", Bromberg K.D. et al.).

Las FIG. 4T-4AA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de andrógenos de tipo salvaje, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 5T8E y 5T8J ("Androgen Receptor in complex with 4-(39rylthiol39n-1-yl)benzonitrile derivatives", Asano M. et al.); Asano M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 27: 1897-1901 (2017); la estructura cristalina PDB 5JJM ("Androgen Receptor", Nadal M. et al.); la estructura cristalina PDB 5CJ6 ("Androgen Receptor in complex with 2-Chloro-4-[[(1R 2R)-2-hydroxy-2-methyl-cyclopentyl]amino]-3-methyl-benzonitrile derivatives", Saeed A. et al.); la estructura cristalina PDB 4QL8 ("Androgen Receptor in complex with 3-alkoxy-pyrrolo[1 2-b]pyrazolines derivatives", Ullrich T. et al.); la estructura cristalina PDB 4HLW ("Androgen Receptor Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Receptor through Virtual Screening", Munuganti R.S. et al.); la estructura cristalina PDB 3V49 ("Androgen Receptor lbd with activator peptide and sarm inhibitor 1", Nique F. et al.); Nique F. et al. J. Med. Chem. 55: 8225-8235 (2012); la estructura cristalina PDB 2YHD ("Androgen Receptor in complex with AF2 small molecule inhibitor", Axerio-Cilies P. et al.); la estructura cristalina PDB 3RLJ ("Androgen Receptor ligand binding domain in complex with SARM S-22", Bohl C.E. et al.); Bohl C.E. et al. J. Med. Chem. 54: 3973-3976 (2011); la estructura cristalina PDB 3B5R ("Androgen Receptor ligand binding domain in complex with SARM C-31", Bohl C.E. et al.); Bohl C.E. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.18: 5567-5570 (2008); la estructura cristalina PDB 2PIP ("Androgen Receptor ligand binding domain in complex with small molecule", Estebanez-Perpina E. et al.); Estebanez-Perpina. E. Proc. Natl. Acad. Sci. 104:16074-16079 (2007); la estructura cristalina PDB 2PNU ("Androgen Receptor ligand binding domain in complex with EM5744", Cantin L. et al.); y la estructura cristalina PDB 2HVC ("Androgen Receptor ligand binding domain in complex with LGD2226", Wang F. et al.). Para más ligandos relacionados, véanse Matias P.M. et al. "Structural Basis for the Glucocorticoid Response in a Mutant Human Androgen Receptor (Ar(Ccr)) Derived from an Androgen-Independent Prostate Cancer." J. Med. Chem. 45: 1439 (2002); Sack J.S. et al. "Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone." Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4904-4909 (2001); He B. et al. "Structural basis for androgen receptor interdomain and coactivator interactions suggests a transition in nuclear receptor activation function dominance." Mol. Cell 16: 425-438 (2004); Pereira de Jesus-Tran K. "Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity." Protein Sci. 15: 987-999 (2006); Bohl C.E. et al. "Structural Basis for Accommodation of Nonsteroidal Ligands in the Androgen Receptor." Mol Pharmacol. 63(1):211-23 (2003); Sun C. et al. "Discovery of potent orally-active and muscle-selective androgen receptor modulators based on an N-aryl-hydroxybicyclohydantoin scaffold." J. Med. Chem. 49: 7596-7599 (2006); Nirschl A.A. et al. "N-aryl-oxazolidin-2-imine muscle selective androgen receptor modulators enhance potency through pharmacophore reorientation." J. Med. Chem. 52: 2794-2798 (2009); Bohl C.E. et al. "Effect of B-ring substitution pattern on binding mode of propionamide selective androgen receptor modulators." Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5567-5570 (2008); Ullrich T. et al. "3-alkoxy-pyrrolo[1 2-b]pyrazolines as selective androgen receptor modulators with ideal physicochemical properties for transdermal administration." J. Med. Chem. 57: 7396-7411 (2014); Saeed A. et al. "2-Chloro-4-[[(1R 2R)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]amino]-3-methyl-benzonitrile: A Transdermal Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) for Muscle Atrophy." J. Med. Chem. 59: 750-755 (2016); Nique et al. "Discovery of diarylhydantoins as new selective androgen receptor modulators." J. Med. Chem. 55: 8225-8235 (2012); y Michael E. Jung et al. "Structure-Activity Relationship for Thiohydantoin Androgen Receptor Antagonists for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)." J. Med. Chem. 53: 2779-2796 (2010).

La FIG. 4BB presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de andrógenos mutante T877A, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4OGH (`Androgen Receptor T877A-AR-LBD", Hsu C.L. et al.) y la estructura cristalina PDB 2OZ7 ("Androgen Receptor T877A-AR-LBD", Bohl C.E. et al.).

La FIG. 4CC presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento del receptor de andrógenos mutante W741L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 4OJB ("Androgen Receptor T877A-AR-LBD", Hsu C.L. et al.).

La FIG. 4DD-4EE presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de estrógenos y/o andrógenos, en los que R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5A presenta ejemplos de Afatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores EGFR y ErbB2/4. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5B presenta ejemplos de Axitinib, un ligando de direccionamiento para los receptores VEGFR1/2/3, PDGFRβ y Kit. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5C-5D presentan ejemplos de Bosutinib, un ligando de direccionamiento para los receptores BCR-Abl, Src, Lyn y Hck. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5E presenta ejemplos de Cabozantinib, un ligando de direccionamiento para los receptores RET, c-Met, VEGFR1/2/3, Kit, TrkB, Flt3, Axl y Tie 2. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5F presenta ejemplos de Ceritinib, un ligando de direccionamiento para los receptores ALK, IGF-1R, InsR y ROS1. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5G presenta ejemplos de Crizotinib, un ligando de direccionamiento para los receptores ALK, c-Met, HGFR, ROS1 y MST1R. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5H presenta ejemplos de Dabrafenib, un ligando de direccionamiento para el receptor B-Raf. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5I presenta ejemplos de Dasatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores BCR-Abl, Src, Lck, Lyn, Yes, Fyn, Kit, EphA2 y PDGFRβ. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5J presenta ejemplos de Erlotinib, un ligando de direccionamiento para el receptor EGFR. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5K-5M presenta ejemplos de everolimus, un ligando de direccionamiento para el receptor de cáncer de mama HER2, el receptor PNET, los receptores RCC, el receptor RAMI, y el receptor SEGA. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5N presenta ejemplos de Gefitinib, un ligando de direccionamiento para los receptores EGFR y PDGFR. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5O presenta ejemplos de Ibrutinib, un ligando de direccionamiento para el receptor BTK. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5P-5Q presentan ejemplos de Imatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores BCR-Abl, Kit y PDGFR. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5R-5S presentan ejemplos de Lapatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores EGFR y ErbB2. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5T presenta ejemplos de Lenvatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores VEGFR1/2/3, FGFR1/2/3/4, PDGFRα, Kit y RET. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5U-5V presentan ejemplos de Nilotinib, un ligando de direccionamiento para los receptores BCR-Abl, PDGRF y DDR1. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. SW-SX presentan ejemplos de Nintedanib, un ligando de direccionamiento para los receptores FGFR1/2/3, Flt3, Lck, PDGFRα/β y VEGFR1/2/3. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5Y-5Z presentan ejemplos de Palbociclib, un ligando de direccionamiento para el receptor CDK4/6. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5AA presenta ejemplos de Pazopanib, un ligando de direccionamiento para los receptores VEGFR1/2/3, PDGFRα/β, FGFR1/3, Kit, Lck, Fms e Itk. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5BB-5CC presentan ejemplos de Ponatinib, un ligando de direccionamiento para los receptores BCR-Abl, T315I VEGFR, PDGFR, FGFR, EphR, de las familias de Src cinasas, Kit, RET, Tie2 y Flt3. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5DD presenta ejemplos de Regorafenib, un ligando de direccionamiento para el VEGFR1/2/3, BCR-Abl, B-Raf, B-Raf (V600E), Kit, PDGFRα/β, RET, FGFR1/2, Tie2 y Eph2A. . R es el punto en el que se une el enlazador.

FIG. SEE presenta ejemplos de Ruxolitinib, un ligando de direccionamiento para los receptores JAK1/2. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5FF-5GG presentan ejemplos de Sirolimus, un ligando de direccionamiento para los receptores FKBP12/mTOR. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5HH presenta ejemplos de sorafenib, un ligando de direccionamiento para los receptores B-Raf, CDK8, Kit, Flt3, RET, VEGFR1/2/3 y PDGFR. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5II-5JJ presentan ejemplos de Sunitinib, un ligando de direccionamiento para PDGFRα/β, VEGFR1/2/3, Kit, Flt3, CSF-1R, RET. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5KK-5LL presentan ejemplos de Temsirolimus, un ligando de direccionamiento para FKBP12/mTOR. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5MM presenta ejemplos de Tofacitinib, un ligando de direccionamiento para los receptores JAK3. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5NN presenta ejemplos de Trametinib, un ligando de direccionamiento para los receptores MEK1/2. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 5OO-5PP presentan ejemplos de vandetanib, un ligando de direccionamiento para EGFR, VEGFR, RET, Tie2, Brk y EphR. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5QQ presenta ejemplos de Vemurafenib, un ligando de direccionamiento para los receptores A/B/C-Raf, KSR1 y B-Raf (V600E). R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5RR presenta ejemplos de Idelasib, un ligando de direccionamiento para el receptor PI3Ka. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5SS presenta ejemplos de Buparlisib, un ligando de direccionamiento para el receptor PI3Ka. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5TT presenta ejemplos de Taselisib, un ligando de direccionamiento para el receptor PI3Ka. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5UU presenta ejemplos de Copanlisib, un ligando de direccionamiento para el PI3Ka. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5VV presenta ejemplos de Alpelisib, un ligando de direccionamiento para el PI3Ka. R es el punto en el que se une el enlazador.

La FIG. 5WW presenta ejemplos de Niclosamida, un ligando de direccionamiento para el CNNTB1. R es el punto en el que se une el enlazador.

Las FIG. 6A-6Bpresentan ejemplos de los ligandos de direccionamiento para los bromodominios BRD4 de los receptores 1 PCAF y GCN5, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5tpx ("Discovery of a PCAF Bromodomain Chemical Probe"); Moustakim, M., et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 56: 827 (2017); la estructura cristalina PDB 5mlj ("Discovery of a Potent, Cell Penetrant, and Selective p300/CBP-Associated Factor (PCAF)/General Control Nonderepressible 5 (GCN5) Bromodomain Chemical Probe"); y Humphreys, P. G. et al. J. Med. Chem. 60: 695 (2017).

Las FIG. 6C-6D presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de G9a (EHMT2), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3k5k; ("Discovery of a 2,4-diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a potent and selective inhibitor of histone lysine methyltransferase G9a"); Liu, F. et al. J. Med. Chem. 52: 7950 (2009); la estructura cristalina PDB 3rjw ("A chemical probe selectively inhibits G9a and GLP methyltransferase activity in cells"); Vedadi, M. et al. Nat. Chem. Biol. 7: 566 (2011); la estructura cristalina PDB 4nvq ("Discovery and development of potent and selective inhibitors of histone methyltransferase g9a"); y Sweis, R.F. et al. ACS Med Chem Lett 5: 205 (2014).

Las FIG. 6E-6G presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EZH2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5ij8 ("Polycomb repressive complex 2 structure with inhibitor reveals a mechanism of activation and drug resistance"); Brooun, A. et al. Nat Commun 7: 11384 (2016); la estructura cristalina PDB 5ls6 ("Identification of I-N-((4-Methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-indole-3-carboxamide (CPI-1205), a Potent and Selective Inhibitor of

histone Methyltransferase EZH2, Suitable for Phase I Clinical Trials for B-Cell Lymphomas"); Vaswani, R.G. et al. J. Med. Chem. 59: 9928 (2016); y las estructuras cristalinas PDB 5ij8 y 5ls6.

Las FIG. 6H-6I presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EED, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 5h15 and 5h19 ("Discovery and Molecular Basis of a Diverse Set of Polycomb Repressive Complex 2 Inhibitors Recognition by EED"); Li, L. et al. PloS ONE 12: e0169855 (2017); y la estructura cristalina PDB 5h19.

La FIG. 6J presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de KMT5A (SETD8), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, la estructura cristalina PDB 5t5g.

Las FIG. 6K-6L presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de DOT1L, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4eki ("Conformational adaptation drives potent, selective and durable inhibition of the human protein methyltransferase DOT1L"); Basavapathruni, A. et al. Chem. Biol. Drug Des. 80: 971 (2012); la estructura cristalina PDB 4hra ("Potent inhibition of DOT1L as treatment of MI,L-fusion leukemia"); Daigle, S.R. et al. Blood 122: 1017 (2013); la estructura cristalina PDB 5dry ("Discovery of Novel Dot1L Inhibitors through a Structure-Based Fragmentation Approach") Chen, C. et al. ACSMed. Chem. Lett. 7: 735 (2016); la estructura cristalina PDB 5dt2 ("Discovery of Novel Dot1L Inhibitors through a Structure-Based Fragmentation Approach"); y Chen, C. et al. ACSMed. Chem. Lett. 7: 735 (2016).

Las FIG. 6M-6N presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PRMT3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3smq ("An allosteric inhibitor of protein arginine methyltransferase 3"); Siarheyeva, A. et al. Structure 20: 1425 (2012); la estructura cristalina PDB 4ryl ("A Potent, Selective and Cell-Active Allosteric Inhibitor of Protein Arginine Methyltransferase 3 (PRMT3)"); y Kaniskan, H.U. et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 54: 5166 (2015).

La FIG. 6O presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de CARM1 (PRMT4), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 2y1x y 2y1w y ligandos relacionados descritos en "Structural Basis for Carm1 Inhibition by Indole and Pyrazole Inhibitors." Sack, J.S. et al. Biochem. J. 436: 331 (2011).

La FIG. 6P presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PRMT5, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4x61 y ligandos relacionados descritos en "A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models". Chan-Penebre, E. Nat. Chem. Biol. 11: 432 (2015).

La FIG. 6Q presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PRMT6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4y30 y ligandos relacionados descritos en "Aryl Pyrazoles as Potent Inhibitors of Arginine Methyltransferases: Identification of the First PRMT6 Tool Compound". Mitchell, L.H. et al. ACS Med. Chem. Lett. 6: 655 (2015).

La FIG. 6R presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de LSD1 (KDM1A), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 5lgu y ligandos relacionados descritos en "Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 2: Structure-Based Drug Design and Structure-Activity Relationship". Vianello, P. et al. J. Med. Chem. 60: 1693 (2017).

Las FIG. 6S-6T presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de KDM4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3rvh; la estructura cristalina PDB 5a7p y ligandos relacionados descritos en "Docking and Linking of Fragments to Discover Jumonji Histone Demethylase Inhibitors." Korczynska, M., et al. J. Med. Chem. 59: 1580 (2016); y la estructura cristalina PDB 3f3c y ligandos relacionados descritos en "8-Substituted Pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one Derivatives As Potent, Cell Permeable, KDM4 (JMJD2) and KDM5 (JARID1) Histone Lysine Demethylase Inhibitors." Bavetsias, V. et al. J. Med. Chem. 59: 1388 (2016).

La FIG. 6U presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de KDM5, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3fun y ligandos relacionados descritos en "Structural Analysis of Human Kdm5B Guides Histone Demethylase Inhibitor Development". Johansson, C. et al. Nat. Chem. Biol. 12: 539 (2016) y la estructura cristalina PDB 5ceh y ligandos relacionados descritos en "An inhibitor of KDM5 demethylases reduces survival of drug-tolerant cancer cells". Vinogradova, M. et al. Nat. Chem. Biol. 12: 531 (2016).

Las FIG. 6V-6W presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de KDM6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4ask y ligandos relacionados descritos en "A Selective Jumonji H3K27 Demethylase Inhibitor Modulates the Proinflammatory Macrophage Response". Kruidenier, L. et al. Nature 488: 404 (2012).

La FIG. 6X presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de L3NMTL3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véase, por ejemplo, la estructura cristalina PDB 4fl6.

La FIG. 6Y presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de Menina, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4x5y y ligandos relacionados descritos en "Pharmacologic Inhibition of the Menin-MI,L Interaction Blocks Progression of MI,L Leukemia In Vivo" Borkin, D. et al. Cancer Cell 27: 589 (2015), y la estructura cristalina PDB 4og8 y ligandos relacionados descritos en "High-Affinity Small-Molecule Inhibitors of the Menin-Mixed Lineage Leukemia (MLL) Interaction Closely Mimic a Natural Protein-Protein Interaction" He, S. et al. J. Med. Chem. 57: 1543 (2014).

Las FIG. 6Z-6AA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de HDAC6, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Véanse, por ejemplo, las estructuras cristalinas PDB 5kh3 y 5eei.

La FIG. 6BB presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de HDAC7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3c10 y ligandos relacionados descritos en "Human HDAC7 harbors a class IIa histone deacetylasespecific zinc binding motif and cryptic deacetylase activity." Schuetz, A. et al. J. Biol. Chem. 283: 11355 (2008), y la estructura cristalina PDB PDB 3zns y ligandos relacionados descritos en "Selective Class Iia Histone Deacetylase Inhibition Via a Non-Chelating Zinc Binding Group". Lobera, M. et al. Nat. Chem. Biol. 9: 319 (2013).

Las FIG. 7A-7C presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de la proteína tirosina fosfatasa, no receptora tipo 1, PTP1B, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 1bzj descrita en "Structural basis for inhibition of the protein tyrosine phosphatase 1B by phosphotyrosine peptide mimetics" Groves, M.R. et al. Biochemistry 37: 17773-17783 (1998); la estructura cristalina PDB 3cwe descrita en "Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor". Han Y, BioorgMed Chem Lett. 18:3200-5 (2008); las estructuras cristalinas PDB 2azr y 2b07 descritas en "Bicyclic and tricyclic thiophenes as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors." Moretto, A.F. et al. Bioorg. Med. Chem. 14: 2162-2177 (2006); las estructuras cristalinas PDB PDB 2bgd, 2bge, 2cm7, 2cm8, 2cma, 2cmb, 2cmc descritas en ""Structure-Based Design of Protein Tyrosine Phosphatase-1B Inhibitors". Black, E. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 15: 2503 (2005) y "Structural Basis for Inhibition of Protein-Tyrosine Phosphatase 1B by Isothiazolidinone Heterocyclic Phosphonate Mimetics." Ala, P.J. et al. J. Biol. Chem. 281: 32784 (2006); las estructuras cristalinas PDB 2f6t y 2f6w descritas en "1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinyl sulfamic acids as phosphatase PTP1B inhibitors". Klopfenstein, S.R. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 1574-1578 (2006); las estructuras cristalinas PDB 2h4g, 2h4k, 2hb1 descritas en ""Monocyclic thiophenes as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: Capturing interactions with Asp48." Wan, Z.K. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 4941-4945 (2006); las estructuras cristalinas PDB 2zn7 descritas en "Structure-based optimization of protein tyrosine phosphatase-1 B inhibitors: capturing interactions with arginine 24". Wan, Z. K. et al. Chem Med Chem. 3:1525-9 (2008); la estructura cristalina PDB 2nt7, 2nta descrita en "Probing acid replacements of thiophene PTP1B inhibitors." Wan, Z.K. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 2913-2920 (2007); y el documento WO 2008148744 A1 asignado a Novartis AG titulado "Thiadiazole derivatives as antidiabetic agents". Véanse también, las estructuras cristalinas PDB 1c84, 1c84, 1c85, 1c86, 1c88, 1l8g y descritas en ""2-(oxalylamino)-benzoic acid is a general, competitive inhibitor of protein-tyrosine phosphatases". Andersen, H.S. et al. J. Biol. Chem. 275: 7101-7108 (2000); "Structure-based design of a low molecular weight, nonphosphorus, nonpeptide, and highly selective inhibitor of protein-tyrosine phosphatase 1B." Iversen, L.F. et al. J. Biol. Chem. 275: 10300-10307 (2000); y "Steric hindrance as a basis for structure-based design of selective inhibitors of protein-tyrosine phosphatases". Iversen, L.F. et al. Biochemistry 40: 14812-14820 (2001).

La FIG. 7D presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de tirosina proteína fosfatasa no receptora tipo 11, SHP2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 4pvg y 305x y descritas en "Salicylic acid based small molecule inhibitor for the oncogenic Src homology-2 domain containing protein tyrosine phosphatase-2 (SHP2)." Zhang, X. et al. J. Med. Chem. 53: 2482-2493 (2010); y la estructura cristalina PDB 5ehr y ligandos relacionados descritos en "Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor." Garcia Fortanet, J. et al. J. Med. Chem. 59: 7773-7782 (2016). Véase también, la estrcutura cristalina PDB 5ehr descrita en "Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor." Garcia Fortanet, J. et

al. J. Med. Chem. 59: 7773-7782 (2016) y "Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases." Chen, Y.P. et al. Nature 535: 148-152 (2016).

La FIG. 7E presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de tirosina proteína fosfatasa no receptora tipo 22, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véase la estructura cristalina PDB 4j 51 descrita en "A Potent and Selective Small-Molecule Inhibitor for the Lymphoid-Specific Tyrosine Phosphatase (LYP), a Target Associated with Autoimmune Diseases." He, Y. et al. J. Med. Chem. 56: 4990-5008 (2013).

La FIG. 7F presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de la enzima depuradora desencaperuzante del ARNm DcpS, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas 3bl7, 3bl9, 3bla, 4qde, 4qdv, 4qeb y ligandos relacionados descritos en "DcpS as a therapeutic target for spinal muscular atrophy." Singh, J. et al. ACS Chem.Biol. 3: 711-722 (2008).

Las FIG. 8A-8S presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento del bromodominio 1 de BRD4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3u5k y 3u51 y ligandos relacionados en Filippakopoulos, P. et al. "Benzodiazepines and benzotriazepines as protein interaction inhibitors targeting bromodomains of the BET family", Bioorg. Med. Chem. 20: 1878-1886 (2012); la estructura cristalina PDB 3u5l; la estructura cristalina PDB 3zyu y ligandos relacionados descritos en Dawson, M.A. et al. "Inhibition of Bet Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for Mil-Fusion Leukaemia." Nature 478: 529 (2011); la estructura cristalina PDB 4bw1 y ligandos relacionados descritos en Mirguet, O. et al. "Naphthyridines as Novel Bet Family Bromodomain Inhibitors." Chemmedchem 9: 589 (2014); la estructura cristalina PDB 4cfl y ligandos relacionados descritos en Dittmann, A. et al. "The Commonly Used Pi3-Kinase Probe Ly294002 is an Inhibitor of Bet Bromodomains" ACS Chem. Biol. 9: 495 (2014); la estructura cristalina PDB 4e96 y ligandos relacionados descritos en Fish, P.V. et al. "Identification of a chemical probe for bromo and extra C-terminal bromodomain inhibition through optimization of a fragment-derived hit." J. Med. Chem. 55: 9831-9837 (2012); la estructura cristalina PDB 4clb y ligandos relacionados descritos en Atkinson, S.J. et al. "The Structure Based Design of Dual Hdac/Bet Inhibitors as Novel Epigenetic Probes." Medchemcomm 5: 342 (2014); la estructura cristalina PDB 4f3i y ligandos relacionados descritos en Zhang, G. et al. "Down-regulation of NF-{kappa}B Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition." J. Biol. Chem. 287: 28840-28851 (2012); la estructura cristalina PDB 4hxl y ligandos relacionados descritos en Zhao, L. "Fragment-Based Drug Discovery of 2-Thiazolidinones as Inhibitors of the Histone Reader BRD4 Bromodomain." J. Med. Chem. 56: 3833-3851 (2013); la estructura cristalina PDB 4hxs y ligandos relacionados descritos en Zhao, L. et al. "Fragment-Based Drug Discovery of 2-Thiazolidinones as Inhibitors of the Histone Reader BRD4 Bromodomain." J. Med. Chem. 56: 3833-3851 (2013); la estructura cristalina PDB 4lrg y ligandos relacionados descritos en Gehling, V.S. et al. "Discovery, Design, and Optimization of Isoxazole Azepine BET Inhibitors." ACS Med Chem Lett 4: 835-840 (2013); la estructura cristalina PDB 4mep y ligandos relacionados descritos en Vidler, L.R. "Discovery of Novel Small-Molecule Inhibitors of BRD4 Using Structure-Based Virtual Screening." Et al. J. Med. Chem. 56: 8073-8088 (2013); las estructuras cristalinas PDB 4nr8 y PDB 4c77 y ligandos relacionados descritos en Ember, S.W. et al. "Acetyl-lysine Binding Site of Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Interacts with Diverse Kinase Inhibitors". ACS Chem.Biol. 9: 1160-1171 (2014); la estructura cristalina PDB 4o7a y ligandos relacionados descritos en Ember, S.W. et al. "Acetyl-lysine Binding Site of Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Interacts with Diverse Kinase Inhibitors." ACS Chem. Biol. 9: 1160-1171 (2014); la estructura cristalina PDB 407b y ligandos relacionados descritos en "Acetyl-lysine Binding Site of Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Interacts with Diverse Kinase Inhibitors." Ember, S.W. et al. (2014) ACS Chem. Biol. 9: 1160-1171; la estructura cristalina PDB 4o7c y ligandos relacionados descritos en Ember, S.W. et al. "Acetyl-lysine Binding Site of Bromodomain-Containing Protein 4 (BRD4) Interacts with Diverse Kinase Inhibitors". ACS Chem. Biol. 9: 1160-1171 (2014); la estructura cristalina PDB 4gpj; la estructura cristalina PDB 4uix y ligandos relacionados descritos en Theodoulou, N.H. et al. "The Discovery of I-Brd9, a Selective Cell Active Chemical Probe for Bromodomain Containing Protein 9 Inhibition". J. Med. Chem. 59: 1425 (2016); la estructura cristalina PDB 4uiz y ligandos relacionados descritos en Theodoulou, N.H., et al. "The Discovery of I-Brd9, a Selective Cell Active Chemical Probe for Bromodomain Containing Protein 9 Inhibition". J. Med. Chem. 59: 1425 (2016); la estructura cristalina PDB 4wiv y ligandos relacionados descritos en McKeown, M.R. et al. "Biased multicomponent reactions to develop novel bromodomain inhibitors." J. Med. Chem. 57: 9019-9027 (2014); la estructura cristalina PDB 4x2i y ligandos relacionados descritos en Taylor, A.M. et al. "Discovery of Benzotriazolo[4,3-d][1,4]diazepines as Orally Active Inhibitors of BET Bromodomains." ACSMed. Chem. Lett. 7: 145-150 (2016); la estructura cristalina PDB 4yh3; y ligandos relacionados descritos en Duffy, B.C. "Discovery of a new chemical series of BRD4(1) inhibitors using protein-ligand docking and structure-guided design." Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 2818-2823 (2015); la estructura cristalina PDB 4yh4 y ligandos relacionados descritos en Duffy, B.C. "Discovery of a new chemical series of BRD4(1) inhibitors using protein-ligand docking and structure-guided design." Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 2818-2823 (2015); la estructura cristalina PDB 4z1q y ligandos relacionados descritos en Taylor, A.M. "Discovery of Benzotriazolo[4,3-

d][1,4]diazepines as Orally Active inhibitors of BET Bromodomains." ACSMed. Chem. Lett. 7: 145-150 (2016); la estructura cristalina PDB 4zw1; la estructura cristalina PDB 5a5s y ligandos relacionados descritos en Demont, E.H. "Fragment-Based Discovery of Low-Micromolar Atad2 Bromodomain Inhibitors. J. Med. Chem. 58: 5649 (2015); la estructura cristalina PDB 5a85 y ligandos relacionados descritos en Bamborough, P. "Structure-Based Optimization of Naphthyridones Into Potent Atad2 Bromodomain Inhibitors" J. Med. Chem. 58: 6151 (2015); la estructura cristalina PDB 5acy y ligandos relacionados descritos en Sullivan, J.M. "Autism-Like Syndrome is Induced by Pharmacological Suppression of Bet Proteins in Young Mice." J. Exp. Med. 212: 1771 (2015); la estructura cristalina PDB 5ad2 y ligandos relacionados descritos en Waring, M.J. et al. "Potent and Selective Bivalent Inhibitors of Bet Bromodomains". Nat. Chem. Biol. 12: 1097 (2016); la estructura cristalina PDB 5cfw y ligandos relacionados descritos en Chekler, E.L. et al. "Transcriptional Profiling of a Selective CREB Binding Protein Bromodomain Inhibitor Highlights Therapeutic Opportunities." Chem. Biol. 22: 1588-1596 (2015); la estructura cristalina PDB 5cqt y ligandos relacionados descritos en Xue, X. et al. "Discovery of Benzo[cd]indol-2(1H)-ones as Potent and Specific BET Bromodomain Inhibitors: Structure-Based Virtual Screening, Optimization, and Biological Evaluation". J. Med. Chem. 59: 1565-1579 (2016); la estructura cristalina PDB 5d3r y ligandos relacionados descritos en Hugle, M. et al. "4-Acyl Pyrrole Derivatives Yield Novel Vectors for Designing Inhibitors of the Acetyl-Lysine Recognition Site of BRD4(1)". J. Med. Chem. 59: 1518-1530 (2016); la estructura cristalina PDB 5dlx y ligandos relacionados descritos en Milhas, S. et al. "Protein-Protein Interaction Inhibition (2P2I)-Oriented Chemical Library Accelerates Hit Discovery." (2016) ACS Chem.Biol. 11: 2140-2148; la estructura cristalina PDB 5dlz y ligandos relacionados descritos en Milhas, S. et al. "Protein-Protein Interaction Inhibition (2P2I)-Oriented Chemical Library Accelerates Hit Discovery." ACS Chem. Biol. 11: 2140-2148 (2016); la estructura cristalina PDB 5dw2 y ligandos relacionados descritos en Kharenko, O.A. et al. "RVX-297- a novel BD2 selective inhibitor of BET bromodomains." Biochem. Biophys. Res. Commun. 477: 62-67 (2016); la estructura cristalina PDB 5dlx; la estructura cristalina PDB 5his y ligandos relacionados descritos en Albrecht, B.K. et al. "Identification of a Benzoisoxazoloazepine Inhibitor (CPI-0610) of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family as a Candidate for Human Clinical Trials." J. Med. Chem. 59: 1330-1339 (2016); la estructura cristalina PDB 5ku3 y ligandos relacionados descritos en Crawford, T.D. et al. "Discovery of a Potent and Selective in Vivo Probe (GNE-272) for the Bromodomains of CBP/EP300". J. Med. Chem. 59: 10549-10563 (2016); la estructura cristalina PDB 5lj2 y ligandos relacionados descritos en Bamborough, P. et al. "A Chemical Probe for the ATAD2 Bromodomain." Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 55: 11382-11386 (2016); la estructura cristalina PDB 5dlx y ligandos relacionados descritos en Wang, L. "Fragment-based, structure-enabled discovery of novel 51rylthiol and 51rylthio macrocycles as potent bromodomain and extra-terminal domain (BET) family bromodomain inhibitors". J. Med. Chem. 10.1021/acs.jmedchem.7b00017 (2017); el documento WO 2015169962 A1 titulado "Benzimidazole derivatives as BRD4 inhibitors and their preparation and use for the treatment of cancer" asignado a Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany; y el documento WO 2011143669 A2 titulado "Azolodiazepine derivatives and their preparation, compositions and methods for treating neoplasia, inflammatory disease and other disorders" asignado a Dana-Farber Cancer Institute, Inc, USA.

Las FIG. 8T-8V presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ALK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 2xb7 y 2xba y ligandos relacionados descritos en Bossi, R.T. et al. "Crystal Structures of Anaplastic Lymphoma Kinase in Complex with ATP Competitive Inhibitors" Biochemistry 49: 6813-6825 (2010); las estructuras cristalinas PDB 2yfx, 4ccb, 4ccu, amd 4cd0 y ligandos relacionados descritos en Huang, Q. et al. "Design of Potent and Selective Inhibitors to Overcome Clinical Anaplastic Lymphoma Kinase Mutations Resistant to Crizotinib." J. Med. Chem. 57: 1170 (2014); las estructuras cristalinas PDB, 4cli, 4cmo, y 4cnh y ligandos relacionados descritos en Johnson, T.W. et al. "Discovery of (10R)-7-Amino-12-Fluoro-2,10,16-Trimethyl-15-Oxo-10,15,16,17-Tetrahydro-2H-8,4-(Metheno)Pyrazolo[4,3-H][2,5,11]Benzoxadiazacyclotetradecine-3-Carbonitrile (Pf-06463922), a Macrocyclic Inhibitor of Alk/Ros1 with Pre-Clinical Brain Exposure and Broad Spectrum Potency Against Alk-Resistant Mutations." J. Med. Chem. 57: 4720 (2014); la estructura cristalina PDB 4fny y ligandos relacionados descritos en Epstein, L.F. et al. "The R1275Q Neuroblastoma Mutant and Certain ATP-competitive Inhibitors Stabilize Alternative Activation Loop Conformations of Anaplastic Lymphoma Kinase." J. Biol. Chem. 287: 37447-37457 (2012). La estructura cristalina PDB 4dce y ligandos relacionados descritos en Bryan, M.C. et al "Rapid development of piperidine carboxamides as potent and selective anaplastic lymphoma kinase inhibitors. " J. Med. Chem. 55: 1698-1705 (2012); la estructura cristalina PDB 4joa y ligandos relacionados descritos en Gummadi, V.R. et al. "Discovery of 7-azaindole based anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: wild type and mutant (L1196M) active compounds with unique binding mode." (2013) Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 4911-4918; y la estructura cristalina PDB 5iui y ligandos relacionados descritos en Tu, C.H. et al. "Pyrazolylamine Derivatives Reveal the Conformational Switching between Type I and Type II Binding Modes of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)." J. Med. Chem. 59: 3906-3919 (2016).

Las FIG. 8W-8X presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de BTK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3gen, 3piz y ligandos relacionados descritos en Marcotte, D.J. et al. "Structures of human Bruton's

tyrosine kinase in active and inactive conformations suggest a mechanism of activation for TEC family kinases." Protein Sci. 19: 429-439 (2010) y Kuglstatter, A. et al. "Insights into the conformational flexibility of Bruton's tyrosine kinase from multiple ligand complex structures" Protein Sci. 20: 428-436" (2011); la estructura cristalina PDB 3ocs, 4ot6 y ligandos relacionados descritos en Lou, Y. et al. "Structure-Based Drug Design of RN486, a Potent and Selective Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" J. Med. Chem. 58: 512-516 (2015); las estructuras cristalinas PDB 5fbn y 5fbo y ligandos relacionados descritos en Liu, J. et al. "Discovery of 8-Amino-imidazo[1,5-a]pyrazines as Reversible BTK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." ACS Med. Chem. Lett. 7: 198-203 (2016); la estructura cristalina PDB 3pix y ligandos relacionados descritos en Kuglstatter, A. et al. "Insights into the conformational flexibility of Bruton's tyrosine kinase from multiple ligand complex structures." Protein Sci. 20: 428-436 (2011); y la estructura cristalina PDB 3pij y ligandos relacionados descritos en Bujacz, A. et al. "Crystal structures of the apo form of beta-fructofuranosidase from Bifidobacterium longum and its complex with fructose. " Febs J. 278: 1728-1744 (2011).

La FIG. 8Y presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de FLT3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 4xuf y 4rt7 y ligandos relacionados descritos en Zorn, J.A. et al. "Crystal Structure of the FLT3 Kinase Domain Bound to the Inhibitor Quizartinib (AC220)". Plos One 10: e0121177-e0121177 (2015).

Las FIG. 8Z-8AA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de TNIK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2x7f; las estructuras cristalinas PDB 5ax9 y 5d7a; y ligandos relacionados descritos en Masuda, M. et al. "TNIK inhibition abrogates colorectal cancer sternness." Nat Commun 7: 12586-12586 (2016).

Las FIG. 8BB-8CC presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de NTRK1, NTRK2 y NTRK3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4aoj y ligandos relacionados descritos en Wang, T. et al. "Discovery of Disubstituted Imidazo[4,5-B]Pyridines and Purines as Potent Trka Inhibitors." ACS Med. Chem. Lett. 3: 705 (2012); las estructuras cristalinas PDB 4pmm, 4pmp, 4pms y 4pmt y ligandos relacionados descritos en Stachel, S.J. et al. "Maximizing diversity from a kinase screen: identification of novel and selective pan-Trk inhibitors for chronic pain." J. Med. Chem. 57: 5800-5816 (2014); las estructuras cristalinas PDB 4yps y 4yne y ligandos relacionados descritos en Choi, H.S. et al. "1-2-Phenylpyrrolidine Substituted Imidazopyridazines: A New Class of Potent and Selective Pan-TRK Inhibitors." ACS Med. Chem. Lett. 6: 562-567 (2015); las estructuras cristalinas PDB 4at5 y 4at3 y ligandos relacionados descritos en Bertrand, T. et al. "The Crystal Structures of Trka and Trkb Suggest Key Regions for Achieving Selective Inhibition." J. Mol. Biol. 423: 439 (2012); y las estructuras cristalinas PDB 3v5q y 4ymj y ligandos relacionados descritos en Albaugh, P. et al. "Discovery of GNF-5837, a selective TRK Inhibitor with efficacy in rodent cancer tumor models." ACS Med. Chem. Lett. 3: 140-145 (2012) y Choi, H.S. et al. "I-2 -2-Phenylpyrrolidine Substitute Imidazopyridazines: a New Class of Potent and Selective Pan-TRK Inhibitors." ACS Med Chem Lett 6: 562-567 (2015).

Las FIG. 8DD-8EE presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de FGFR1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3tto y 2fgi y ligandos relacionados descritos en Brison, Y. et al. "Functional and structural characterization of alpha-(1-2) branching sucrase derived from DSR-E glucansucrase." J. Biol. Chem. 287: 7915-7924 (2012) y Mohammadi, M. et al. "Crystal structure of an angiogenesis inhibitor bound to the FGF receptor tyrosine kinase domain." EMBO J. 17: 5896-5904 (1998); la estructura cristalina PDB 4fb3; la estructura cristalina PDB 4rwk y ligandos relacionados descritos en Harrison, C. et al. "Polyomavirus large T antigen binds symmetrical repeats at the viral origin in an asymmetrical manner." J. Virol. 87: 13751-13759 (2013); la estructura cristalina PDB 4rwl y ligandos relacionados descritos en Sohl, C.D. et al. "Illuminating the Molecular Mechanisms of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance for the FGFR1 Gatekeeper Mutation: The Achilles' Heel of Targeted Therapy." ACS Chem. Biol. 10: 1319-1329 (2015); la estructura cristalina PDB 4uwc; la estructura cristalina PDB 4v01 y ligandos relacionados descritos en Tucker, J.A. et al. "Structural Insights Into Fgfr Kinase Isoform Selectivity: Diverse Binding Modes of Azd4547 and Ponatinib in Complex with Fgfr1 and Fgfr4." Structure 22: 1764 (2014).; la estructura cristalina PDB 5a46 y ligandos relacionados descritos en Klein, T. et al. "Structural and Dynamic Insights Into the Energetics of Activation Loop Rearrangement in Fgfr1 Kinase." Nat. Commun. 6: 7877 (2015); y la estructura cristalina PDB 5ew8 y ligandos relacionados descritos en Patani, H. et al. "Landscape of activating cancer mutations in FGFR kinases and their differential responses to inhibitors in clinical use." Oncotarget 7: 24252-24268 (2016).

La FIG. 8FF presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de FGFR2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2pvf y ligandos relacionados descritos en Chen, H. et al. "A molecular brake in the kinase hinge region regulates the activity of receptor tyrosine kinases." Mol. Cell 27: 717-730 (2007).

La FIG. 8GG presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de FGFR4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4tyi y ligandos relacionados descritos en Lesca, E. et al. "Structural analysis of the human fibroblast growth factor receptor 4 kinase." J. Mol. Biol. 426: 3744-3756 (2014).

Las FIG. 8HH-8II presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de MET, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3qti y 3zcl; las estructuras cristalinas PDB 4xmo, 4xyf, y 3zcl y ligandos relacionados descritos en Peterson, E.A. et al. "Discovery of Potent and Selective 8-Fluorotriazolopyridine c-Met Inhibitors." J. Med. Chem. 58: 2417-2430 (2015), y Cui, J.J. et al. "Lessons from (S)-6-(1-(6-(1-Methyl-1H-Pyrazol-4-Yl)-[1,2, 4]Triazolo[4,3-B]Pyridazin-3-Yl)Ethyl)Quinoline (Pf 04254644), an Inhibito" of Receptor Tyrosine Kinase C-met with High Protein Kinase Selectivity But Broad Phosphodiesterase Family Inhibition Leading to Myocardial Degeneration in Rats." J. Med. Chem. 56: 6651 (2013); la estructura cristalina PDB 5eyd y ligandos relacionados descritos en Boezio, A.A. et al. "Discovery of I-6-(1-(8-Fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]55rylthio-3-yl)ethyl)-3-(2-methoxyethoxy)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one (AMG 337), a Potent and Selective Inhibitor of MET with High Unbound Target Coverage and Robust In Vivo Antitumor Activity." J. Med. Chem. 59: 2328-2342 (2016); la estructura cristalina PDB 3ce3 y ligandos relacionados descritos en Kim, K.S. et al. "Discovery of pyrrolopyridine-pyridone based inhibitors of Met kinase: synthesis, X-ray crystallographic analysis, and biological activities." J. Med. Chem. 51: 5330-5341 (2008); la estructura cristalina PDB 2rfn y ligandos relacionados descritos en Bellon, S.F. et al. "c-Met inhibitors with novel binding mode show activity against several hereditary papillary renal cell carcinoma-related mutations." J. Biol. Chem. 283: 2675-2683 (2008); y la estructura cristalina PDB 5dg5 y ligandos relacionados descritos en Smith, B.D. et al "Altiratinib Inhibits Tumor Growth, Invasion, Angiogenesis, and Microenvironment-Mediated Drug Resistance via Balanced Inhibition of MET, TIE2, and VEGFR2.". Mol. Cancer Ther. 14: 2023-2034 (2015).

La FIG. 8JJ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4ivd y ligandos relacionados descritos en Zak, M. et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2." J. Med. Chem. 56: 4764-4785 (2013); la estructura cristalina PDB 5e1e y ligandos relacionados descritos en Vasbinder, M.M. et al. "Identification of azabenzimidazoles as potent JAK1 selective inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 60-67 (2016); la estructura cristalina PDB 5hx8 y ligandos relacionados descritos en Simov, V., et al. "Structure-based design and development of (benz)imidazole 55rylthiol as JAK1-selective kinase inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 1803-1808 (2016); la estructura cristalina PDB 5hx8 y ligandos relacionados descritos en Caspers, N.L. et al. "Development of a high-throughput crystal structure-determination platform for JAK1 using a novel metal-chelator soaking system". Acta Crystallogr. Sect. F 72: 840-845 (2016); y Kettle, J. G. "Discovery of the JAK1 selective kinase inhibitor AZD4205", AACR National Meeting, April 2017.

Las FIG. 8KK-8LL presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3ugc y ligandos relacionados descritos en Andraos, R. et al. "Modulation of activation-loop phosphorylation by JAK inhibitors is binding mode dependent." Cancer Discov 2: 512-523 (2012); las estructuras cristalinas PDB 5cf4, 5cf5, 5cf6 y 5cf8 y ligandos relacionados descritos en Hart, A.C. et al. "Structure-Based Design of Selective Janus Kinase 2 Imidazo[4,5-d]56rylthi[2,3-b]pyridine Inhibitors." ACS Med. Chem. Lett. 6: 845-849 (2015); la estructura cristalina PDB 5aep y ligandos relacionados descritos en Brasca, M.G. et al "Novel Pyrrole Carboxamide Inhibitors of Jak2 as Potential Treatment of Myeloproliferative Disorders" Bioorg. Med. Chem. 23: 2387 (2015); las estructuras cristalinas PDB 4ytf, 4yth y 4yti y ligandos relacionados descritos en Farmer, L.J. et al. "Discovery of VX-509 (Decernotinib): A Potent and Selective Janus Kinase 3 Inhibitor for the Treatment of Autoimmune Diseases." J. Med. Chem. 58: 7195-7216 (2015); la estructura cristalina PDB 4ytf, 4yth, 4yti y ligandos relacionados descritos en Menet, C.J. et al. "Triazolopyridines as Selective JAK1 Inhibitors: From Hit Identification to GLPG0634." J. Med. Chem. 57: 9323-9342 (2014); la estructura cristalina PDB 4ji9 y ligandos relacionados descritos en Siu, M. et al. "2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridines as JAK2 inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 5014-5021 (2013); y las estructuras cristalinas PDB 3io7 and3iok y ligandos relacionados descritos en Schenkel, L.B. et al. "Discovery of potent and highly selective thienopyridine janus kinase 2 inhibitors." J. Med. Chem. 54: 8440-8450 (2011).

La FIG. 8MM presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de JAK3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3zc6 y ligandos relacionados descritos en Lynch, S.M. et al. "Strategic Use of Conformational Bias and Structure Based Design to Identify Potent Jak3 Inhibitors with Improved Selectivity Against the Jak Family and the Kinome." Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 2793 (2013); y las estructuras cristalinas PDB 4hvd, 4i6q, y 3zep y ligandos relacionados descritos en Soth, M. et al. "3-Amido Pyrrolopyrazine JAK Kinase Inhibitors: Development of a JAK3 vs JAK1 Selective Inhibitor and Evaluation in Cellular and in Vivo

Models." J. Med. Chem. 56: 345-356 (2013) y Jaime-Figueroa, S. et al. "Discovery of a series of novel 5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazine-2-phenyl ethers, as potent JAK3 kinase inhibitors." Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 2522-2526 (2013).

Las FIG. 8NN-8OO presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de KIT, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 1t46 y ligandos relacionados descritos en Mol, C.D. et al. "Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase." J. Biol. Chem. 279: 31655-31663 (2004); y la estructura cristalina PDB 4u0i y ligandos relacionados descritos en Garner, A.P. et al. "Ponatinib Inhibits Polyclonal Drug-Resistant KIT Oncoproteins and Shows Therapeutic Potential in Heavily Pretreated Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients." Clin. Cancer Res. 20: 5745-5755 (2014).

Las FIG. 8PP-8VV presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EGFR, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 5hcy, 4rj4, y 5cav; Heald, R., "Noncovalent Mutant Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Lead Optimization Case Study", J. Med. Chem. 58, 8877-8895 (2015); Hanano, E. J., "Discovery of Selective and Noncovalent Diaminopyrimidine-Based Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor Containing the T790M Resistance Mutation. "J. Med. Chem., 57, 10176-10191 (2014); Chan, B. K. et al. "Discovery of a Noncovalent, Mutant-Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor " J. Med. Chem. 59, 9080 (2016); la estructura cristalina PDB 5d41 y ligandos relacionados descritos en Jia, Y. et al., "Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors " Nature 534, 129 (2016); Ward, R. A. "Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR)" J. Med. Chem. 56, 7025-7048 (2013); la estructura cristalina PDB 4zau y ligandos relacionados descritos en "Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing"and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor "J. Med. Chem., 57 (20), 8249-8267 (2014); la estructura cristalina PDB 5em7 y ligandos relacionados descritos en Bryan, M. C. et al. "Pyridones as Highly Selective, Noncovalent Inhibitors of T790M Double Mutants of EGFR "ACS Med. Chem. Lett., 7 (1), 100-104 (2016); la estructura cristalina PDB 3IKA y ligandos relacionados descritos en Zhou, W. et al. "Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M" Nature 462(7276), 1070-1074 (2009); la estructura cristalina PDB 5feq y ligandos relacionados descritos en Lelais, G., J. "Discovery of (R,E)-N-(7-Chloro-1-(1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl)-1H-benzo[d]58rylthiol-2-yl)-2-methylisonicotinamide (EGF816), a Novel, Potent, and WT Sparing Covalent Inhibitor of Oncogenic (L858R, ex19del) and Resistant (T790M) EGFR Mutants for the Treatment of EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancers" Med. Chem., 59 (14), 6671-6689 (2016); Lee, H.-J. "Noncovalent Wild-type-Sparing Inhibitors of EGFR T790M" Cancer Discov. 3(2): 168-181 (2013); la estructura cristalina PDB 5j7h y ligandos relacionados descritos en Huang, W-S. et al. "Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase." J. Med. Chem. 59: 4948-4964 (2016); la estructura cristalina PDB 4v0g y ligandos relacionados descritos en Hennessy, E. J. et al. "Utilization of Structure-Based Design to Identify Novel, Irreversible Inhibitors of EGFR Harboring the T790M Mutation." ACS. Med. Chem. Lett. 7: 514-519 (2016); la estructura cristalina PDB 5hg7 y ligandos relacionados descritos en Cheng, H. "Discovery of 1-{(3R,4R)-3-[({ 5-Chloro-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy)methyl]-4-methoxypyrrolidin-1-yl}prop-2-en-1-one (PF-06459988), a Potent, WT Sparing, Irreversible Inhibitor of T790M-Containing EGFR Mutants." J. Med. Chem. 59: 2005-2024 (2016); Hao, Y. "Discovery and Structural Optimization of N5-Substituted 6,7-Dioxo-6,7-dihydropteridines as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against L858R/T790M Resistance Mutation. " J. Med. Chem. 59: 7111-7124 (2016); la estructura cristalina PDB 5ug8, 5ug9, y 5ugc y ligandos relacionados descritos en Planken, S. "Discovery of N-((3R,4R)-4-Fluoro-1-(6-((3-methoxy-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-9-methyl-9H-purin-2-yl)pyrrolidine-3-yl)acrylamide (PF-06747775) through Structure-Based Drug Design: A High Affinity Irreversible Inhibitor Targeting Oncogenic EGFR Mutants with Selectivity over Wild-Type EGFR." J. Med. Chem. 60: 3002-3019 (2017); la estructura cristalina PDB 5gnk y ligandos relacionados descritos en Wang, A. "Discovery of l-1-(3-(4-Amino-3-(3-chloro-4- 58rylthio-2-ylmethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (CHMFL-EGFR-202) as a Novel Irreversible EGFR Mutant Kinase Inhibitor with a Distinct Binding Mode." J. Med. Chem. 60: 2944-2962 (2017); y Juchum, M. "Trisubstituted imidazoles with a rigidized hinge binding motif act as single digit nM inhibitors of clinically relevant EGFR L858R/T790M and L858R/T790M/C797S mutants: An example of target hopping." J. Med. Chem. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00178 (2017).

Las FIG. 8WW-8XX presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de PAK1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Rudolph, J. et al. "Chemically Diverse Group I p21-Activated Kinase(PAK) Inhibitors Impart Acute Cardiovascular Toxicity with a Narrow Therapeutic Window." J. Med. Chem. 59, 5520-5541 (2016) y Karpov AS, et al. ACS Med Chem Lett. 22;6(7):776-81 (2015).

La FIG. 8YY presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de PAK4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Staben ST, et al. J Med Chem. 13;57(3):1033-45 (2014) y Guo, C. et al. "Discovery of pyrroloaminopyrazoles as novel PAK inhibitors" J. Med. Chem. 55, 4728-4739 (2012).

Las FIG. 8ZZ-8AAA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de IDO, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Yue, E. W.; et al. "Discovery of potent competitive inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase with in vivo pharmacodynamic activity and efficacy in a mouse melanoma model." J. Med. Chem. 52, 7364-7367 (2009); Tojo, S.; et al. "Crystal structures and structure, and activity relationships of imidazothiazole derivatives as IDO1 inhibitors." ACS Med. Chem. Lett. 5, 1119-1123 (2014); Mautino, M.R. et al. "NLG919, a novel indoleamine-2,3- dioxygenase (IDO)-pathway inhibitor drug candidate for cancer therapy" Abstract 491, AACR 104th Annual Meeting 2013; Apr 6-10, 2013; Washington, DC; y el documento WO2012142237 titulado "Fused imidazole derivatives useful as IDO inhibitors".

Las FIG. 8BBB-8EEE presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ERK1 y ERK2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 5K4I y 5K4J y ligandos relacionados descritos en Blake, J.F. et al. "Discovery of (S)-1-(1-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)59rylthio-2(1H)-one (GDC-0994), an Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 (ERK1/2) Inhibitor in Early Clinical Development" J. Med. Chem. 59: 5650-5660 (2016); la estructura cristalina PDB 5BVF y ligandos relacionados descritos en Bagdanoff, J. T. et al. "Tetrahydropyrrolo-diazepenones as inhibitors of ERK2 kinase" Bioorg. Med. Chem. Lett. 25, 3788-3792 (2015); la estructura cristalina PDB 4QYY y ligandos relacionados descritos en Deng, Y.et al. "Discovery of Novel, Dual Mechanism ERK Inhibitors by Affinity Selection Screening of an Inactive Kinase" J. Med. Chem. 57: 8817-8826 (2014); las estructuras cristalinas PDB 5HD4 y 5HD7 y los ligandos relacionados descritos en Jha, S. et al. "Dissecting Therapeutic Resistance to ERK Inhibition" Mol.Cancer Ther. 15: 548-559 (2016); la estructura cristalina PDB 4XJ0 y ligandos relacionados descritos en Ren, L. et al. "Discovery of highly potent, selective, and efficacious small molecule inhibitors of ERK1/2." J. Med. Chem. 58: 1976-1991 (2015); las estructuras cristalinas PDB 4ZZM, 4ZZN, 4ZZO y ligandos relacionados descritos en Ward, R.A. et al. "Structure-Guided Design of Highly Selective and Potent Covalent Inhibitors of Erk1/2." J. Med. Chem. 58: 4790 (2015); Burrows, F. et al. "KO-947, a potent ERK inhibitor with robust preclinical single agent activity in MAPK pathway dysregulated tumors" Poster#5168, AACR National Meeting 2017; Bhagwat, S. V. et al. "Discovery of LY3214996, a selective and novel ERK1/2 inhibitor with potent antitumor activities in cancer models with MAPK pathway alterations." AACR National Meeting 2017; las estructuras cristalinas PDB 3FHR y 3FXH y ligandos relacionados descritos en Cheng, R. et al. "High-resolution crystal structure of human Mapkap kinase 3 in complex with a high affinity ligand" Protein Sci. 19: 168-173 (2010); las estructuras cristalinas PDB 5NGU, 5NHF, 5NHH, 5NHJ, 5NHL, 5NHO, 5NHP, y 5NHV y ligandos relacionados descritos en Ward, R.A. et al. "Structure-Guided Discovery of Potent and Selective Inhibitors of ERK1/2 from a Modestly Active and Promiscuous Chemical Start Point." J. Med. Chem. 60, 3438-3450 (2017); y las estructuras cristalinas PDB 3SHE y 3R1N y ligandos relacionados descritos en Oubrie, A. et al. "Novel ATP competitive MK2 inhibitors with potent biochemical and cell-based activity throughout the series." Bioorg. Med. Chem. Lett. 22: 613-618 (2012).

Las FIG. 8FFF-8III presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de ABL1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 1fpu y 2e2b y ligandos relacionados descritos en Schindler, T., et al. "Structural mechanism for STI-571 inhibition of 60rylthi tyrosine kinase", Science 289: 1938-1942 (2000); y Horio, T. et al. "Structural factors contributing to the Abl/Lyn dual inhibitory activity of 3-substituted benzamide derivatives", Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 2712-2717 (2007); las estructuras cristalinas PDB 2hzn y 2hiw y ligandos relacionados descritos en Cowan-Jacob, S.W. et al. "Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia", Acta Crystallog. Sect. D 63: 80-93 (2007) y Okram, B. et al. "A general strategy for creating", Chem. Biol. 13: 779-786 (2006); la estructura cristalina PDB 3cs9 y ligandos relacionados descritos en Weisberg, E. et al. "Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl", Cancer Cell 7: 129-14 (2005); la estructura cristalina PDB 3ik3 y ligandos relacionados descritos en O'Hare, T. et al. "AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance", Cancer Cell 16: 401-412 (2009); la estructura cristalina PDB 3mss y ligandos relacionados descritos en Jahnke, W. et al. "Binding or bending: distinction of allosteric Abl kinase agonists from antagonists by an NMR-based conformational assay", J. Am. Chem. Soc. 132: 7043-7048 (2010); la estructura cristalina PDB 3oy3 y ligandos relacionados descritos en Zhou, T. et al. "Structural Mechanism of the Pan-BCR-ABL Inhibitor Ponatinib (AP24534): Lessons for Overcoming Kinase Inhibitor Resistance", Chem. Biol. Drug Des. 77: 1-11 (2011); las estructuras cristalinas PDB 3qri y 3qrk y ligandos relacionados descritos en Chan, W.W. et al. "Conformational Control Inhibition of the BCR-ABL1 Tyrosine Kinase, Including the Gatekeeper T315I Mutant, by the Switch-Control Inhibitor DCC-2036", Cancer Cell 19: 556-568 (2011); la estructura cristalina PDB 5hu9 y 2f4j y ligandos relacionados descritos en Liu, F. et al. "Discovery and characterization of a

novel potent type II native and mutant BCR-ABL inhibitor (CHMFL-074) for Chronic Myeloid Leukemia (CML)", Oncotarget 7: 45562-45574 (2016), y Young, M.A. et al. "Structure of the kinase domain of an imatinib-resistant Abl mutant in complex with the Aurora kinase inhibitor VX-680", Cancer Res. 66: 1007-1014 (2006); la estructura cristalina PDB 2gqg y 2qoh y ligandos relacionados descritos en Tokarski, J.S. et al. "The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants", Cancer Res. 66: 5790-5797 (2006); y Zhou, T. et al. "Crystal Structure of the T315I Mutant of Abl Kinase", Chem. Biol. Drug Des. 70: 171-181 (2007); la estructura cristalina PDB 2gqg y 2qoh y ligandos relacionados descritos en Tokarski, J.S. et al. "The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants", Cancer Res. 66: 5790-5797 (2006), y Zhou, T. et al. "Crystal Structure of the T315I Mutant of Abl Kinase", Chem. Biol. Drug Des. 70: 171-181 (2007); la estructura cristalina PDB 2gqg y 2qoh y ligandos relacionados descritos en Tokarski, J.S. et al. "The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants", Cancer Res. 66: 5790-5797 (2006), y Zhou, T. et al. "Crystal Structure of the T315I Mutant of Abl Kinase", Chem. Biol. Drug Des. 70: 171-181(2007); las estructuras cristalinas PDB 3dk3 y 3dk8 y ligandos relacionados descritos en Berkholz, D.S. et al. "Catalytic cycle of human glutathione reductase near 1 A resolution" J. Mol. Biol. 382: 371-384 (2008); la estructura cristalina PDB 3ue4 y ligandos relacionados descritos en Levinson, N.M. et al. "Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the abl tyrosine kinase domain", Plos One 7: e29828-e29828 (2012); la estructura cristalina PDB 4cy8 y ligandos relacionados descritos en Jensen, C.N. et al."Structures of the Apo and Fad-Bound Forms of 2-Hydroxybiphenyl 3-Monooxygenase (Hbpa) Locate Activity Hotspots Identified by Using Directed Evolution", Chembiochem 16: 968 (2015); la estructura cristalina PDB 2hz0 y ligandos relacionados descritos en Cowan-Jacob, S.W. et al. "Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia", Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 63(Pt 1):80-93 (2007); la estructura cristalina PDB 3pyy y ligandos relacionados descritos en Yang, J. et al. "Discovery and Characterization of a Cell-Permeable, Small-Molecule c-Abl Kinase Activator that Binds to the Myristoyl Binding Site", Chem. Biol. 18: 177-186 (2011); y la estructura cristalina PDB 5k5v y ligandos relacionados descritos en Kim, M.K., et al. "Structural basis for dual specificity of yeast N-terminal amidase in the N-end rule pathway", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 113: 12438-12443 (2016).

La FIG. 8JJJ presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ABL2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2xyn y ligandos relacionados descritos en Salah, E. et al. "Crystal Structures of Abl-Related Gene (Abl2) in Complex with Imatinib, Tozasertib (Vx-680), and a Type I Inhibitor of the Triazole Carbothioamide Class", J. Med. Chem. 54: 2359 (2011); la estructura cristalina PDB 4xli y ligandos relacionados descritos en Ha, B.H. et al. "Structure of the ABL2/ARG kinase in complex with dasatinib" Acta Crystallogr. Sect.F 71: 443-448 (2015); y la estructura cristalina PDB 3gvu y ligandos relacionados descritos en Salah, E. et al. "The crystal structure of human ABL2 in complex with Gleevec", to be published.

Las FIG. 8KKK-8MMM presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de AKT1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Lippa, B. et al. "Synthesis and structure based optimization of novel Akt inhibitorsBioorg. Med. Chem. Lett. 18: 3359-3363 (2008); Freeman-Cook, K.D. et al. "Design of selective, ATP-competitive inhibitors of Akt", J. Med. Chem. 53: 4615-4622 (2010); Blake, J.F. et al "Discovery of pyrrolopyrimidine inhibitors of Akt", Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 5607-5612 (2010); Kallan, N.C. et al. "Discovery and SAR of spirochromane Akt inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 2410-2414 (2011); Lin, K "An ATP-Site On-Off Switch That Restricts Phosphatase Accessibility of Akt", Sci.Signal. 5: ra37-ra37 (2012); Addie, M. et al. "Discovery of 4-Amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (AZD5363), an Orally Bioavailable, Potent Inhibitor of Akt Kinases", J. Med. Chem. 56: 2059-2073 (2013); Wu, W.I., et al. "Crystal structure of human AKT1 with an allosteric inhibitor reveals a new mode of kinase inhibition. Plos One 5: 12913-12913 (2010); Ashwell, M.A. et al. "Discovery and optimization of a series of 3-(3-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]63rylthio-2-yl)63rylthio-2-amines: orally bioavailable, selective, and potent ATP-independent Akt inhibitors", J. Med. Chem. 55: 5291-5310 (2012); y , Lapierre, J.M. et al. "Discovery of 3-(3-(4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl)-5-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]63rylthio-2-yl)pyridin-2-amine (ARQ 092): An Orally Bioavailable, Selective, and Potent Allosteric AKT Inhibitor", J. Med. Chem. 59: 6455-6469 (2016).

Las FIG. 8NNN-8OOO presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de AKT2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2jdo y 2jdr y ligandos relacionados descritos en Davies, T.G.et al. "A Structural Comparison of Inhibitor Binding to Pkb, Pka and Pka-Pkb Chimera", J. Mol. Biol. 367: 882 (2007); la estructura cristalina PDB 2uw9 y ligandos relacionados descritos en Saxty, G. et al "Identification of Inhibitors of Protein Kinase B Using Fragment-Based Lead Discovery", J. Med. Chem. 50: 2293-2296 (2007); la estructura cristalina PDB 2x39 y 2xh5 y ligandos relacionados descritos en Mchardy, T.et al. "Discovery of 4-Amino-1-(7H-Pyrrolo[2,3-D]Pyrimidin-4-Yl)Piperidine-4-Carboxamides as Selective, Orally Active Inhibitors of Protein

Kinase B (Akt)", J. Med. Chem. 53: 2239d (2010); la estructura cristalina PDB 3d03 y ligandos relacionados descritos en Hadler, K.S. et al. "Substrate-promoted formation of a catalytically competent binuclear center and regulation of reactivity in a glycerophosphodiesterase from Enterobacter aerogenes', J. Am. Chem. Soc. 130: 14129-14138 (2008); y las estructuras cristalinas PDB v3e87, 3e8d y 3e88 y ligandos relacionados descritos en Rouse, M.B. et al. "Aminofurazans as potent inhibitors of AKT kinase" Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 1508-1511 (2009).

La FIG. 8PPP presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de BMX, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3sxr y 3sxr y ligandos relacionados descritos en Muckelbauer, J. et al. "X-ray crystal structure of bone marrow kinase in the x chromosome: a Tec family kinase", Chem. Biol. Drug Des. 78: 739-748 (2011).

Las FIG. 8QQQ-8SSS presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de CSF1R, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 2i0v y 2i1m y ligandos relacionados descritos en Schubert, C. et al. "Crystal structure of the tyrosine kinase domain of colony-stimulating factor-1 receptor (cFMS) in complex with two inhibitors", J. Biol. Chem. 282: 4094-4101 (2007); la estructura cristalina PDB 3bea y ligandos relacionados descritos en Huang, H. et al. "Design and synthesis of a pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-one class of anti-inflammatory FMS inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 2355-2361 (2008); la estructura cristalina PDB 3dpk y ligandos relacionados descritos en M.T., McKay, D.B. Overgaard, "Structure of the Elastase of Pseudomonas aeruginosa Complexed with Phosphoramidon", por publicar; las estructuras cristalinas PDB 3krj y 3krl y ligandos relacionados descritos en Illig, C.R. et al. "Optimization of a Potent Class of Arylamide Colony-Stimulating Factor-1 Receptor Inhibitors Leading to Anti-inflammatory Clinical Candidate 4-Cyano-N-[2-(1-cyclohexen-1-yl)-4-[1-[(dimethylamino)acetyl]-4-piperidinyl]phenyl]-1H-imidazole-2-carboxamide (JNJ-28312141", J. Med. Chem. 54: 7860-7883 (2011); la estructura cristalina PDB 4r7h y ligandos relacionados descritos en Tap, W.D. et al. "Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor:, N Engl J Med 373: 428-437 (2015); la estructura cristalina PDB 3lcd y 3lcoa y ligandos relacionados descritos en Meyers, M.J. et al. "Structure-based drug design enables conversion of a DFG-in binding CSF-1R kinase inhibitor to a DFG-out binding mod", Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 1543-1547 (2010); la estructura cristalina PDB 4hw7 y ligandos relacionados descritos en Zhang, C. et al. "Design and pharmacology of a highly specific dual FMS and KIT kinase inhibitor", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110: 5689-5694 (2013); y la estructura cristalina PDB 4r7i y ligandos relacionados descritos en Tap, W.D. et al. "Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor", N Engl J Med 373: 428-437 (2015).

La FIG. 8TTT presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de CSK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véase Levinson, N.M. et al. "Structural basis for the recognition of c-Src by its inactivator Csk", Cell 134: 124-134 (2008).

Las FIG. 8UUU-8YYY presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de DDR1, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3zos y 4bkj y ligandos relacionados descritos en Canning, P. et al. "Structural Mechanisms Determining Inhibition of the Collagen Receptor Ddr1 by Selective and Multi-Targeted Type II Kinase Inhibitors", J. Mol. Biol. 426: 2457 (2014); la estructura cristalina PDB 4ckr y ligandos relacionados descritos en Kim, H. et al. "Discovery of a Potent and Selective Ddr1 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor", ACS Chem.Biol. 8: 2145 (2013); la estructura cristalina PDB 5bvk, 5bvn y 5bvw y ligandos relacionados descritos en Murray, C.W et al. "Fragment-Based Discovery of Potent and Selective DDR1/2 Inhibitors", ACS Med.Chem.Lett. 6: 798-803 (2015); la estructura cristalina PDB 5fdp y ligandos relacionados descritos en Wang, Z. et al. "Structure-Based Design of Tetrahydroisoquinoline-7-carboxamides as Selective Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors", J. Med. Chem. 59: 5911-5916 (2016); y la estructura cristalina PDB 5fdx y ligandos relacionados descritos en Bartual, S.G. et al. "Structure of DDR1 receptor tyrosine kinase in complex with D2164 inhibitor at 2.65 Angstroms resolution", por publicar.

Las FIG. 8ZZZ-8CCCC presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EPHA2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 5i9x, 5i9y, 5ia0 y 5ia1 y ligandos relacionados descritos en Heinzlmeir, S. et al. "Chemical Proteomics and Structural Biology Define EPHA2 Inhibition by Clinical Kinase Drug", ACS Chem. Biol. 11: 3400-3411 (2016); la estructura cristalina PDB 5i9z y ligandos relacionados descritos en Heinzlmeir, S. et al. "Crystal Structure of Ephrin A2 (EphA2) Receptor Protein Kinase with danusertib (PHA739358)", ACS Chem Biol 11 3400-3411 (2016); y las estructuras cristalinas PDB 5ia2, 5ia3, 5ia4, and 5ia5 y ligandos relacionados descritos en Heinzlmeir, S. et al. "Chemical Proteomics and Structural Biology Define EPHA2 Inhibition by Clinical Kinase Drug", ACS Chem. Biol. 11: 3400-3411 (2016).

Las FIG. 8DDDD-8FFFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de EPHA3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 4g2f y ligandos relacionados descritos en Zhao, H. et al. "Discovery of a novel

chemotype of tyrosine kinase inhibitors by fragment-based docking and molecular dynamics", ACS Med. Chem. Lett. 3: 834-838 (2012); la estructura cristalina PDB 4gk2 y 4gk3 y ligandos relacionados descritos en Lafleur, K. et al. "Optimization of Inhibitors of the Tyrosine Kinase EphB4. 2. Cellular Potency Improvement and Binding Mode Validation by X-ray Crystallography", J. Med. Chem. 56: 84-96 (2013); la estructura cristalina PDB 4gk3 y ligandos relacionados descritos en Lafleur, K. et al. "Optimization of Inhibitors of the Tyrosine Kinase EphB4. 2. Cellular Potency Improvement and Binding Mode Validation by X-ray Crystallography", J. Med. Chem. 56: 84-96 (2013); la estructura cristalina PDB 4p4c y 4p5q y ligandos relacionados descritos en Unzue, A. et al. "Pyrrolo[3,2-b]quinoxaline Derivatives as Types I1/2 and II Eph Tyrosine Kinase Inhibitors: Structure-Based Design, Synthesis, and in Vivo Validation", J. Med. Chem. 57: 6834-6844 (2014); la estructura cristalina PDB 4p5z y ligandos relacionados descritos en Unzue, A. et al. "Pyrrolo[3,2-b]quinoxaline Derivatives as Types I1/2 and II Eph Tyrosine Kinase Inhibitors: Structure-Based Design, Synthesis, and in Vivo Validation", J. Med. Chem. 57: 6834-6844 (2014); la estructura cristalina PDB 4twn y ligandos relacionados descritos en Dong, J. et al. "Structural Analysis of the Binding of Type I, I1/2, and II Inhibitors to Eph Tyrosine Kinases", ACS Med.Chem.Lett. 6: 79-83 (2015); la estructura cristalina PDB 3dzq y ligandos relacionados descritos en Walker, J.R. "Kinase Domain of Human Ephrin Type-A Receptor 3 (Epha3) in Complex with ALW-II-38-3", por publicar.

La FIG. 8GGGG presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EPHA4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2y60 y ligandos relacionados descritos en Clifton, I.J. et al. "The Crystal Structure of Isopenicillin N Synthase with Delta((L)-Alpha-Aminoadipoyl)-(L)-Cysteinyl-(D)-Methionine Reveals Thioether Coordination to Iron", Arch. Biochem. Biophys. 516: 103 (2011), y la estructura cristalina P DB 2xyu y ligandos relacionados descritos en Van Linden, O.P et al. "Fragment Based Lead Discovery of Small Molecule Inhibitors for the Epha4 Receptor Tyrosine Kinase", Eur. J. Med. Chem. 47: 493 (2012).

La FIG. 8HHHH presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EPHA7, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 3dko y ligandos relacionados descritos en Walker, J.R. et al."Kinase domain of human ephrin type-a receptor 7 (epha7) in complex with ALW-II-49-7", to be published.

La FIG. 8IIII-8LLLL presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de EPHB4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2vx1 y ligandos relacionados descritos en Bardelle, C. et al. "Inhibitors of the Tyrosine Kinase Ephb4. Part 2: Structure-Based Discovery and Optimisation of 3,5-Bis Substituted Anilinopyrimidines", Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5717(2008); la estructura cristalina PDB 2x9f y ligandos relacionados descritos en Bardelle, C. et al. "Inhibitors of the Tyrosine Kinase Ephb4. Part 3: Identification of Non-Benzodioxole-Based Kinase Inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 6242-6245 (2010); la estructura cristalina PDB 2xvd y ligandos relacionados descritos en Barlaam, B.et al."Inhibitors of the Tyrosine Kinase Ephb4. Part 4: Discovery and Optimization of a Benzylic Alcohol Series", Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 2207 (2011); la estructura cristalina PDB 3zew y ligandos relacionados descritos en Overman, R.C.et al. "Completing the Structural Family Portrait of the Human Ephb Tyrosine Kinase Domains", Protein Sci. 23: 627 (2014); la estructura cristalina PDB 4aw5 y ligandos relacionados descritos en Kim, M.H. et al. "The Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 22: 4979 (2012); la estructura cristalina PDB 4bb4 y ligandos relacionados descritos en Vasbinder, M.M. et al. "Discovery and Optimization of a Novel Series of Potent Mutant B-Raf V600E Selective Kinase Inhibitors" J. Med. Chem. 56: 1996 ", (2013); las estructuras cristalinas PDB 2vwu, 2vwv y 2vww y ligandos relacionados descritos en Bardelle, C. et al "Inhibitors of the Tyrosine Kinase Ephb4. Part 1: Structure-Based Design and Optimization of a Series of 2,4-Bis-Anilinopyrimidines", Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 2776-2780 (2008); las estructuras cristalinas PDB 2vwx, 2vwy y 2vwz y ligandos relacionados descritos en Bardelle, C. et al. "Inhibitors of the Tyrosine Kinase Ephb4. Part 2: Structure-Based Discovery and Optimisation of 3,5-Bis Substituted Anilinopyrimidines", Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5717 (2008); y la estructura cristalina PDB 2vxo y ligandos relacionados descritos en Welin, M.et al. "Substrate Specificity and Oligomerization of Human Gmp Synthetas", J. Mol. Biol. 425: 4323 (2013).

La FIG. 8MMMM presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ERBB2, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina y los ligandos relacionados descritos en Aertgeerts, K. et al "Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein", J. Biol. Chem. 286: 18756-18765 (2011) y la estructura cristalina y ligandos relacionados descritos en Ishikawa, T.et al. "Design and Synthesis of Novel Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Dual Inhibitors Bearing a Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine Scaffold" J. Med. Chem. 54: 8030-8050 (2011).

La FIG. 8NNNN presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de ERBB3, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véase Littlefield, P. et

al. "An ATP-Competitive Inhibitor Modulates the Allosteric Function of the HER3 Pseudokinase", Chem. Biol. 21: 453-458 (2014).

La FIG. 8OOOO presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento ERBB4, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Qiu, C. et al. "Mechanism of Activation and Inhibition of the HER4/ErbB4 Kinase", Structure 16: 460-467 (2008), y Wood, E.R. et al. "6-Ethynylthieno[3,2-d]- and 6-ethynylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-anilines as tunable covalent modifiers of ErbB kinases", Proc. Natl. Acad. Sci. Usa 105: 2773-2778 (2008).

Las FIG. 8PPPP-8QQQQ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de FES, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Filippakopoulos, P. et al "Structural Coupling of SH2-Kinase Domains Links Fes and Abl Substrate Recognition and Kinase Activation." Cell 134: 793-803 (2008), y Hellwig, S. et al. "Small-Molecule Inhibitors of the c-Fes Protein-Tyrosine Kinase", Chem. Biol. 19: 529-540 (2012).

La FIG. 8RRRR presenta ejemplos de ligandos de direccionamiento de FYN, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para más ejemplos y ligandos relacionados, véase Kinoshita, T. et. al. al. "Structure of human Fyn kinase domain complexed with staurosporine", Biochem. Biophys. Res. Commun. 346: 840-844 (2006).

Las FIG. 8SSSS-8VVVV presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de GSG2 (Haspin), en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos adicionales y ligandos relacionados, véanse las estructuras cristalinas PDB 3e7v, PDB 3f2n, 3fmd y ligandos relacionados descritos en Filippakopoulos, P. et al. "Crystal Structure of Human Haspin with a pyrazolo-pyrimidine ligand", por publicar; la estructura cristalina PDB 3iq7 y ligandos relacionados descritos en Eswaran, J. et al. "Structure and functional characterization of the atypical human kinase haspin", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 20198-20203 (2009); y la estructura cristalina PDB 4qtc y ligandos relacionados descritos en Chaikuad, A. et al. "A unique inhibitor binding site in ERK1/2 is associated with slow binding kinetics", Nat. Chem. Biol. 10: 853-860 (2014).

Las FIG. 8WWWW-8AAAAA presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de HCK, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 1qcf y ligandos relacionados descritos en Schindler, T. et al. "Crystal structure of Hck in complex with a Src family-selective tyrosine kinase inhibitor", Mol. Cell 3: 639-648 (1999); la estructura cristalina PDB 2c0i y 2c0t y ligandos relacionados descritos en Burchat, A. et al. "Discovery of A-770041, a Src-Family Selective Orally Active Lck Inhibitor that Prevents Organ Allograft Rejection", Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 118 (2006); la estructura cristalina PDB 2hk5 y ligandos relacionados descritos en Sabat, M.et al. "The development of 2-benzimidazole substituted pyrimidine based inhibitors of lymphocyte specific kinase (Lck)", Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 5973-5977 (2006); las estructuras cristalinas PDB 3vry, 3vs3, 3vs6 y 3vs7 y los ligandos relacionados descritos en Saito, Y. et al. "A Pyrrolo-Pyrimidine Derivative Targets Human Primary AML Stem Cells in Vivo", Sci Transl Med 5: 181ra52-181ra52 (2013); y la estructura cristalina PDB 4lud y ligandos relacionados descritos en Parker, L.J. et al "Kinase crystal identification and ATP-competitive inhibitor screening using the fluorescent ligand SKF86002",. Acta Crystallogr.,Sect.D 70: 392-404 (2014).

Las FIG. 8BBBBB-8FFFFF presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de IGF1R, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2oj9 y ligandos relacionados descritos en Velaparthi, U. et al. "Discovery and initial SAR of 3-(1H-benzo[d 69rylthiol -2-yl 69rylthio -2(1H)-ones as inhibitors of insulin-like growth factor 1-receptor (IGF-1R)", Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 2317-2321 (2007); la estructura cristalina PDB 3i81 y ligandos relacionados descritos en Wittman, M.D. et al. "Discovery of a 2,4-disubstituted 69rylthi[1,2-f][1,2,4]triazine inhibitor (BMS-754807) of insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) kinase in clinical development.", J. Med. Chem. 52: 7360-7363 (2009); la estructura cristalina PDB 3nw5 y los ligandos relacionados descritos en Sampognaro, A.J. et al. "Proline isosteres in a series of 2,4-disubstituted 69rylthi[1,2-f][1,2,4]triazine inhibitors of IGF-1R kinase and IR kinase", Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 5027-5030 (2010); la estructura cristalina PDB 3qqu y ligandos relacionados descritos en Buchanan, J.L. et al. "Discovery of 2,4-bis-arylamino-1,3-pyrimidines as insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 2394-2399 (2011); la estructura cristalina PDB 4d2r y ligandos relacionados descritos en Kettle, J.G. et al. "Discovery and Optimization of a Novel Series of Dyrk1B Kinase Inhibitors to Explore a Mek Resistance Hypothesis". J. Med. Chem. 58: 2834 (2015); la estructura cristalina PDB 3fxq y ligandos relacionados descritos en Monferrer, D. et al. "Structural studies on the full-length LysR-type regulator TsaR from 69rylthiol69ne T-2 reveal a novel open conformation of the tetrameric LTTR fold", Mol. Microbiol. 75: 1199-1214 (2010); la estructura cristalina PDB 5fxs y ligandos relacionados descritos en Degorce, S. et al. "Discovery of Azd9362, a Potent Selective Orally Bioavailable and Efficacious Novel Inhibitor of Igf-R1", por publicar; la estructura cristalina PDB 2zm3 y ligandos relacionados descritos en Mayer, S.C.et al. "Lead identification to generate isoquinolinedione inhibitors of

insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) for potential use in cancer treatment", Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 3641-3645 (2008); la estructura cristalina PDB 3f5p y ligandos relacionados descritos en "Lead identification to generate 3-cyanoquinoline inhibitors of insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) for potential use in cancer treatment" Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 62-66 (2009); la estructura cristalina PDB 3lvp y ligandos relacionados descritos en Nemecek, C. et al. "Design of Potent IGF1-R Inhibitors Related to Bis-azaindoles" Chem. Biol. Drug Des. 76: 100-106 (2010); la estructura cristalina PDB 3o23 y ligandos relacionados descritos en Lesuisse, D. et al. "Discovery of the first non-ATP competitive IGF-1R kinase inhibitors: Advantages in comparison with competitive inhibitors", Bioorg. Med. Chem Lett. 21: 2224-2228 (2011); la estructura cristalina PDB 3d94 y ligandos relacionados descritos en Wu, J. et al. "Small-molecule inhibition and activation-loop trans-phosphorylation of the IGF1 receptor", Embo J. 27: 1985-1994 (2008); y la estructura cristalina PDB 5hzn y ligandos relacionados descritos en Stauffer, F.et al. "Identification of a 5-[3-phenyl-(2-cyclic-ether)-methylether]-4-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine series of IGF-1R inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 2065-2067 (2016).

Las FIG. 8GGGGG-8JJJJJ presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de INSR, en los que R es el punto en el que se une el enlazador. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse la estructura cristalina PDB 2z8c y ligandos relacionados descritos en Katayama, N. et al. "Identification of a key element for hydrogen-bonding patterns between protein kinases and their inhibitors", Proteins 73: 795-801 (2008); la estructura cristalina PDB 3ekk y ligandos relacionados descritos en Chamberlain, S.D.et al. "Discovery of 4,6-bis-anilino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines: Potent inhibitors of the IGF-1R receptor tyrosine kinase", (2009) Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 469-473; la estructura cristalina PDB 3ekn y los ligandos relacionados descritos en Chamberlain, S.D. et al. "Optimization of 4,6-bis-anilino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine IGF-1R tyrosine kinase inhibitors towards JNK selectivity", Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 360-364 (2009); la estructura cristalina PDB 5e1s y los ligandos relacionados descritos en Sanderson, M.P. et al. "BI 885578, a Novel IGF1R/INSR Tyrosine Kinase Inhibitor with Pharmacokinetic Properties That Dissociate Antitumor Efficacy and Perturbation of Glucose Homeostasis" Mol. Cancer Ther. 14: 2762-2772 ", (2015); la estructura cristalina PDB 3eta y los ligandos relacionados descritos en Patnaik, S. et al. "Discovery of 3,5-disubstituted-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines as potent inhibitors of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) tyrosine kinase", Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 3136-3140 (2009); la estructura cristalina PDB 5hhw y ligandos relacionados descritos en Stauffer, F.et al. "Identification of a 5-[3-phenyl-(2-cyclic-ether)-methylether]-4-aminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine series of IGF-1R inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 2065-2067 (2016); y la estructura cristalina PDB 4ibm y ligandos relacionados descritos en Anastassiadis, T. et al. "A highly selective dual insulin receptor (IR)/insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) inhibitor derived from an extracellular signal-regulated kinase (ERK) inhibitor", J. Biol. Chem. 288: 28068-28077 (2013).

Las FIG. 8KKKKK-8PPPPP presentan ejemplos de ligandos de direccionamiento de HBV, en los que R es el punto en el que se une el enlazador, Y es metilo o isopropilo, y X es N o C. Para obtener más ejemplos y ligandos relacionados, véanse Weber, O.; et al. "Inhibition of human hepatitis B virus (HBV) by a novel non-nucleosidic compound in a transgenic mouse model." Antiviral Res.54, 69-78 (2002); Deres, K.; et al. "Inhibition of hepatitis B virus replication by drug-induced depletion of nucleocapsids." Science, 299, 893-896 (2003); Stray, S. J.; Zlotnick, A. "BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly." J. Mol. Recognit. 19, 542-548 (2006); Stray, S. J.; et al. "heteroaryldihydropyrimidine activates and can misdirect hepatitis B virus capsid assembly." Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 102, 8138-8143 (2005); Guan, H.; et al. "The novel compound Z060228 inhibits assembly of the HBV capsid." Life Sci. 133, 1-7 (2015); Wang, X. Y.; et al. " In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations." Antiviral Ther. 17, 793-803 (2012); Klumpp, K.; et al. "High-resolution crystal structure of a hepatitis B virus replication inhibitor bound to the viral core protein." 112, 15196-15201 (2015); Qiu, Z.; et al. "Design and synthesis of orally bioavailable 4-methyl heteroaryldihydropyrimidine based hepatitis B virus (HBV) capsid inhibitors." J. Med. Chem. 59, 7651-7666 (2016); Zhu, X.; et al. "2,4-Diaryl-4,6,7,8-tetrahydroquinazolin-5(1H)-one derivatives as anti-HBV agents targeting at capsid assembly." Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, 299-301 (2010); Campagna, M. R.; et al. "Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids." J. Virol. 87, 6931-6942 (2013); Campagna, M. R.; et al. "Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids." J. Virol. 87, 6931-6942 (2013); documento WO 2013096744 A1, titulado "Hepatitis B antivial agents"; documento WO 2015138895, titulado "Hepatitis B core protein allosteric modulators"; Wang, Y. J.; et al. "A novel pyridazinone derivative inhibits hepatitis B virus replication by inducing genome-free capsid formation." Antimicrob. Agents Chemother. 59, 7061-7072 (2015); documento WO 2014033167, titulado "Fused bicyclic sulfamoyl derivatives for the treatment of hepatitis"; documento U.S. 20150132258, titulado "Azepane derivatives and methods of treating hepatitis B infections"; y, documento WO 2015057945 "Hepatitis B viral assembly effector".

La FIG. 9 es un dendrograma de la familia de proteínas del bromodominio humano organizada en ocho subfamilias, que están implicadas en la señalización epigenética y la biología de la cromatina. Cualquiera de las proteínas de la familia del bromodominio de la FIG. 9 se puede seleccionar como proteína diana según la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA

I. DEFINICIONES

Los compuestos se describen usando la nomenclatura estándar. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona experta en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los compuestos en cualquiera de las Fórmulas descritas aquí pueden estar en forma de un racemato, enantiómero, mezcla de enantiómeros, diastereómero, mezcla de diastereómeros, tautómero, N-óxido, isómero; tal como rotámero, como si cada uno se describiera específicamente a menos que se excluya específicamente por el contexto.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" significa "y/o". La cita de intervalos de valores tiene como único fin servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario aquí, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se citara individualmente aquí. Los puntos finales de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo, y son combinables independientemente. Todos los métodos descritos aquí se pueden llevar a cabo en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o el contexto lo contradiga claramente. El uso de ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como"), tiene como único fin ilustrar mejor la invención, y no supone una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV con al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad superior a la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecido. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos, es decir, el mismo número de protones pero diferente número de neutrones. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, y ^{125}I respectivamente. En una realización no limitativa, los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en estudios metabólicos (con, por ejemplo, ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como tomografía de emisión positrónica (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención, y sus profármacos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Las sustituciones isotópicas, por ejemplo las sustituciones de deuterio, pueden ser parciales o completas. La sustitución parcial de deuterio significa que al menos un hidrógeno se sustituye por deuterio. En ciertas realizaciones, el isótopo está enriquecido en un isótopo en un 90, 95 o 99 % o más en cualquier ubicación de interés. En una realización no limitativo, el deuterio está enriquecido en un 90, 95 o 99 % en una ubicación deseada.

En una realización no limitativa, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se puede proporcionar en cualquier compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V o Fórmula VI. En una realización no limitativa, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio ocurre dentro de uno o más grupos seleccionados de cualquiera de las variables descritas aquí, enlazador, y ligando de direccionamiento. Por ejemplo, cuando cualquiera de los grupos es, o contiene, por ejemplo a través de sustitución, metilo, etilo o metoxi, el resto alquílico puede estar deuterado (en realizaciones no limitativas, CDH_2, CD_2H, CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, $CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$, $OCDH_2$, OCD_2H, o OCD_3 etc.). En otras ciertas realizaciones, cuando dos sustituyentes se combinan para formar un ciclo, los carbonos no sustituidos pueden estar deuterados.

El compuesto de la presente invención puede formar un solvato con un disolvente (incluyendo agua). Por lo tanto, en una realización no limitativa, la invención incluye una forma solvatada del compuesto. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo una sal del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Ejemplos no limitativos de disolventes son agua, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO. Un solvato puede estar en forma líquida o sólida.

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-(C=O)NH_2$ está unido a través del carbono del grupo carbonilo (C=O).

"Alquilo" es un grupo hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada. En una realización no limitativa, el grupo alquilo contiene de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono, más generalmente de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono, o de 1 a alrededor de 4 átomos de carbono. En una realización no limitativa, el alquilo contiene de 1 a alrededor de 8 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilo es C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, o C_1-C_6. Los intervalos especificados como se usan aquí indican un grupo alquilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente. Por ejemplo, la expresión alquilo de Ci-C_6, como se usa aquí, indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y pretende significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente, y por lo tanto cada subconjunto se considera descrito por separado. Por ejemplo, la expresión alquilo de C_1-C_4, como se usa aquí, indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y pretende significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *t*-butilo, n-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2,2-dimetilbutano, y 2,3-dimetilbutano. En una realización alternativa, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo o grupos carbocíclicos. Por ejemplo, cuando se usa un término que incluye "alk", entonces "cicloalquilo" o "carbocíclico" pueden considerarse parte de la definición, a menos que el contexto los excluya de forma inequívoca. Por ejemplo, y sin limitación, se puede considerar que los términos alquilo, alcoxi, haloalquilo, etc., incluyen las formas cíclicas de alquilo, a menos que el contexto los excluya de forma inequívoca.

"Alquenilo" es un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que pueden aparecer en un punto estable a lo largo de la cadena. Los intervalos especificados como se usan aquí indican un grupo alquenilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente, como se describió anteriormente para el resto alquilo. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El término "alquenilo" también incorpora la geometría alquenílica "cis" y "trans", o alternativamente, la geometría alquenílica "E" y "Z". En una realización alternativa, el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido. El término "alquenilo" también abarca cicloalquilo o grupos carbocíclicos que poseen al menos un punto de insaturación.

"Alquinilo" es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los intervalos especificados como se usan aquí indican un grupo alquinilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente, como se describió anteriormente para el resto alquilo. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo. En una realización alternativa, el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido. El término "alquinilo" también abarca cicloalquilo o grupos carbocíclicos que poseen al menos un triple enlace.

"Alquileno" es un hidrocarburo saturado bivalente. Los alquilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 a 8 carbonos, un resto de 1 a 6 carbonos, o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquileno de C_1-C_2, alquileno de Ci-Cs, alquileno de C_1-C_4, alquileno de C_1-C_5, o alquileno de C_1-C_6.

"Alquenileno" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 2 a 8 carbonos, un resto de 2 a 6 carbonos, o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquenileno de C_2-C_4.

"Alquinileno" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 2 a 8 carbonos, un resto de 2 a 6 carbonos, o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquinileno de C_2-C_4.

"Halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido con 1 o más átomos de halo descritos anteriormente, hasta el número máximo permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perhaloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo y pentafluoroetilo.

"Cadena" indica una cadena lineal a la que todas las demás cadenas, largas o cortas, o ambas, pueden considerarse colgantes. Cuando dos o más cadenas pudieran considerarse igualmente como la cadena principal, "cadena" se refiere a aquella que conduce a la representación más simple de la molécula.

"Haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo como se define aquí unido a través de un puente de oxígeno (oxígeno de un radical alcohol).

"Heterocicloalquilo" es un grupo alquilo como se define aquí sustituido con un grupo heterociclo como se define aquí.

"Arilalquilo" es un grupo alquilo como se define aquí sustituido con un grupo arilo como se define aquí.

"Heteroarilalquilo" es un grupo alquilo como se define aquí sustituido con un grupo heteroarilo como se define aquí.

Como se usa aquí, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica), que tiene de 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema aromático ("arilo de "C_{6-14}"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo de C_6"; por ejemplo fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo de C_{10}"; por ejemplo naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono anulares ("arilo de C_{14}"; por ejemplo antracilo). "Arilo" también incluye sistemas anulares en los que el anillo de arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema anular de arilo. Los uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo condensados pueden ser grupos carbociclilo o heterociclilo saturados o parcialmente insaturados de 4 a 7 o 5 a 7 miembros que opcionalmente contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, silicio y boro, para formar, por ejemplo, un grupo 3,4-metilendioxifenilo. En una realización no limitativa, los grupos arilo están colgantes. Un ejemplo de un anillo colgante es un grupo fenilo sustituido con un grupo fenilo. En una realización alternativa, el grupo arilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo de C_{6-14} no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo de C_{6-14} sustituido. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, halo, hidroxi, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo.

El término "heterociclilo" (o "heterociclo") incluye radicales de anillo que contienen heteroátomos, saturados y parcialmente saturados, en los que los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los anillos heterocíclicos comprenden anillos monocíclicos de 3-8 miembros, así como sistemas de anillos bicíclicos de 5-16 miembros (que pueden incluir sistemas de anillos bicíclicos fusionados con puentes y espiro-fusionados). No incluye anillos que contengan porciones -O-O-.-O-S- o -S-S-. Dicho grupo "heterociclilo" puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o más sustituyentes, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo, aralquilo, oxo, alcoxi, y amino. Los ejemplos de grupos heterociclo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen, pero no se limitan a, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo, y dihidrotiazolilo. Ejemplos de grupos heterociclo parcialmente saturados y saturados incluyen , pero no se limitan a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4, 4a, 9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7- trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-lλ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los grupos heterociclo también incluyen radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo o heteroarilo: tales como un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolina, isoindolina, un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, y un grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre.

El término "heteroarilo" denota sistemas de anillos de arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, en los que el o los átomos de nitrógeno y azufre del anillo están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre y

1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

La expresión "opcionalmente sustituido" denota la sustitución de un grupo aquí por un resto que incluye, pero no se limita a, alquilo de C_1-C_{10}, alquenilo de C_2-C_{10}, alquinilo de C_2-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_{12}, cicloalquenilo de C_3-C_{12}, heterocicloalquilo de C_1-C_{12}, heterocicloalquienilo de C_3-C_{12}, alcoxi de C_1-C_{10}, aril, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino de C_1-C_{10}, dialquilamino de C_1-C_{10}, arilamino, diarilamino, alquilsulfonamino de C_1-C_{10}, arilsulfonamino, alquilimino de C_1-C_{10}, arilimino, alquilsulfonimino de C_1-C_{10}, arilsulfonimino, hidroxilo, halo, tio, alquiltio de C_1-C_{10}, 78rylthiol, alquilsulfonilo de C_1-C_{10}, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, azido, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico.

En una realización alternativa, cualquier grupo adecuado puede estar presente en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida" si se indica que forma una molécula estable y cumple el propósito deseado de la invención, e incluye, pero no se limita a, por ejemplo, halógeno (que puede ser independientemente F, Cl, Br o I); ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo (tal como un grupo alcanoilo de C_2-C_6); carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi tal como fenoxi; tioalquilo, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfinilo; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo, incluyendo grupos que tienen más de un átomo de N; arilo (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo o similares, cada anillo sustituido o no sustituido); arilalquilo que tiene, por ejemplo, 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a alrededor de 14 o 18 átomos de carbono en el anillo, siendo bencilo un grupo arilalquilo ejemplar; arilalcoxi, por ejemplo, que tiene 1 a 3 anillos separados o condensados, siendo benciloxi un grupo arilalcoxi ejemplar; o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, o un heteroarilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo cumarinanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. Tales grupos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo con hidroxi, alquilo, alcoxi, halógeno y amino. En ciertas realizaciones, "opcionalmente sustituido" incluye uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CHO, -COOH, -$CONH_2$, alquilo que incluye alquilo de C1-C6, alquenilo que incluye alquenilo de C2-C6, alquinilo que incluye alquinilo de C2-C6, -alcoxi de C1-C6, alcanoilo que incluye alcanoilo de C2-C6, éster alquílico de C1-C6, (mono- y di-alquilC1-C6amino)alquilo de C0-C2, haloalquilo que incluye halolaquilo de C1-C6, hidoxialquilo de C1-C6, éster, carbamato, urea, sulfonamida, -alquilC1-C6(heterociclo), alquilC1-C6(heteroarilo), -alquilC1-C6(cicloalquiloC3-C7), O-alquilC1-C6(cicloalquiloC3-C7), B(OH)2, fosfato, fosfonato y haloalcoxi que incllluye haloalcoxi de C1-C6.

"Alifático" se refiere a un hidrocarburo saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico. Aquí, "alifático" pretende incluir, pero no se limita a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, y por lo tanto incorpora cada una de estas definiciones. En una realización, "alifático" se usa para indicar aquellos grupos alifáticos que tienen 1-20 átomos de carbono. La cadena alifática puede ser, por ejemplo, monoinsaturada, diinsaturada, triinsaturada o poliinsaturada, o alquinílica. Los grupos alifáticos insaturados pueden estar en configuración cis o trans. En una realización, el grupo alifático contiene de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono, más generalmente de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono, o de 1 a alrededor de 4 átomos de carbono. En una realización, el grupo alifático contiene de 1 a alrededor de 8 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo alifático es Ci-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5 o C_1-C_6. Los intervalos especificados como se usan aquí indican un grupo alifático que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente. Por ejemplo, la expresión alifático de Ci-C_6, como se usa aquí, indica un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado que tiene de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y pretende significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente. Por ejemplo, la expresión alifático de C_1-C_4, como se usa aquí, indica un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, y pretende significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente. En una realización, el grupo alifático se sustituye con uno o más grupos funcionales que dan como resultado la formación de un resto estable.

El término "heteroalifático" se refiere a un resto alifático que contiene al menos un heteroátomo en la cadena, por ejemplo, una amina, carbonilo, carboxi, oxo, tio, fosfato, fosfonato, átomos de nitrógeno, fósforo, silicio o boro en lugar de un átomo de carbono. En una realización, el único heteroátomo es nitrógeno. En una realización, el único heteroátomo es oxígeno. En una realización, el único heteroátomo es azufre. Aquí, "heteroalifático" pretende incluir, pero no se limita a, restos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. En una realización, "heteroalifático" se usa para indicar un grupo heteroalifático (cíclico, acíclico, sustituido, no sustituido, ramificado o no ramificado) que tiene 1-20 átomos de carbono. En una realización, el grupo heteroalifático está opcionalmente sustituido de una manera que da como resultado la formación de un resto estable. Ejemplos no limitativos de restos heteroalifáticos son polietilenglicol, polialquilenglicol, amida, poliamida, polilactida, poliglicolida, tioéter, éter, alquil-heterociclo-alquilo, -O-alquil-O-alquilo, alquil-O-haloalquilo, etc.

Una "forma de dosificación" significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, implantes,

partículas, esferas, cremas, ungüentos, supositorios, formas inhalables, formas transdérmicas, bucales, sublinguales, tópicas, geles, mucosas, y similares. Una "forma de dosificación" también puede incluir un implante, por ejemplo un implante óptico.

Una "cantidad eficaz", como se usa aquí, significa una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico o profiláctico.

Como se usa aquí, "endógeno" se refiere a cualquier material procedente o producido dentro de un organismo, célula, tejido o sistema.

Como se usa aquí, el término "exógeno" se refiere a cualquier material introducido o producido fuera de un organismo, célula, tejido o sistema.

Por el término "modular", como se usa aquí, se entiende mediar un aumento o una disminución detectable en el nivel de una respuesta en un sujeto en comparación con el nivel de una respuesta en el sujeto en ausencia de un tratamiento o compuesto, y/o en comparación con el nivel de una respuesta en un sujeto por lo demás idéntico pero no tratado. El término abarca perturbar y/o afectar una señal o respuesta nativa, mediando de ese modo una respuesta terapéutica beneficiosa en un sujeto, preferiblemente un ser humano.

La administración "parenteral" de una composición inmunogénica incluye, por ejemplo, inyección subcutánea (s.c.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) o intraesternal, o técnicas de infusión.

Como se usan aquí, los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto formado por restos de aminoácidos unidos covalentemente por enlaces peptídicos. Una proteína o péptido debe contener al menos dos aminoácidos, y no existe ninguna limitación sobre el número máximo de aminoácidos que pueden comprender la secuencia de una proteína o péptido. Los polipéptidos incluyen cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Como se usa aquí, el término se refiere tanto a cadenas cortas, a las que también se hace referencia comúnmente en la técnica como péptidos, oligopéptidos y oligómeros, por ejemplo, como a cadenas más largas, a las que generalmente se hace referencia en la técnica como proteínas, de las que existen muchos tipos. Los "polipéptidos" incluyen, por ejemplo, fragmentos biológicamente activos, polipéptidos sustancialmente homólogos, oligopéptidos, homodímeros, heterodímeros, variantes de polipéptidos, polipéptidos modificados, derivados, análogos, proteínas de fusión, entre otros. Los polipéptidos incluyen péptidos naturales, péptidos recombinantes, péptidos sintéticos, o una combinación de ellos.

"Tratar" una enfermedad, como se usa el término aquí, significa reducir la frecuencia o gravedad de al menos un signo o síntoma de una enfermedad o trastorno experimentado por un sujeto.

Intervalos: a lo largo de esta descripción, diversos aspectos de la invención se pueden presentar en un formato de intervalo. Se debe entender que la descripción en formato de intervalo es meramente para conveniencia, y no debe interpretarse como una limitación del alcance de la invención. Se debe considerar que la descripción de un intervalo revela específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un intervalo, tal como de 1 a 6, ha descrito específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Como se usa aquí, "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo y al menos otra sustancia, tal como un vehículo. Las "combinaciones farmacéuticas" son combinaciones de al menos dos agentes activos que pueden combinarse en una única forma de dosificación o proporcionarse juntos en formas de dosificación separadas, con instrucciones de que los agentes activos deben usarse juntos para tratar cualquier trastorno descrito aquí.

Como se usa aquí, "sal farmacéuticamente aceptable" es un derivado del compuesto descrito, en el que el compuesto original se modifica mediante la preparación de sales de adición de ácidos o bases, inorgánicas y orgánicas, no tóxicas. Las sales de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de un compuesto original que contenga un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son típicos, cuando sea posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales de los compuestos.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto original, formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácidos no tóxicos convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH, en el que n es 0-4, y similares, o usando un ácido diferente que produzca el mismo contraión. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, pág. 1418 (1985).

El término "portador", aplicado a las composiciones/combinaciones farmacéuticas de la invención, se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

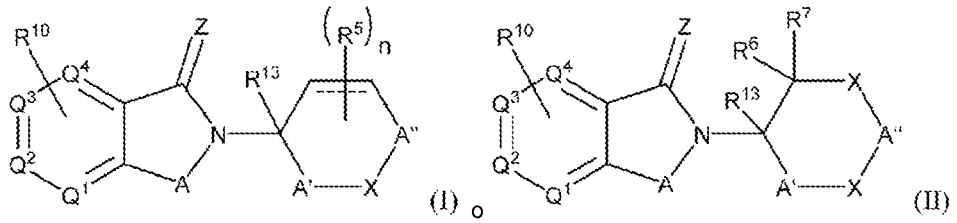
Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición/combinación farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es biológicamente ni de otro modo inapropiada para su administración a un hospedante, típicamente un ser humano. En una realización, se usa un excipiente que es aceptable para uso veterinario.

Un "paciente" o "hospedante" o "sujeto" es un ser humano o animal no humano que necesita tratamiento o prevención de cualquiera de los trastornos como se describe específicamente aquí, por ejemplo que está modulado por una proteína natural (de tipo salvaje) o modificada (de tipo no salvaje) que puede degradarse según la presente invención, lo que da como resultado un efecto terapéutico. Normalmente, el hospedante es un ser humano. Un "hospedante" puede referirse alternativamente, por ejemplo, a un mamífero, un primate (por ejemplo, un ser humano), una vaca, una oveja, una cabra, un caballo, un perro, un gato, un conejo, una rata, un ratón, un pez, un pájaro y similares.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición/combinación farmacéutica de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un hospedante, para proporcionar un beneficio terapéutico, tal como una mejora de los síntomas o una reducción o disminución de la enfermedad misma.

II. COMPUESTOS

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto. En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico, profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable;

en las que:

las variables son como se definen anteriormente, en las que, en ciertas realizaciones, el compuesto tiene al menos uno de: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, o m:

a. n es 1 o 2;

b. al menos uno de R^1, R^2, R^3, o R^4 es alquilo;

c. R^1 y R^2 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

d. R^3 y R^4 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

e. R^6 y R^7 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

f. R^8 y R^9 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

g. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

h. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

i. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

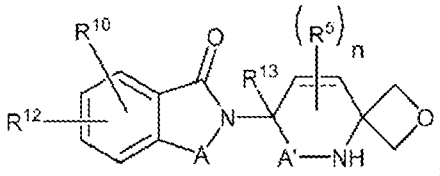
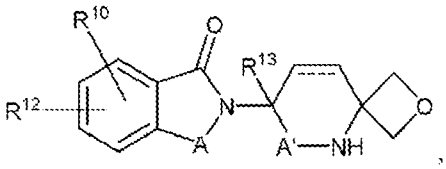
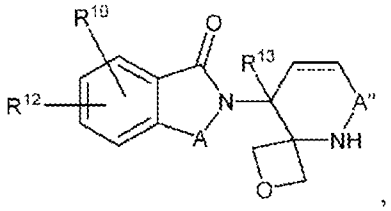
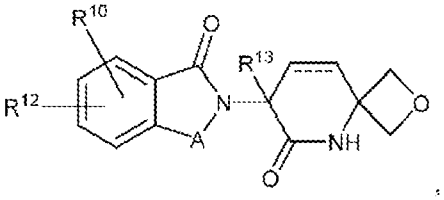
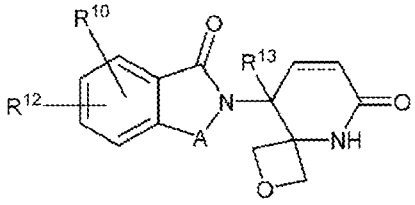
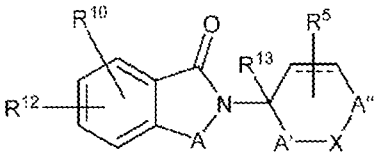
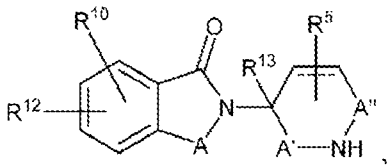
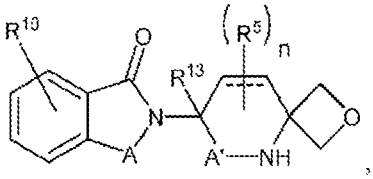
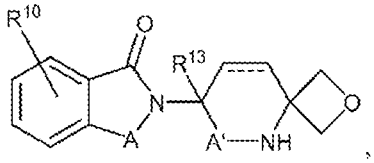
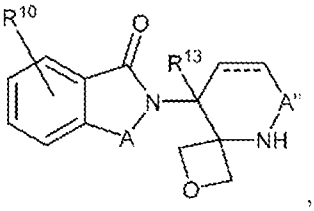
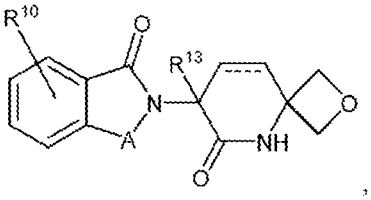
j. A es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;

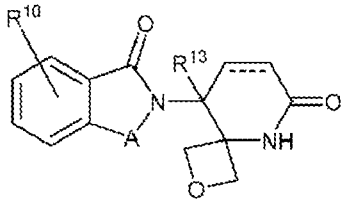
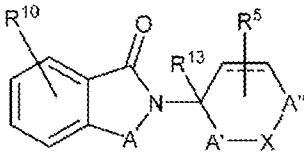
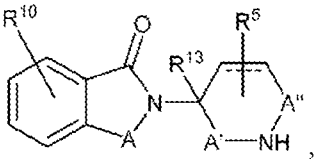
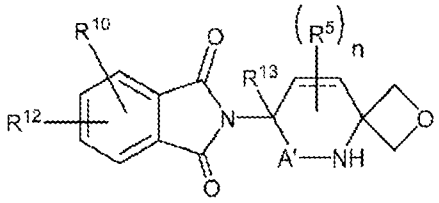
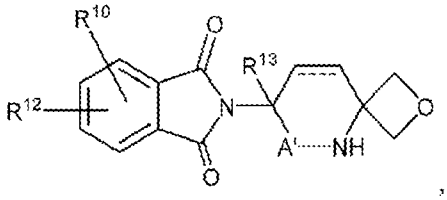
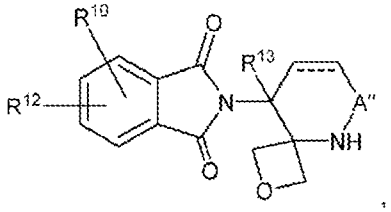
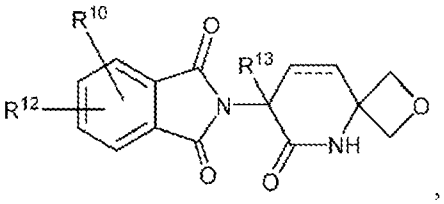
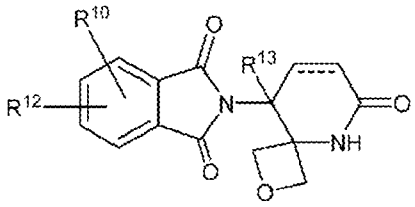
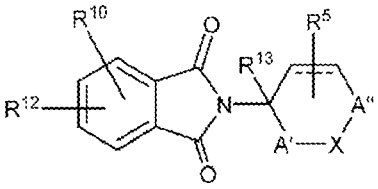
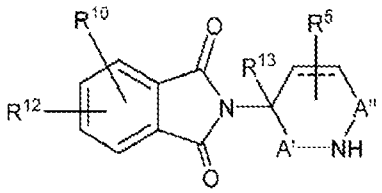
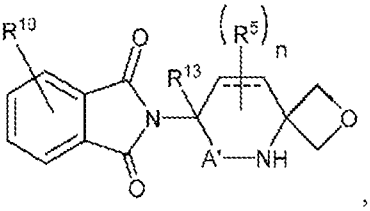
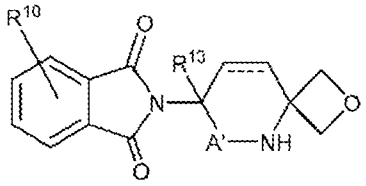
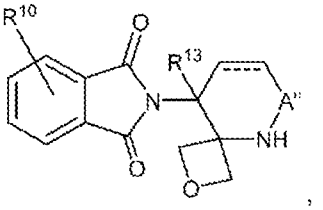
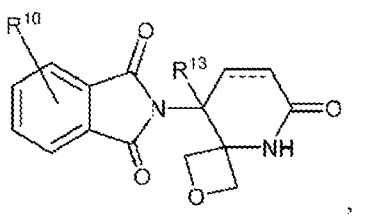
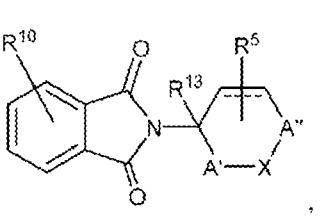
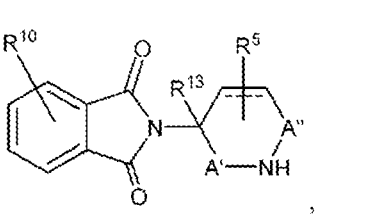
k. A' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$

l. A'' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$; o

m. X es O, o S.

Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula I incluyen:

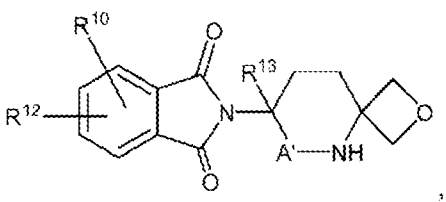
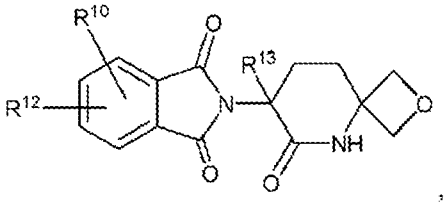
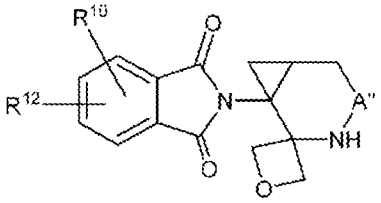
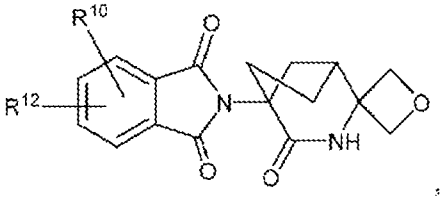
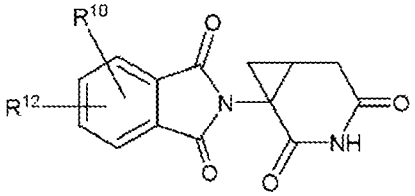
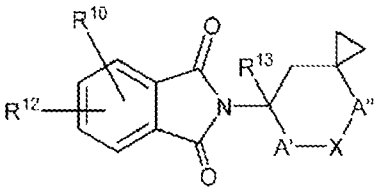
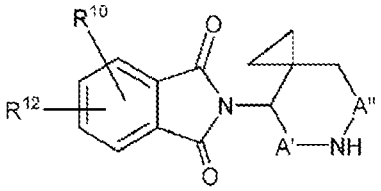
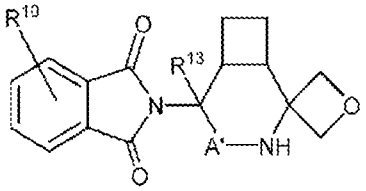
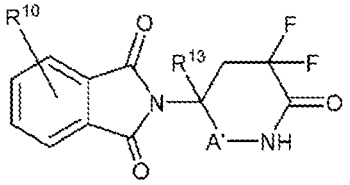
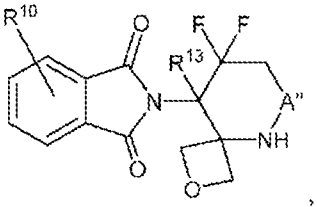
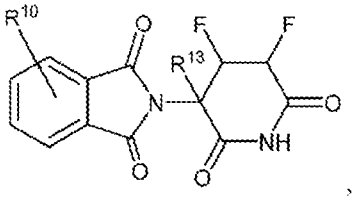
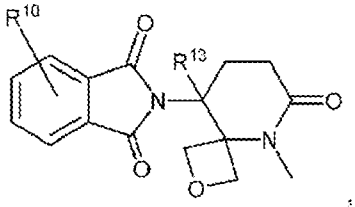
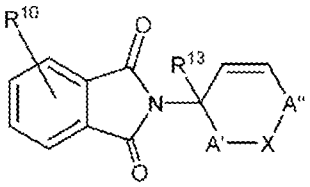

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

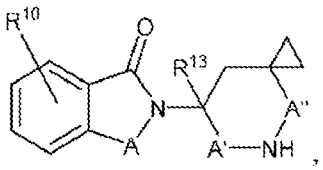
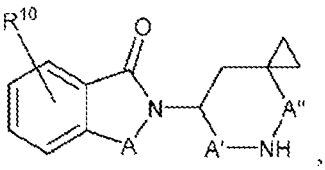
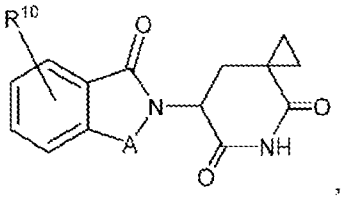
,

,

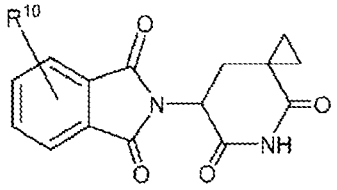
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

: y ,

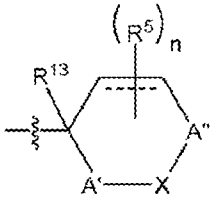
Los ejemplos no limitativos adicionales de compuestos de Fórmula I incluyen:


,

,

,

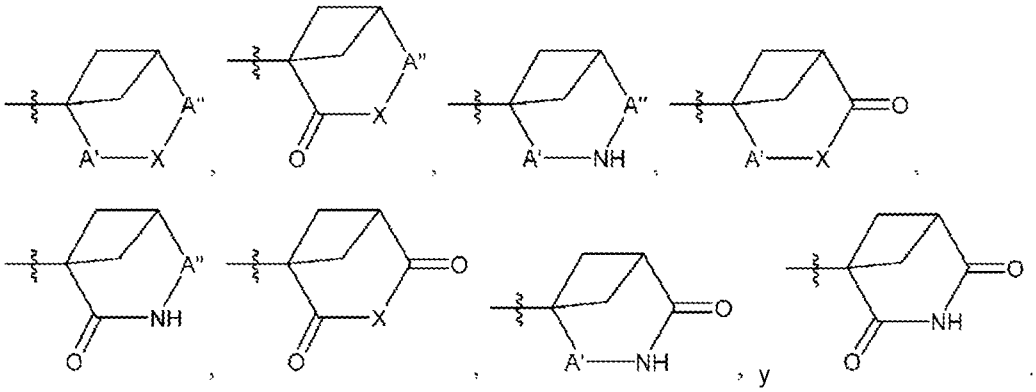
y



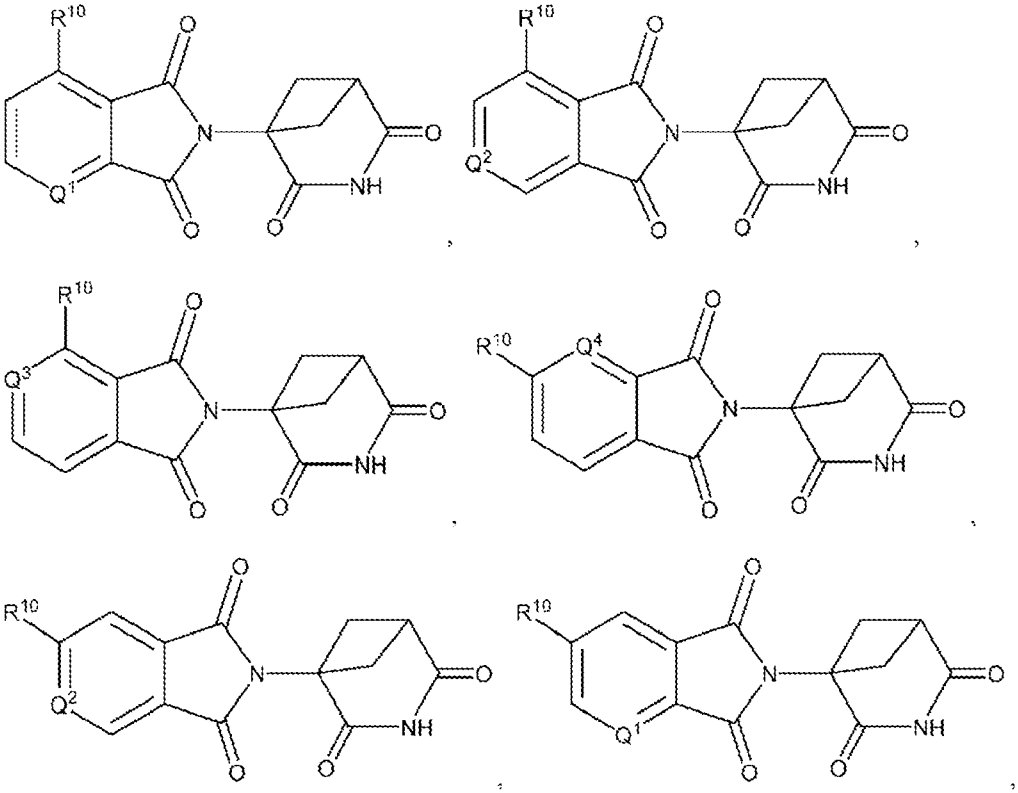
En una realización de la presente invención

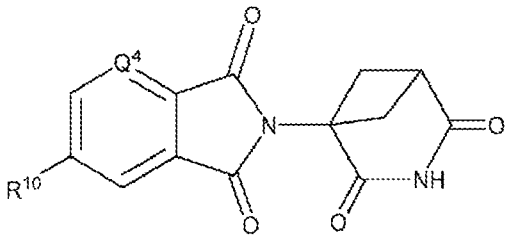


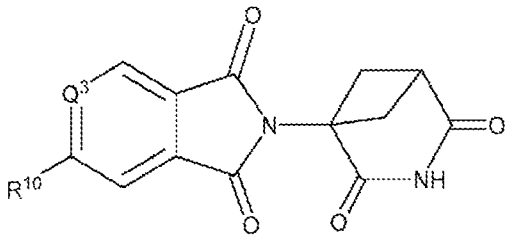
se selecciona de:

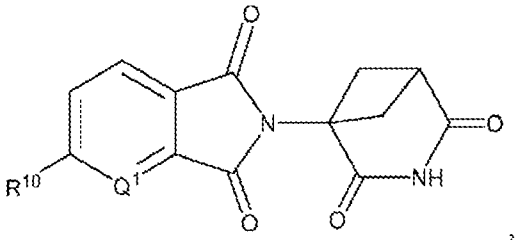


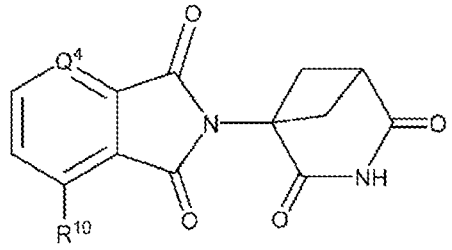
En una realización adicional, el degronímero de Fórmula I se selecciona de:

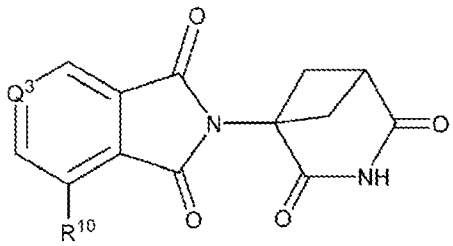


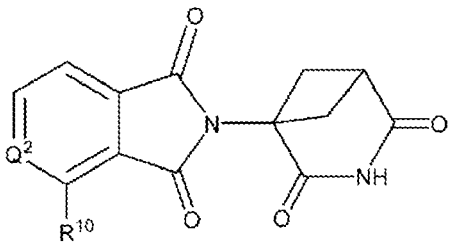


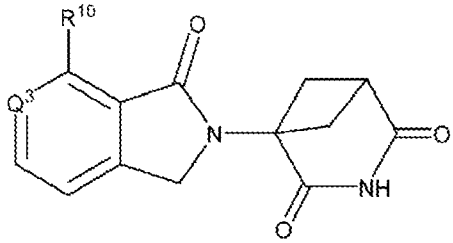


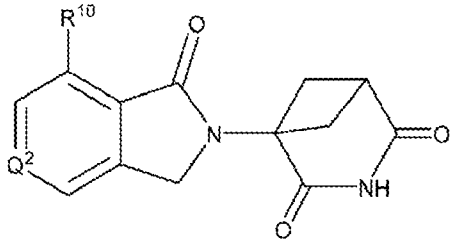


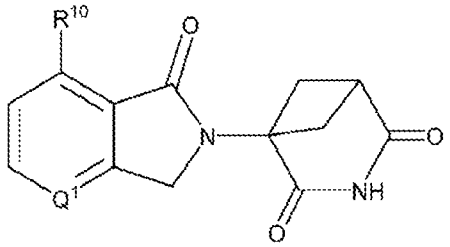


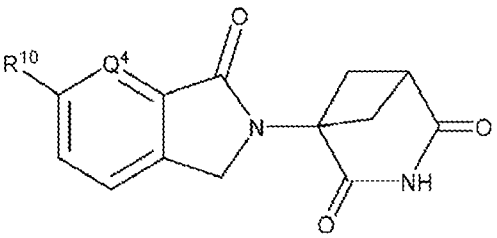


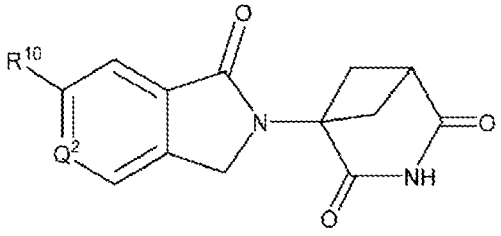


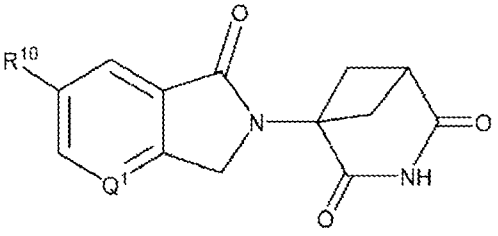


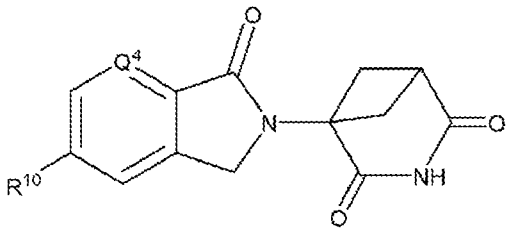
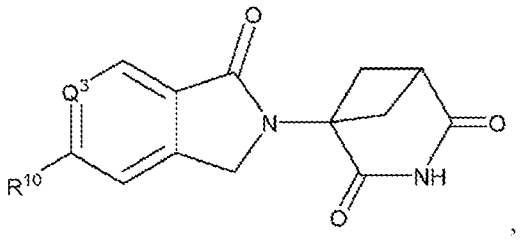
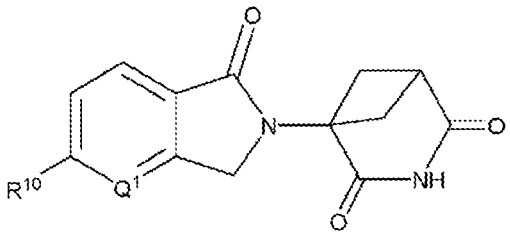
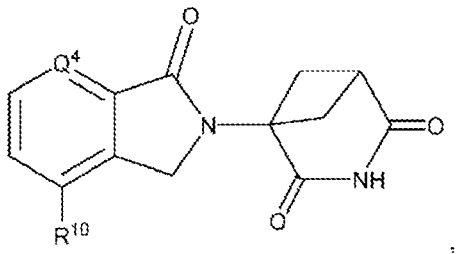
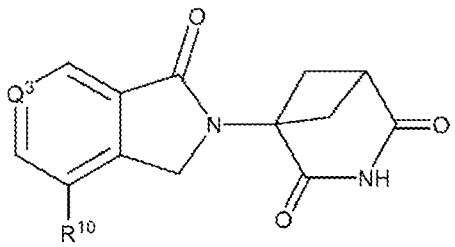
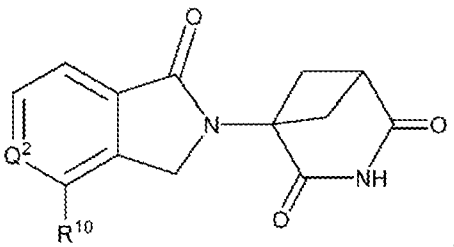




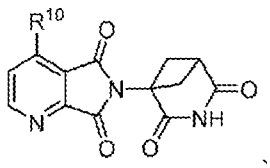
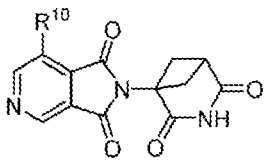
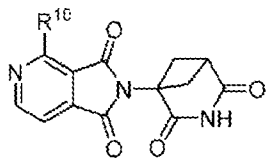
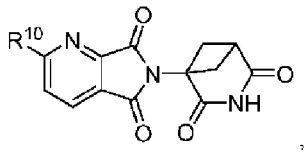
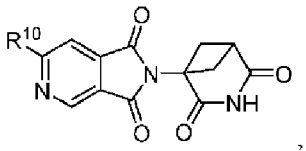
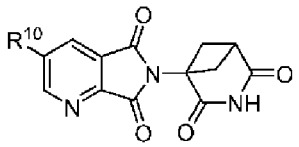
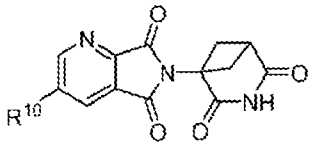
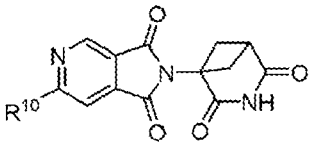
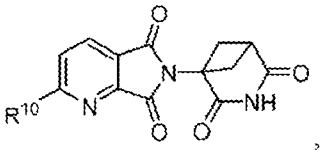
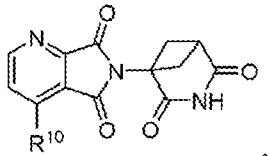
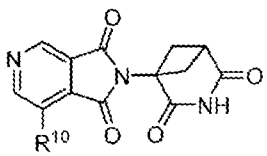
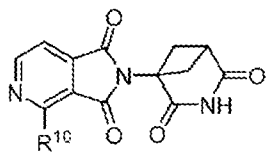
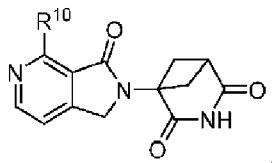
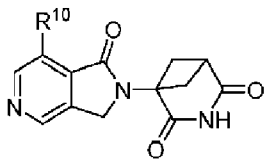
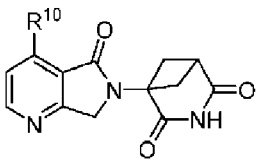


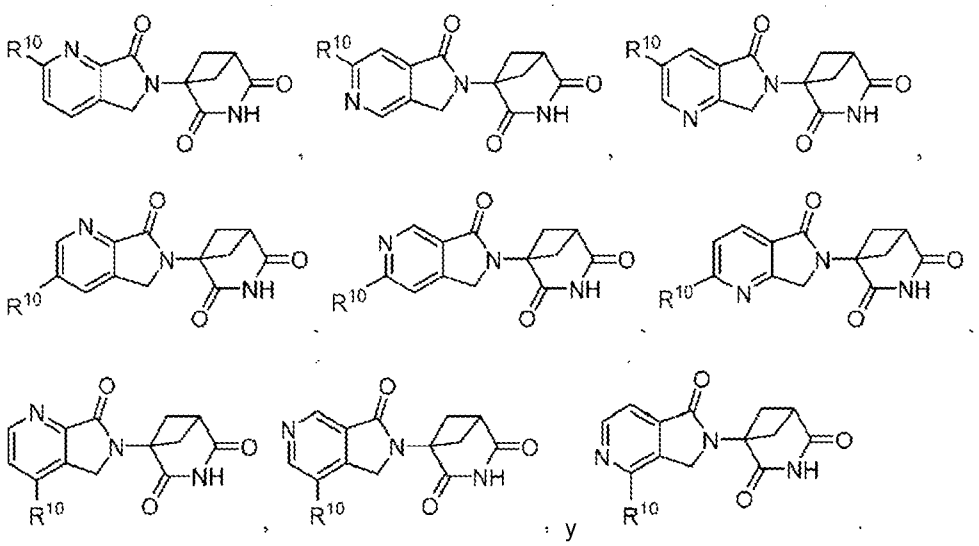





,

,

,

,

,

y

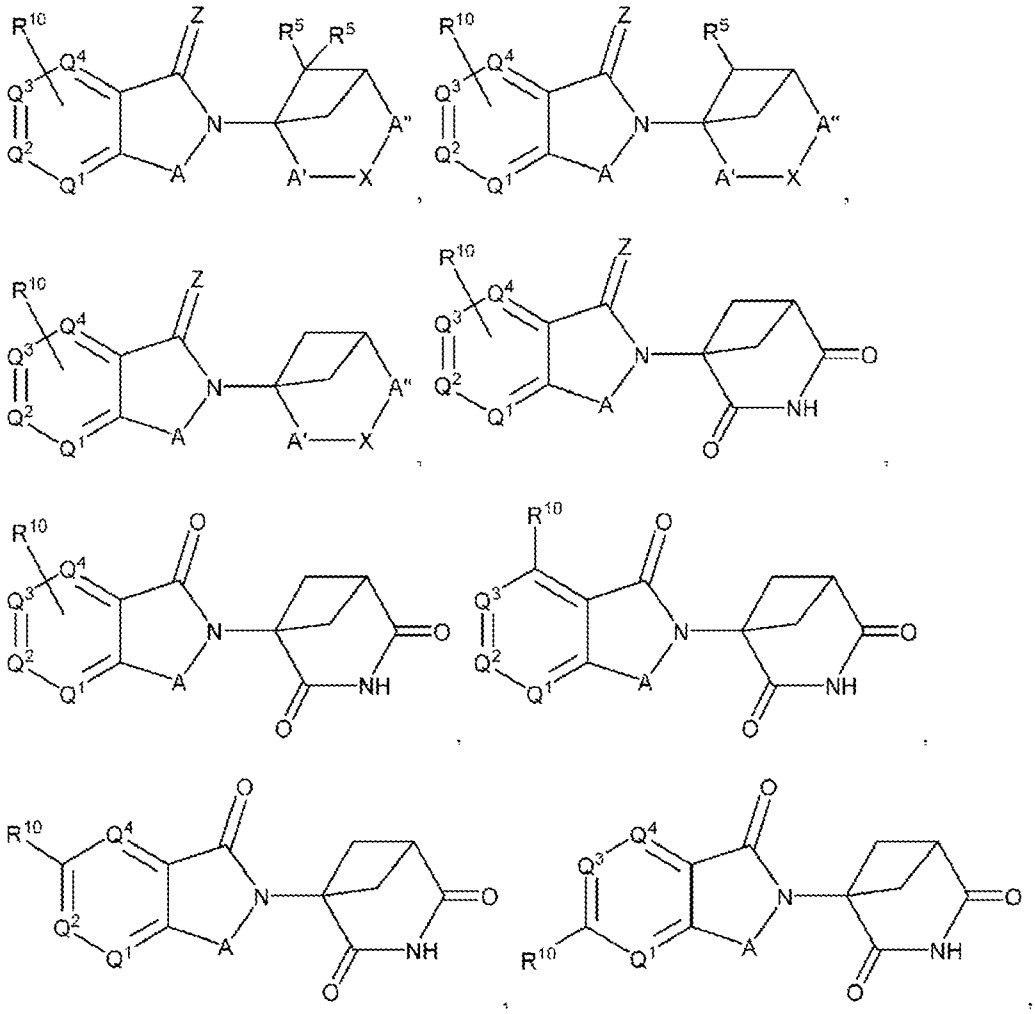
En una realización adicional, el degronímero de Fórmula I se selecciona de:

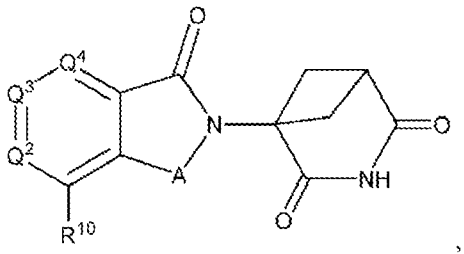
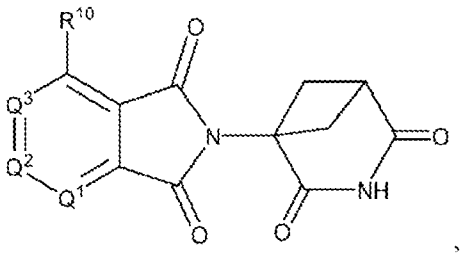
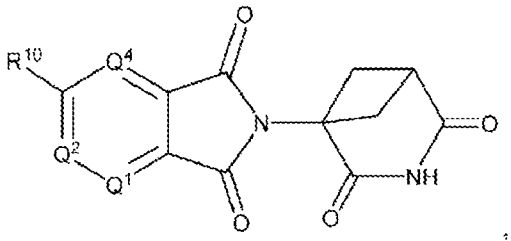
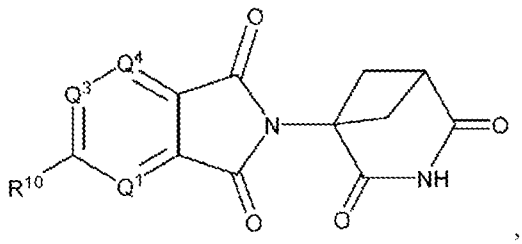
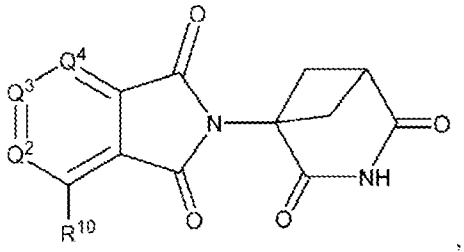
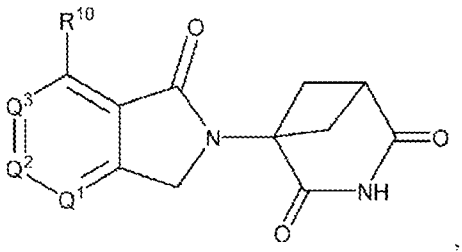
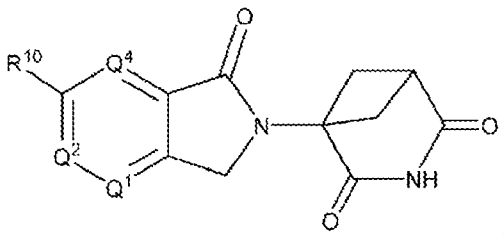
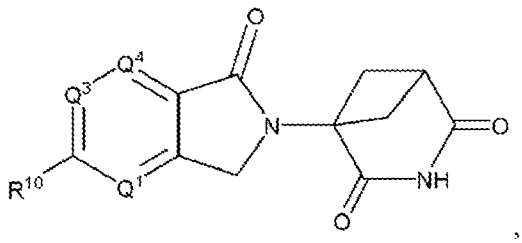

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



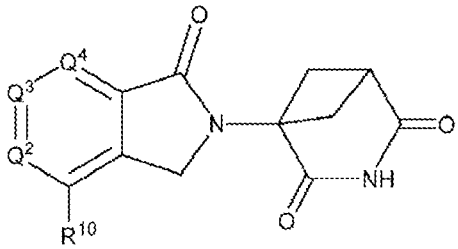
y

En una realización adicional, el degronímero de Fórmula I se selecciona de:

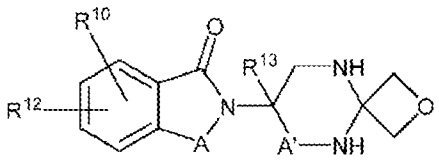
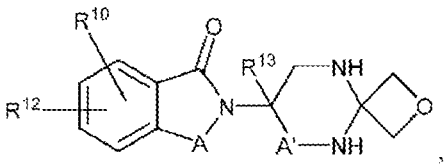


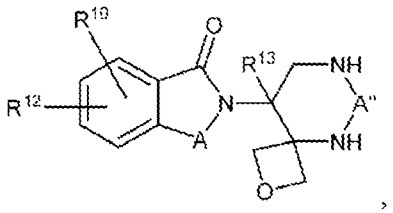
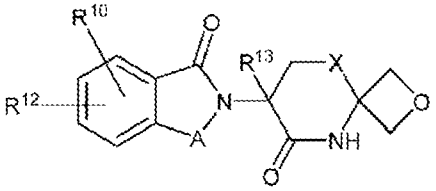
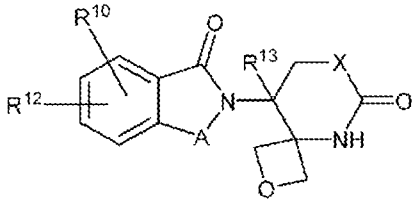
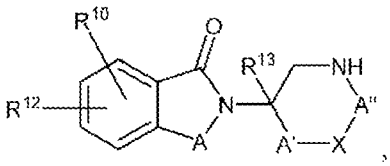
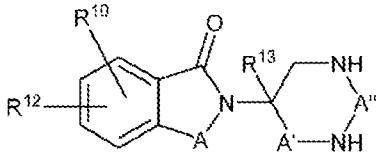
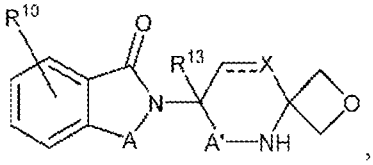
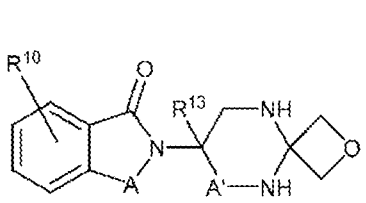
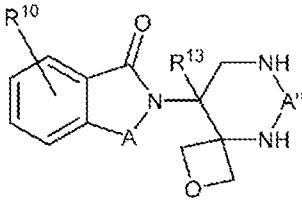
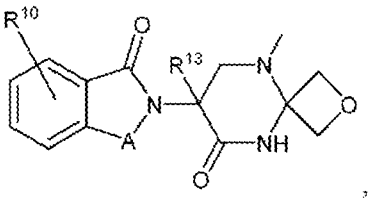
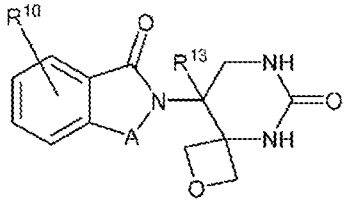
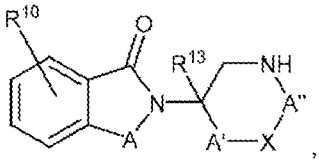
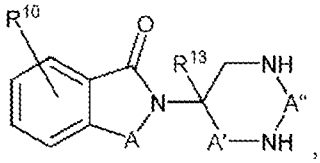
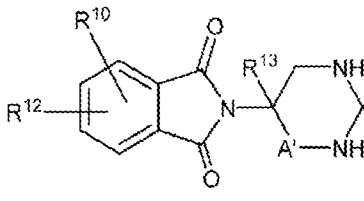
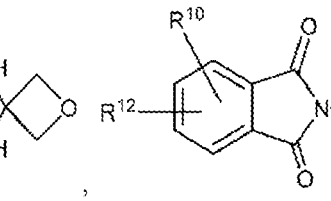
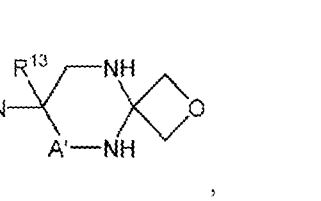
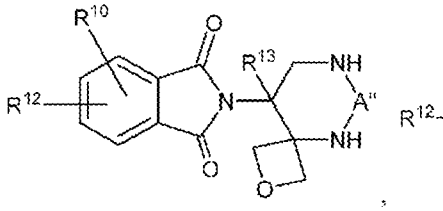
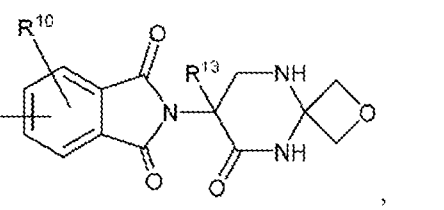
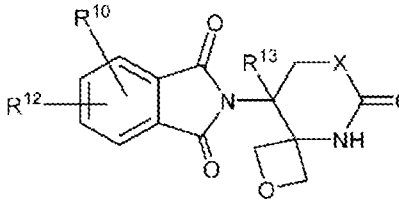
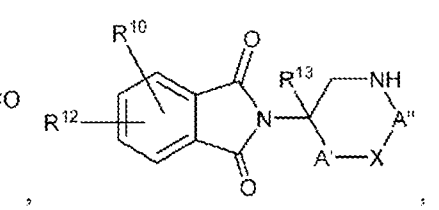

,

,

,

,

,

,

,

,

y


.

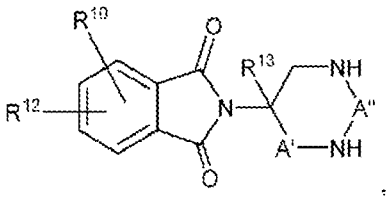
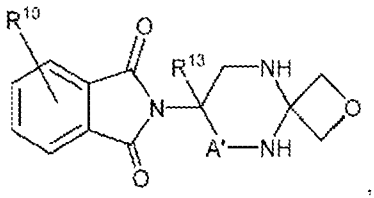
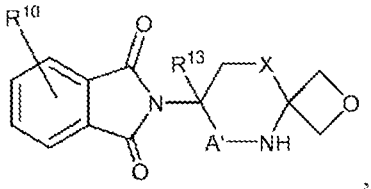
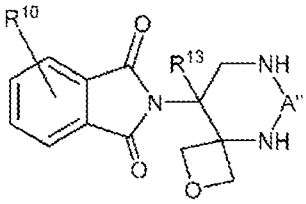
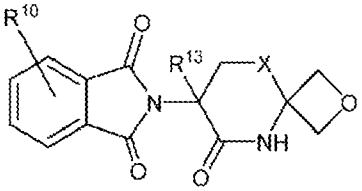
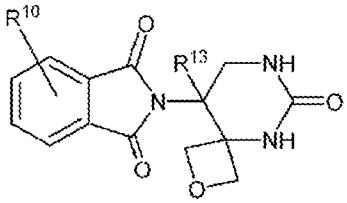
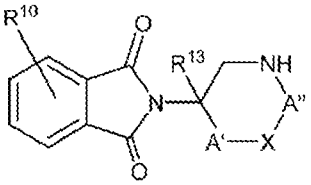
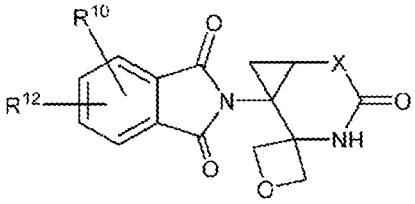
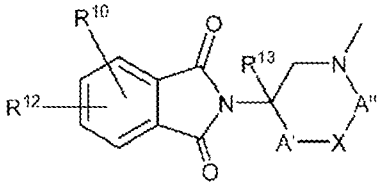
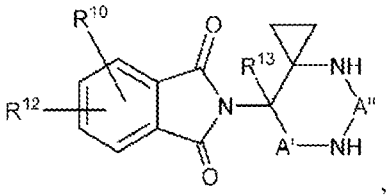
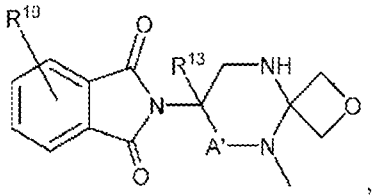
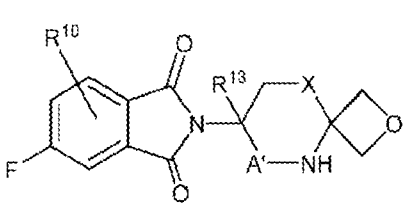
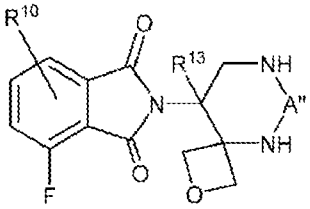
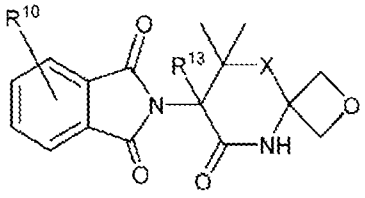
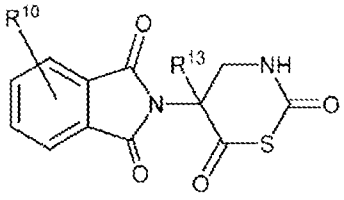
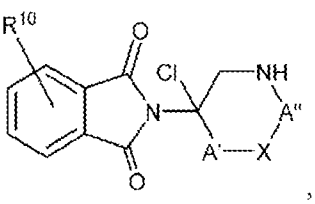
Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula II incluyen:


,

,

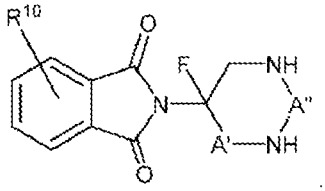

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

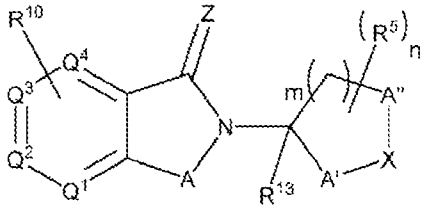
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y



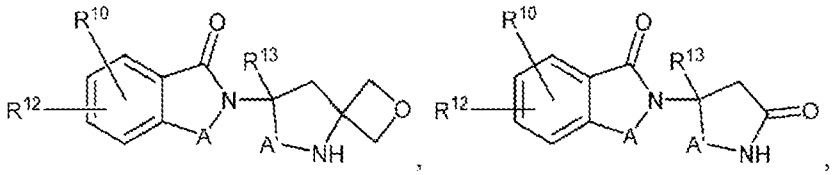
En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula III:

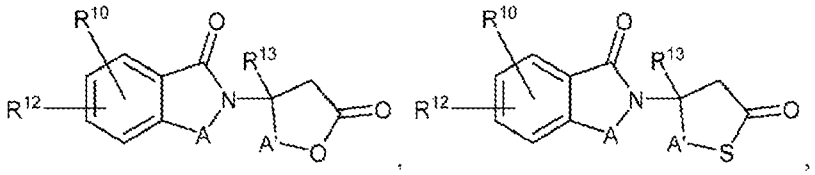


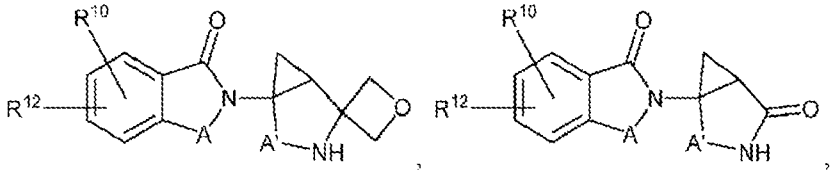
(III)

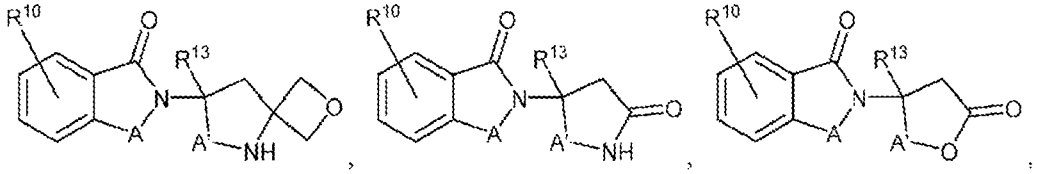
o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico, profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que las variables son como se definen aquí.

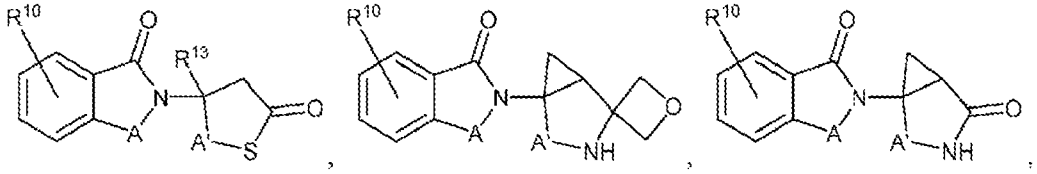
Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula III incluyen:

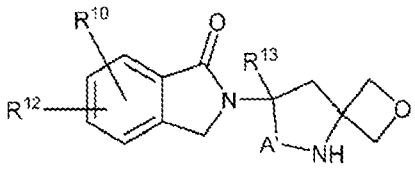
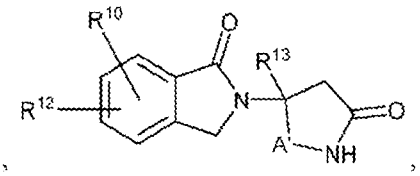
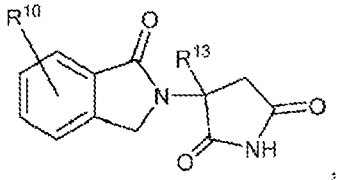
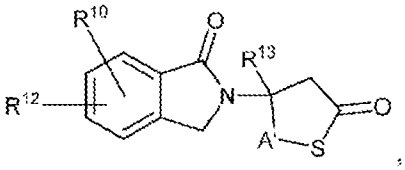
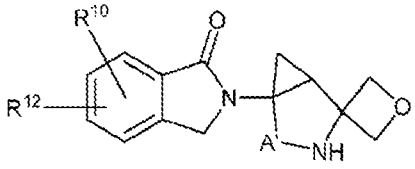
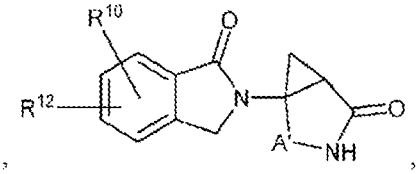
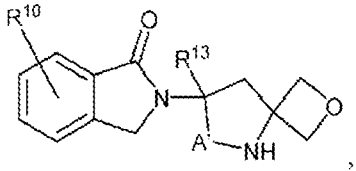
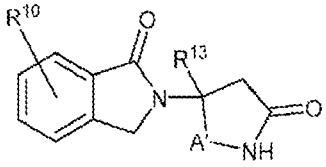
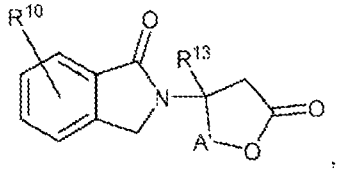
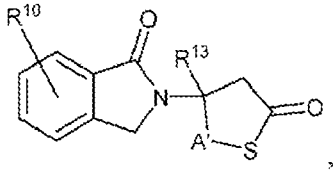
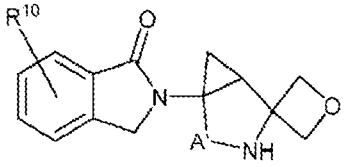
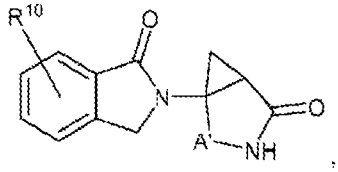
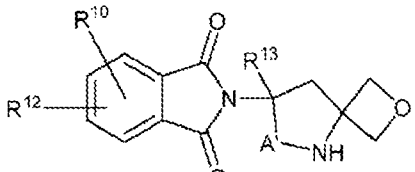
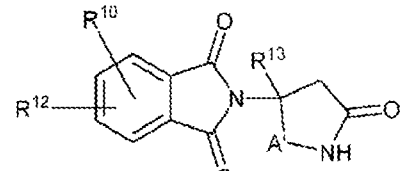
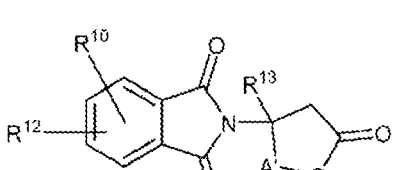
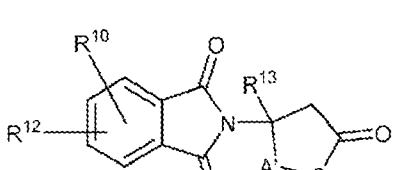
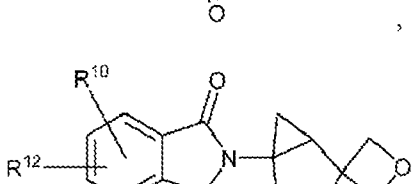
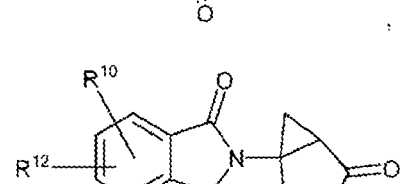


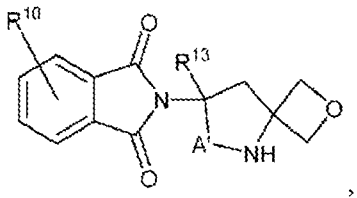
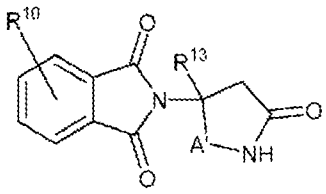
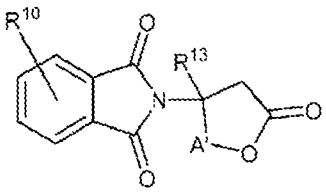


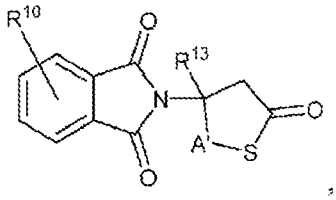
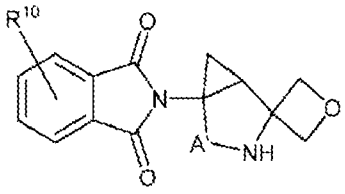
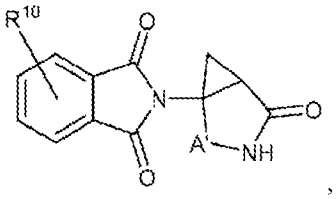


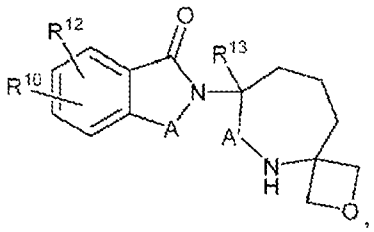
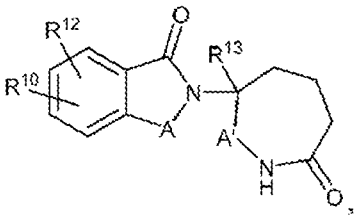


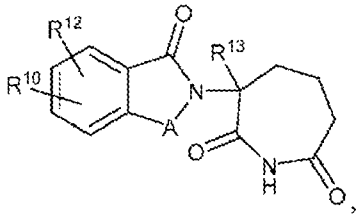
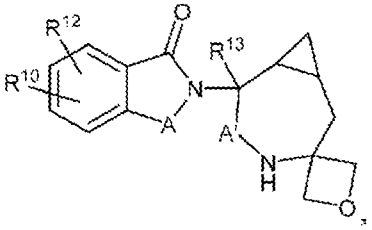


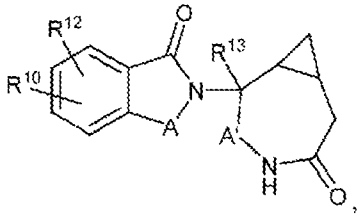
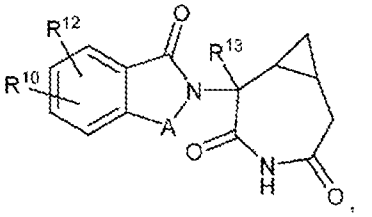

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

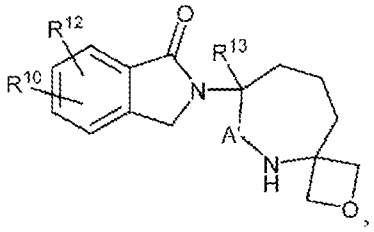
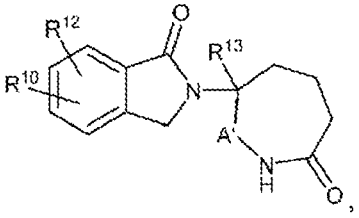

,

,

;

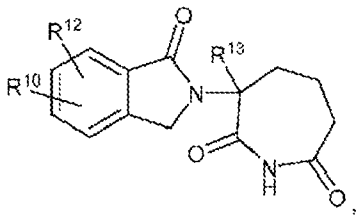
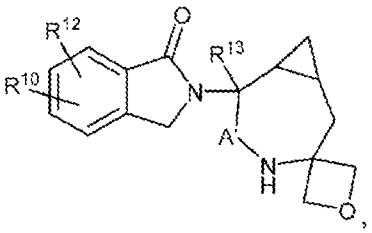

,

,

,


,

,


,

,

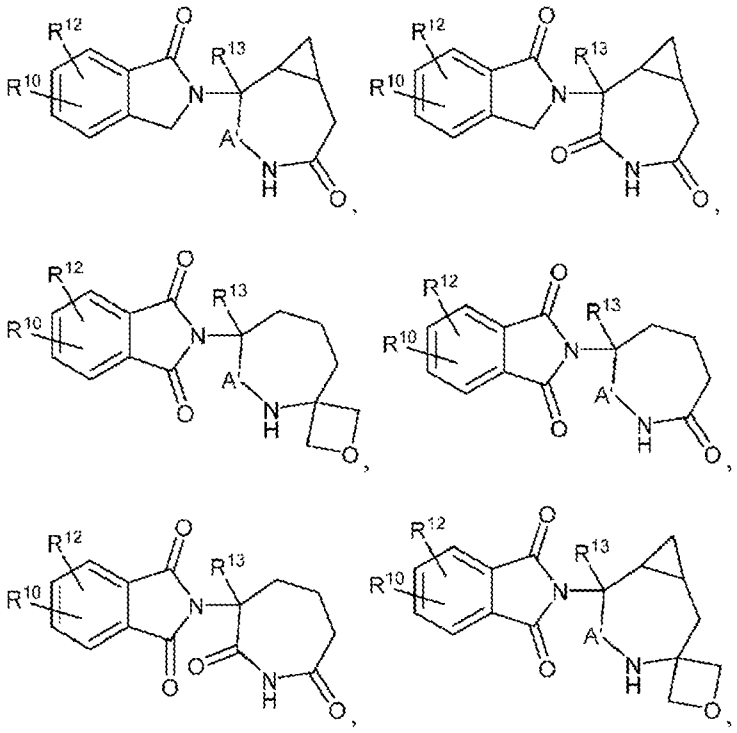

,

,

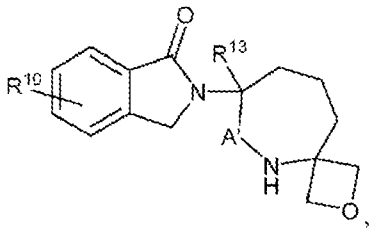
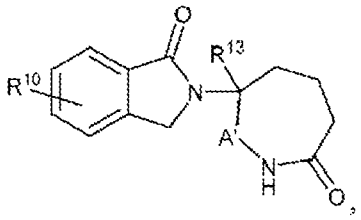
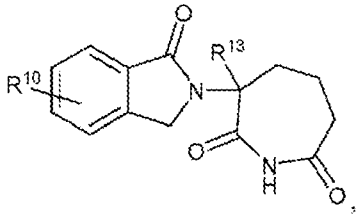
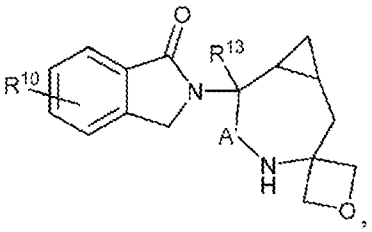
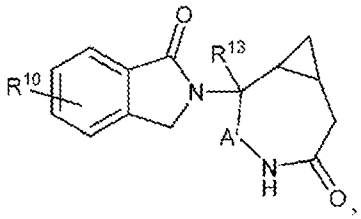
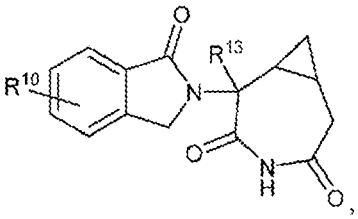

,

,


,

,

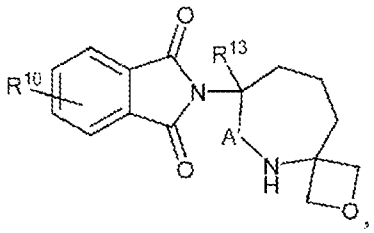
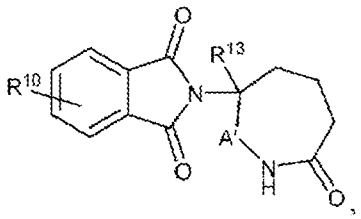
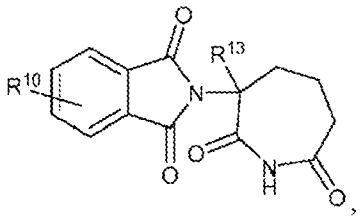
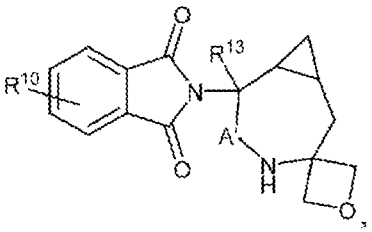
,

,

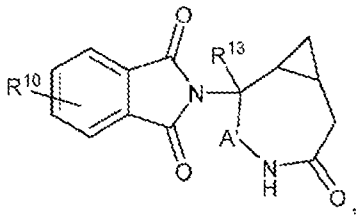
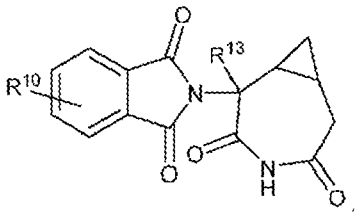


5

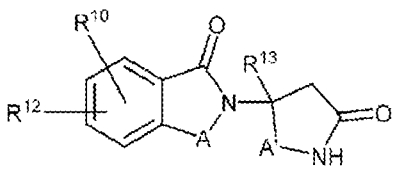
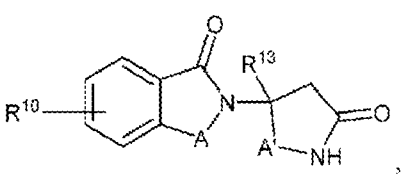





10

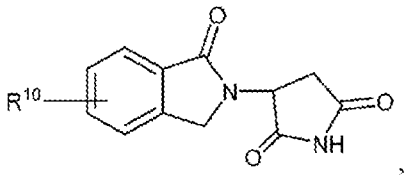



, y

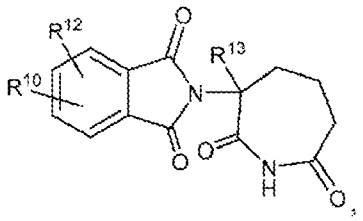
Los ejemplos no limitativos adicionales de compuestos de Fórmula III incluyen:

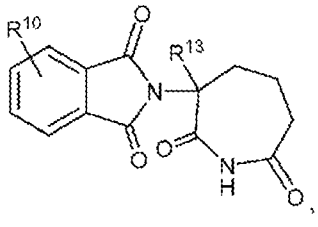
15



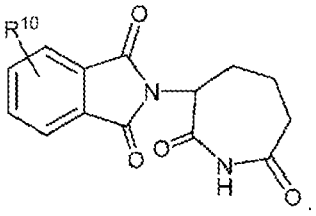
,



,

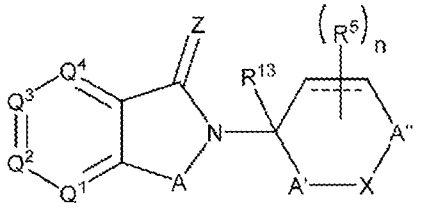


, y

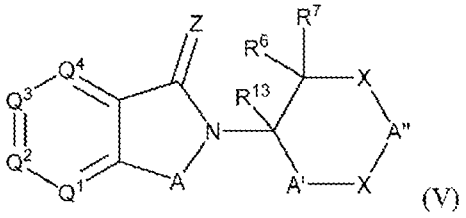


.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula IV o Fórmula V:



(IV) o



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico, profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable;

en las que:

Las variables son como se definen anteriormente, y en las que, en ciertas realizaciones, se requiere a, b, c, d, e, f, g, h, i, o j:

a. R^1 y R^2 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

b. R^3 y R^4 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

c. R^6 y R^7 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

d. R^8 y R^9 forman un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

e. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

f. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 miembros;

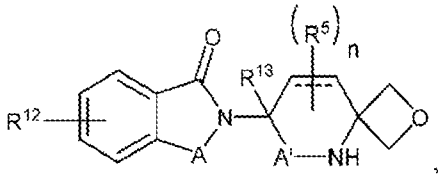
g. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

h. A es P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2,

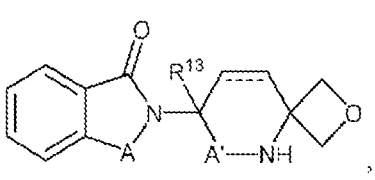
i. A' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2; o

j. A" es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o P(O)NH_2.

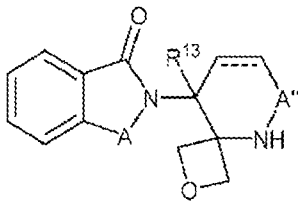
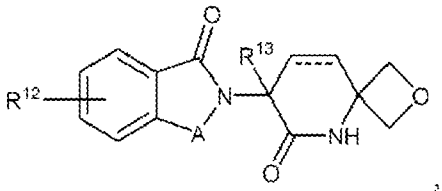
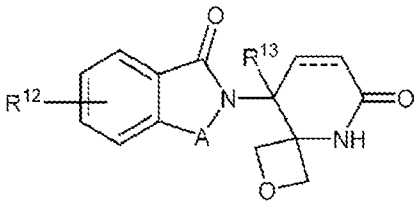
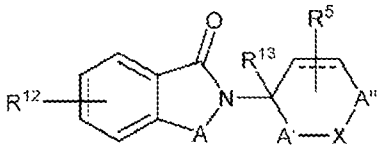
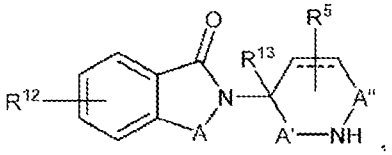
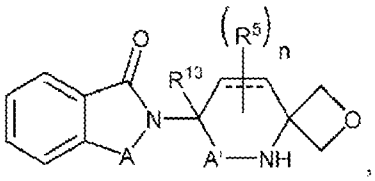
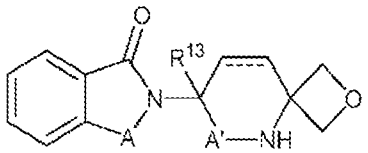
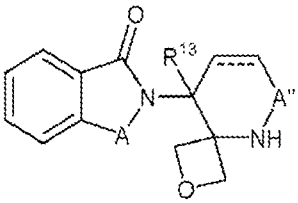
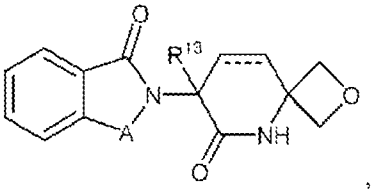
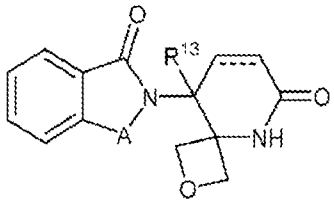
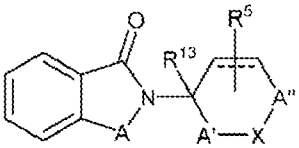
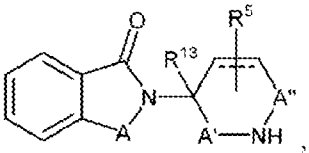
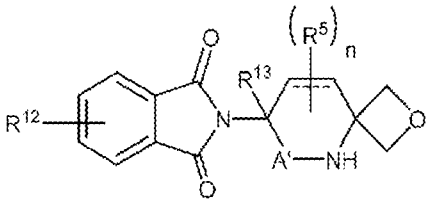
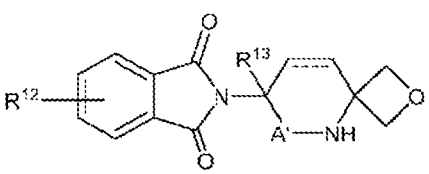
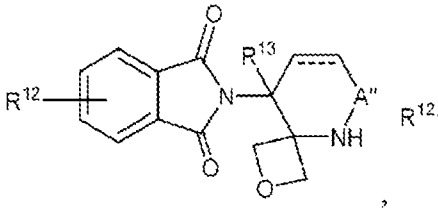
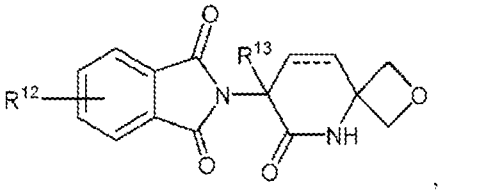
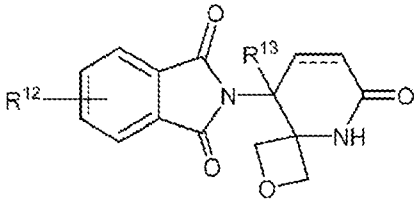
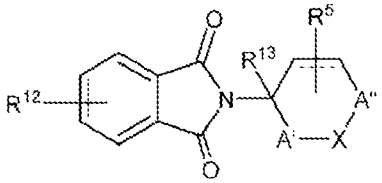
Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula IV incluyen:

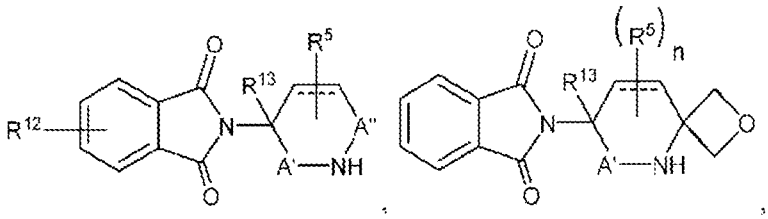


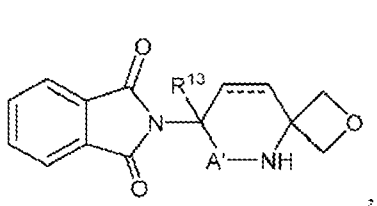
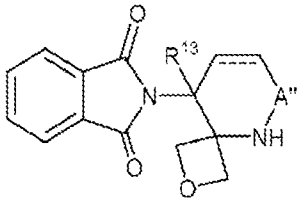
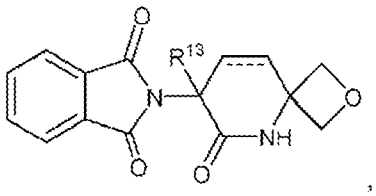
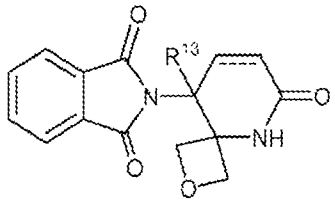
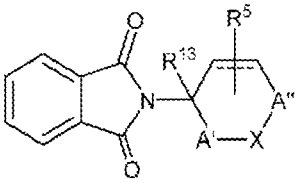
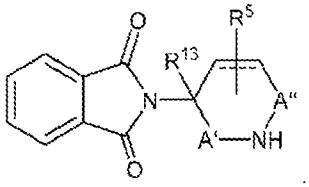
,



,

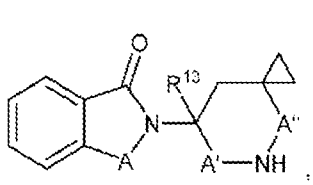
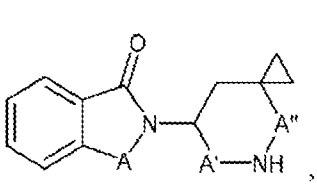
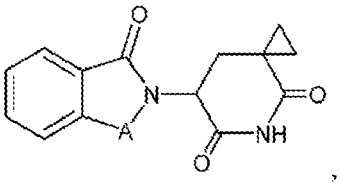

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



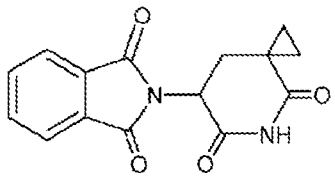







y

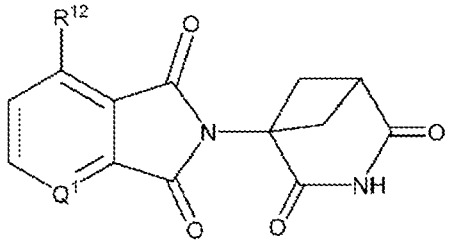
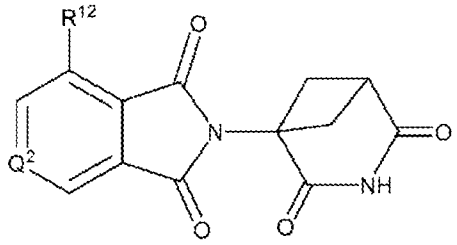
Los ejemplos no limitativos adicionales de compuestos de Fórmula IV incluyen:

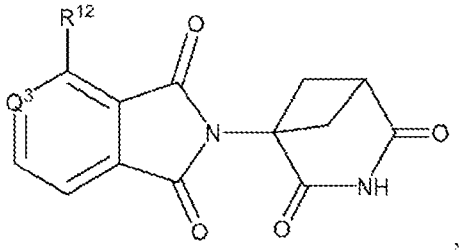
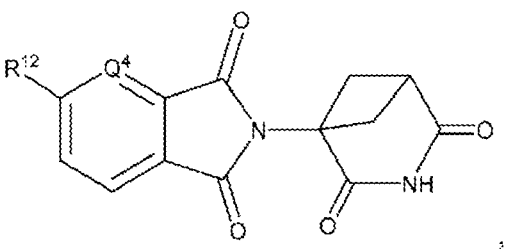
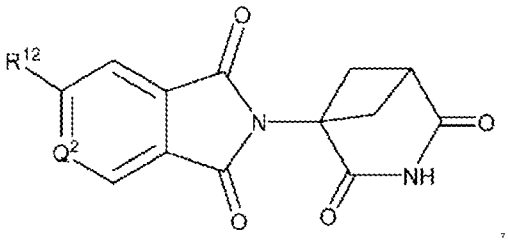
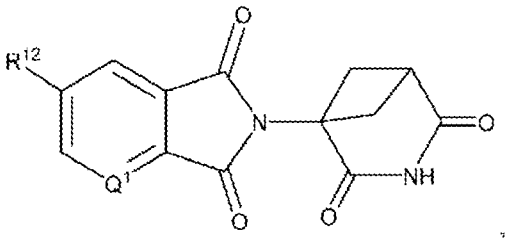
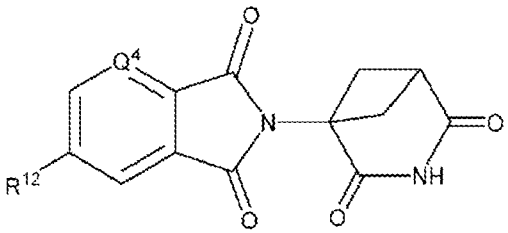
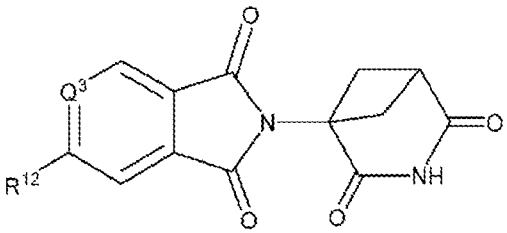
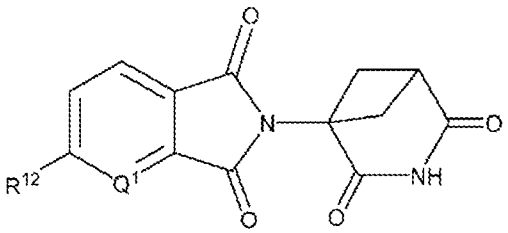
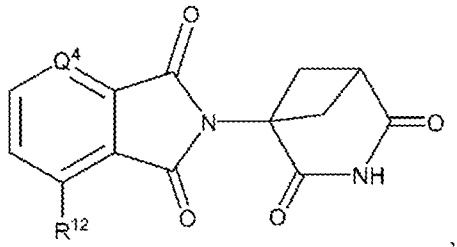
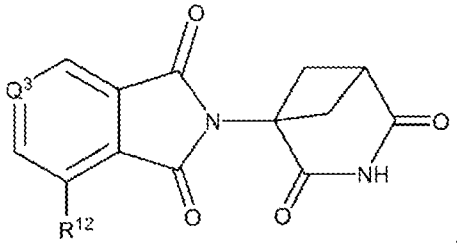
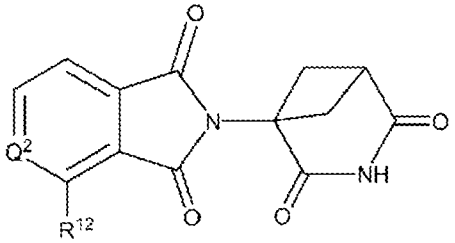
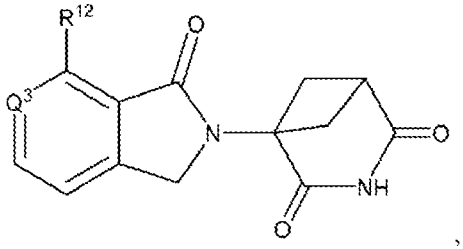
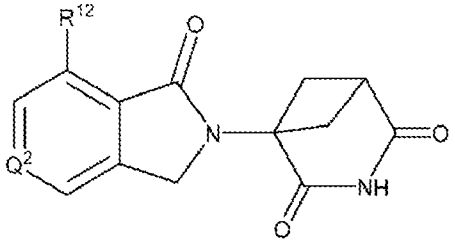




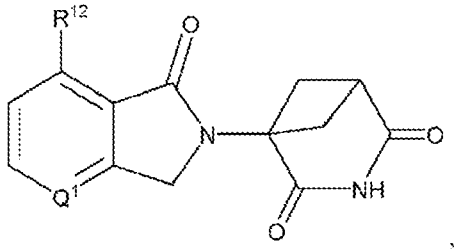
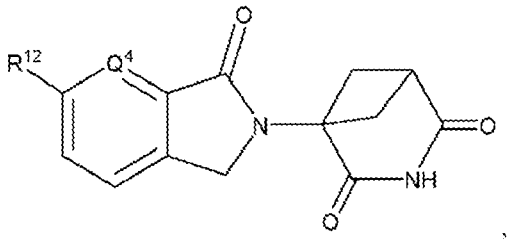
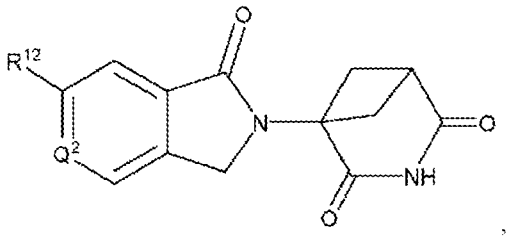
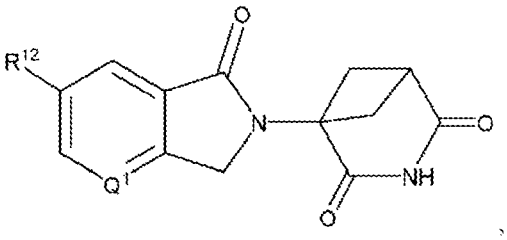
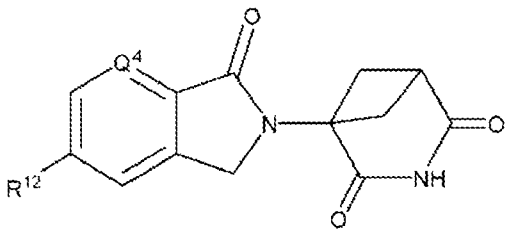
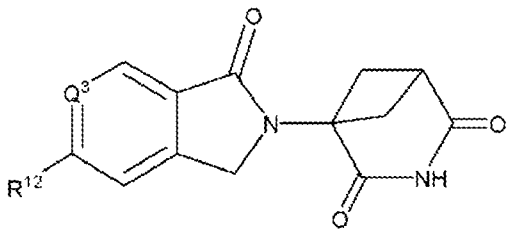
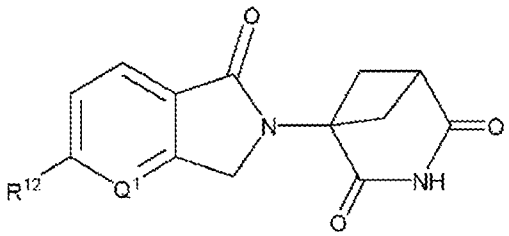
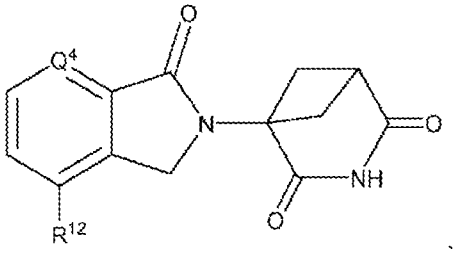
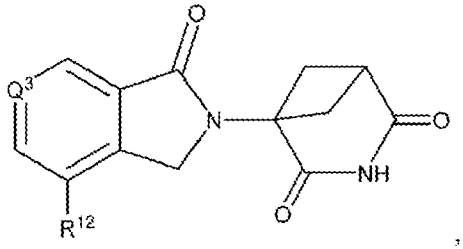
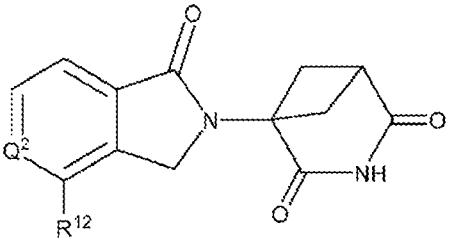
y



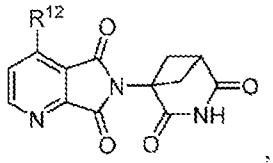
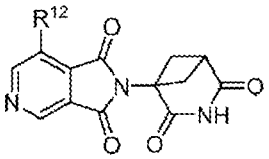
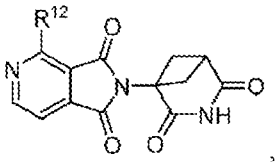
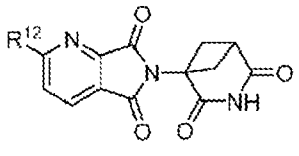
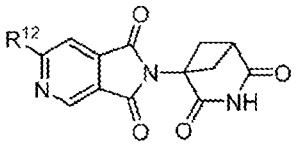
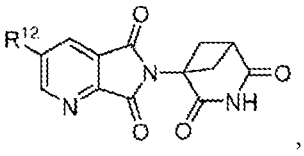
En una realización adicional, el degronímero de Fórmula IV se selecciona de:

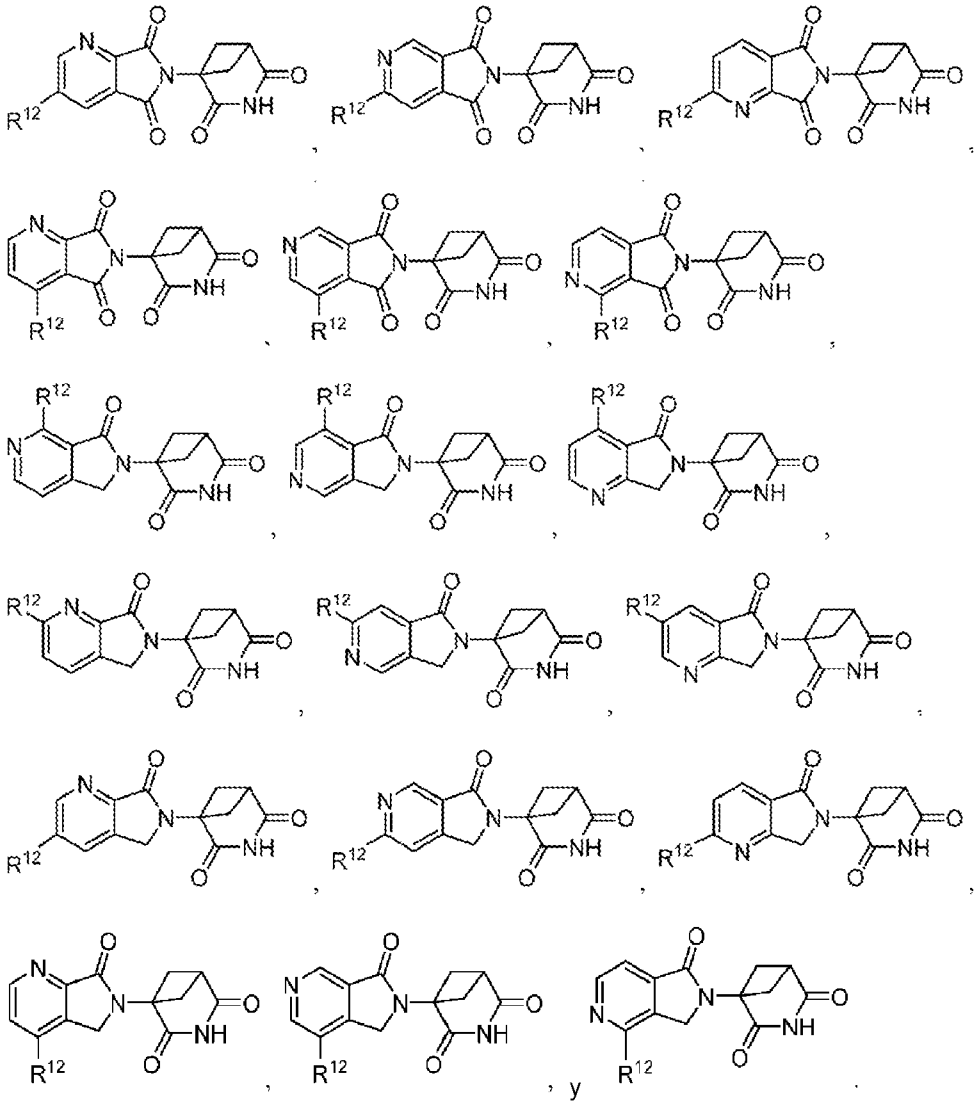




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

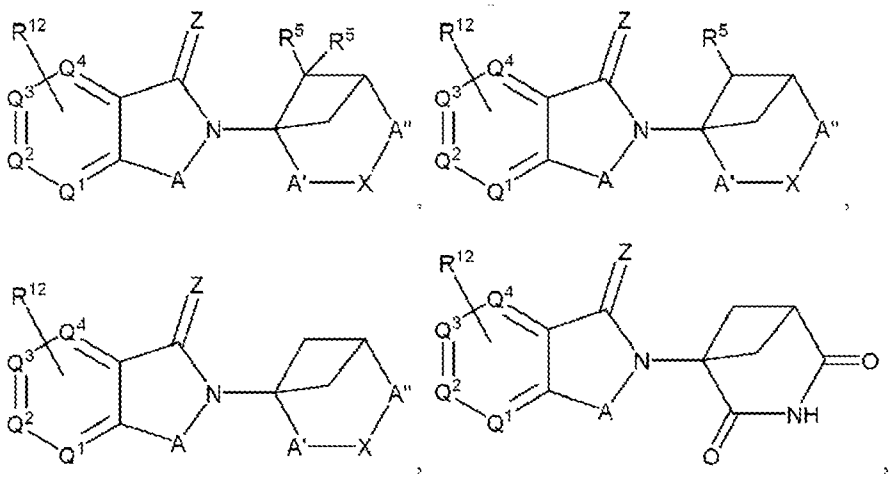

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

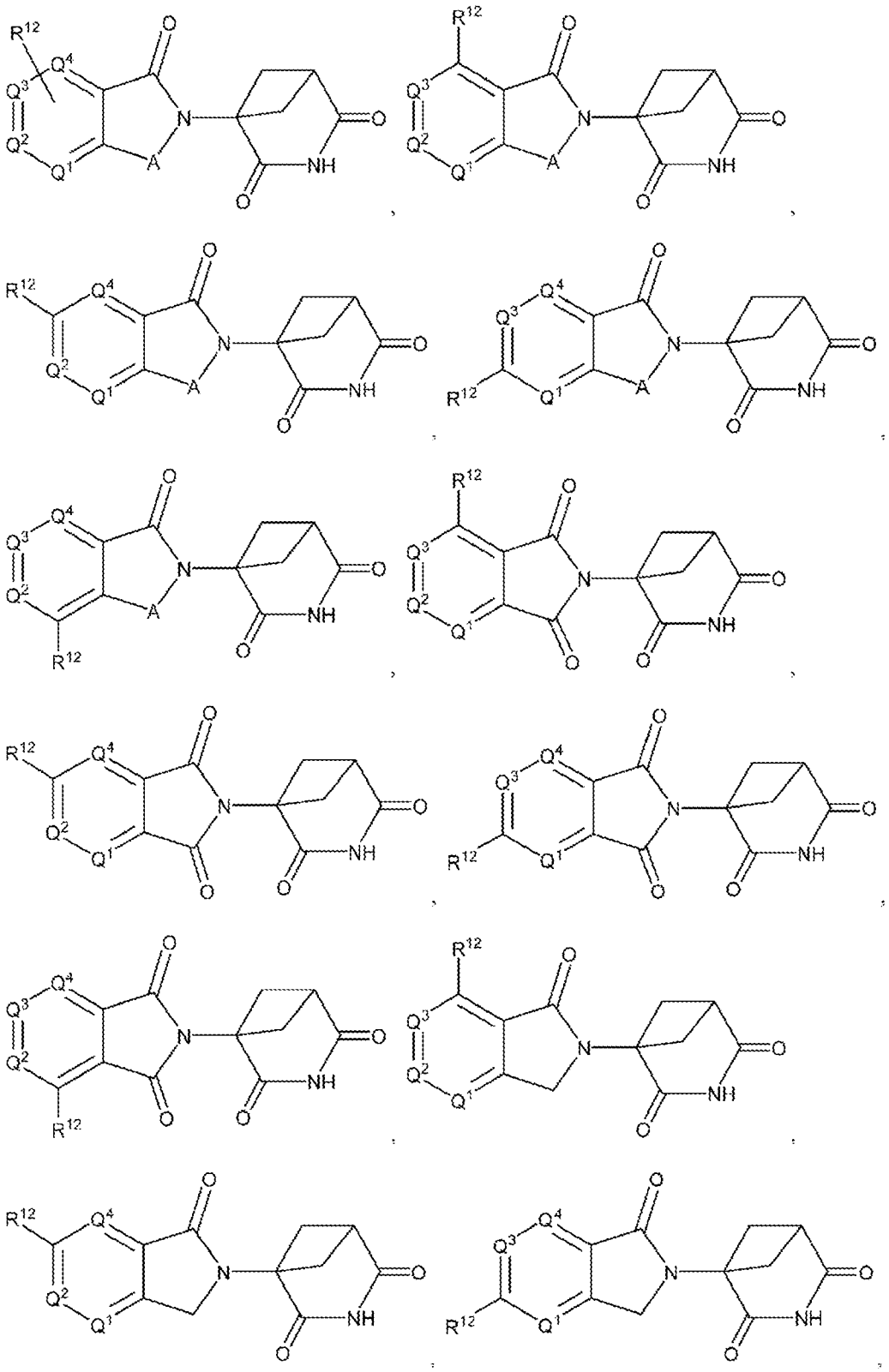
En una realización adicional, el degronímero de Fórmula IV se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

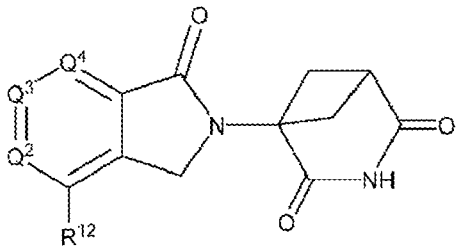


En una realización adicional, el degronímero de Fórmula IV se selecciona de:

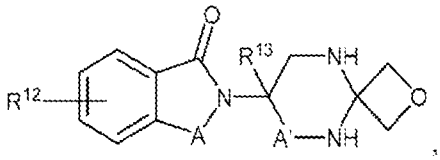
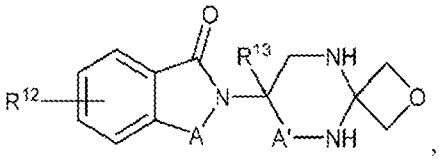
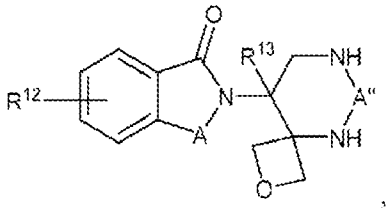
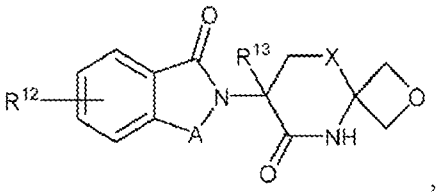
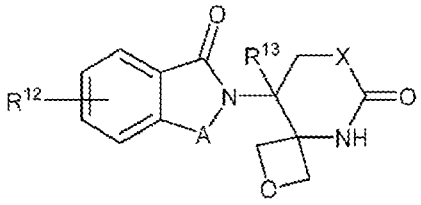
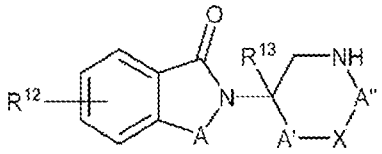
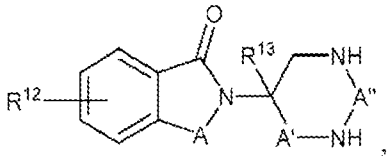
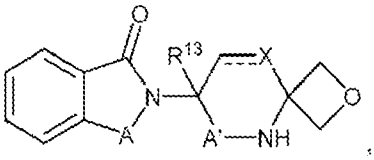
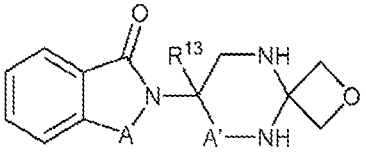
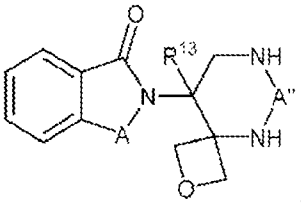
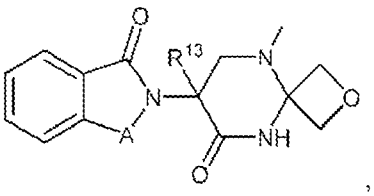
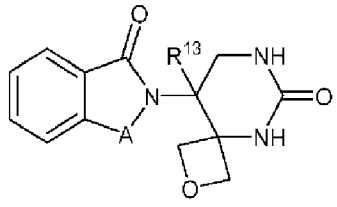
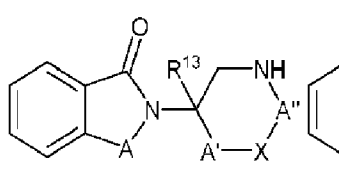
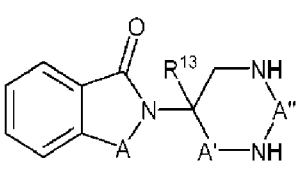
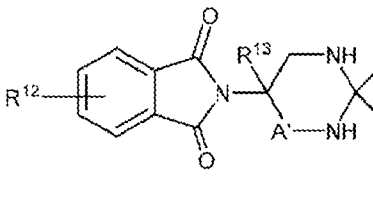
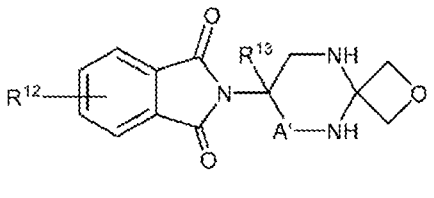




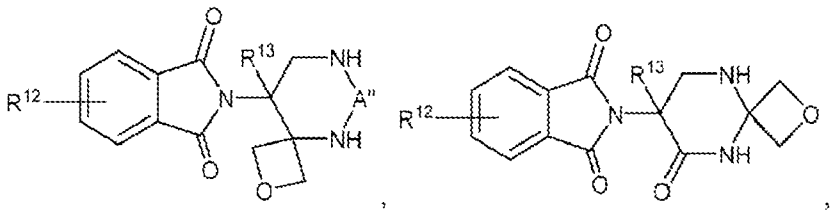
y

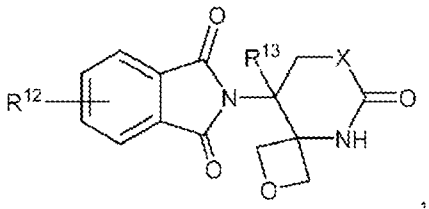
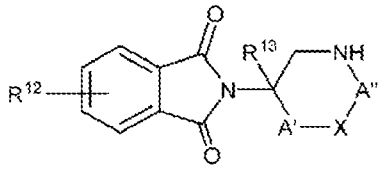
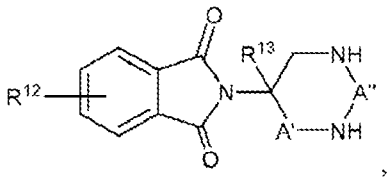
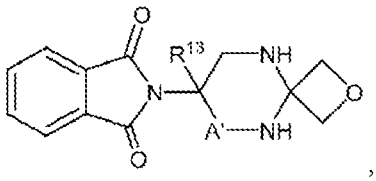
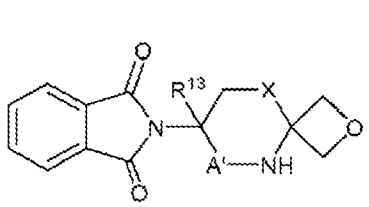
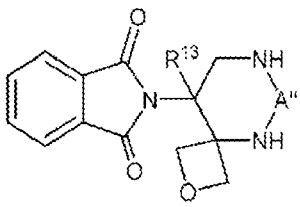
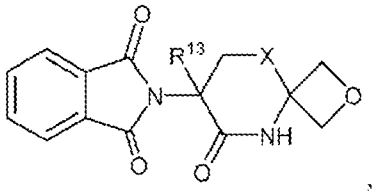
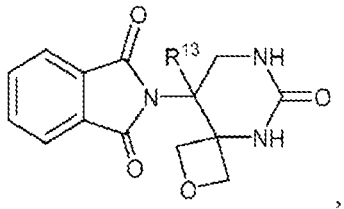
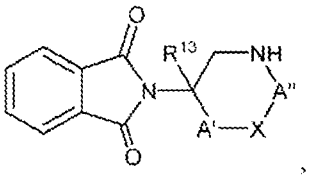
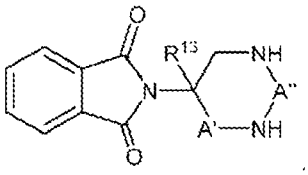


Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula II incluyen:

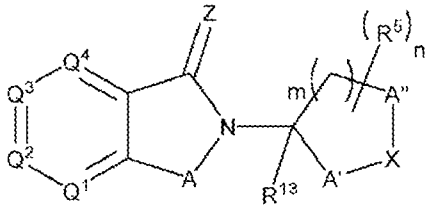

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y
.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula VI:


(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, derivado isotópico, profármaco, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéuticamente aceptable;

en la que:

A es CR^8R^9, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, $P(O)N(alquilo)_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

A' es CR^1R^2, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, $P(O)N(alquilo)_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

A" es CR^3R^4, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, $P(O)N(alquilo)_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, $P(O)NH_2$;

X es independientemente NH, NR^{11}, CH_2, CHR^{12}, $C(R^{12})_2$, O, o S;

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

m es 1 o 3;

--- es un enlace sencillo o doble;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, y R^{13} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amina, -NH(alquilo), $-Nalquilo_2$

o R^1 y R^2 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^3 y R^4 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^6 y R^7 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^8 y R^9 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

o R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

o R^1 y R^7 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

o R^3 y R^7 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

o R^{13} y R^1 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5 o 6 carbonos;

o R^{13} y R^4 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

o R^{13} y R^5 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5 o 6 carbonos, en el que R^5 está en el carbono alfa con respecto a R^{13}, o un anillo con puente de 1, 2, 3 o 4 carbonos, en el que R^5 no está en el carbono alfa con respecto a R^{13},

en una realización típica W^1 es C=O;

en otra realización típica W^2 es C=O;

en otra realización típica, tanto W^1 como W^2 son C=O, y X es NH;

R^5 se selecciona en cada caso de: alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -NHalquilo, $-N(alquilo)_2$, $-NHSO_2$alquilo, $-N(alquilo)SO_2$alquilo, $-NHSO_2$arilo, $-N(alquilo)SO_2$arilo, $-NHSO_2$alquenilo, $-N(alquilo)SO_2$alquenilo, $-NHSO_2$alquinilo, $-N(alquilo)SO_2$alquinilo, y haloalquilo;

o dos sustituyentes R^5, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

Q^1, Q^2, Q^3, y Q^4 se seleccionan independientemente de CH, CR^{12}, y N;

no más de tres de Q^1, Q^2, Q^3, y Q^4 son N;

R^{11} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo;

R^{12} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)(alquilo), -C(O)O(alquilo), -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, $-NHSO_2$alquilo, $-N(alquilo)SO_2$alquilo, $-NHSO_2$arilo, $-N(alquilo)SO_2$arilo, $-NHSO_2$alquenilo, $-N(alquilo)SO_2$alquenilo, $-NHSO_2$alquinilo, $-N(alquilo)SO_2$alquinilo, ciano, nitro, nitroso, -SH, -Salquilo, y haloalquilo;

en la que se requiere a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, o m:

a. m es 3 y n no es 0;

b. R^1 y R^2 forman un espirociclo;

c. R^3 y R^4 forman un espirociclo;

d. R^6 y R^7 forman un espirociclo;

e. R^8 y R^9 forman un espirociclo;

f. R^1 y R^3 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

g. R^1 y R^{13} forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

h. R^4 y R^{13} forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

i. R^{13} y R^5 forman un anillo fusionado de 3, 4, 5, o 6 carbonos;

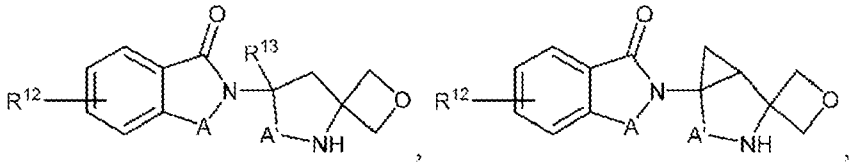
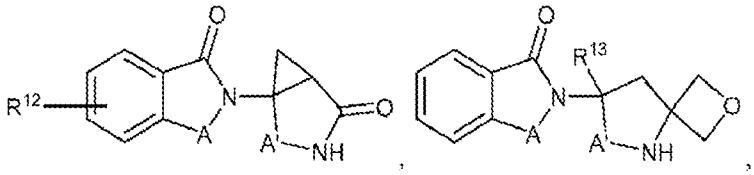
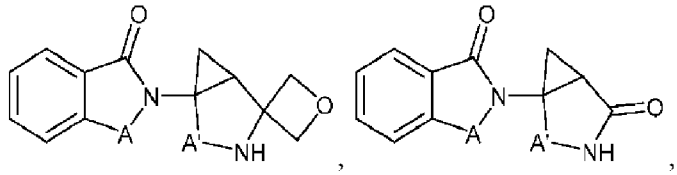
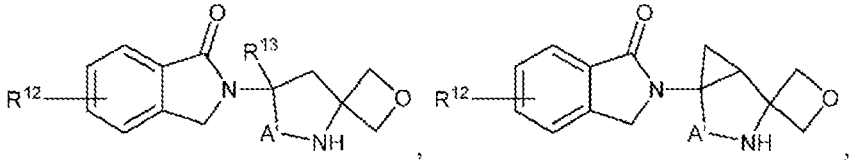
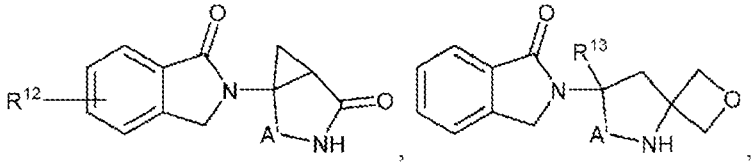
j. R^{13} y R^5 forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

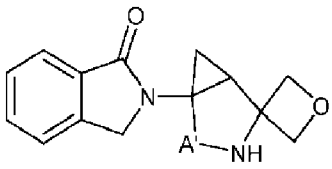
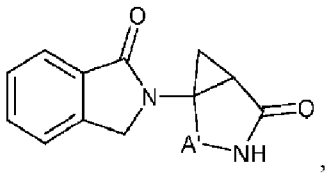
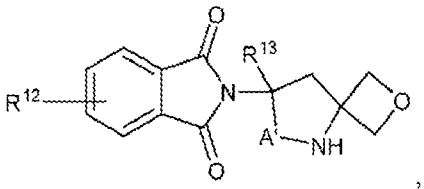
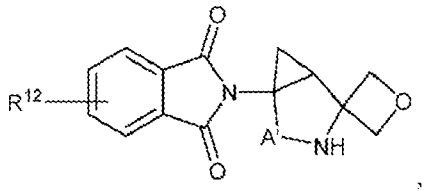
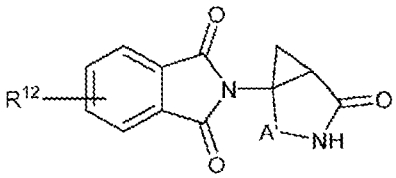
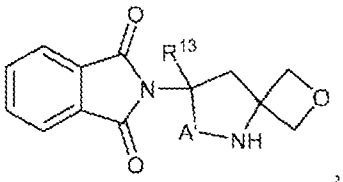
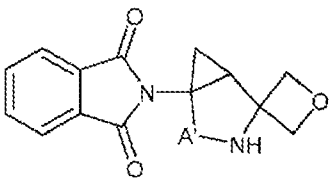
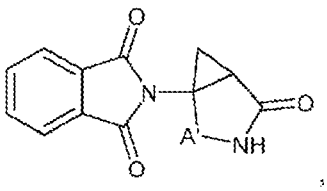
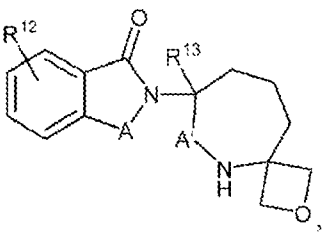
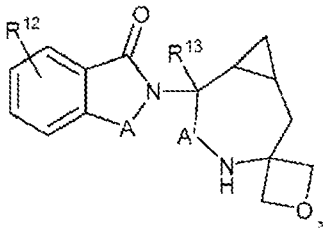
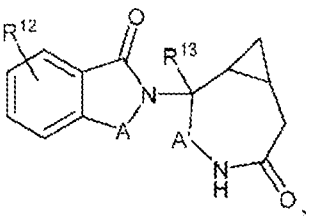
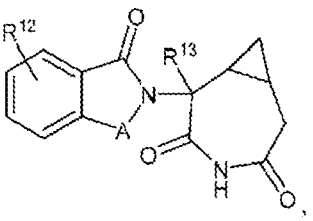
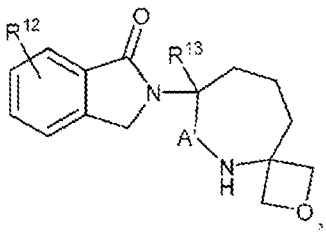
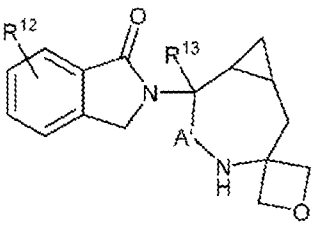
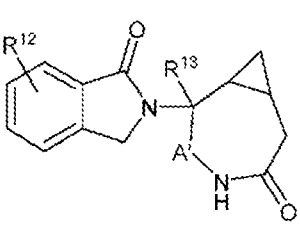
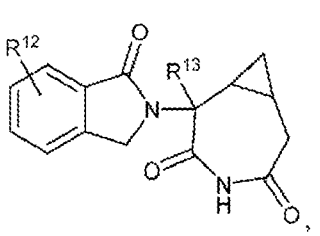
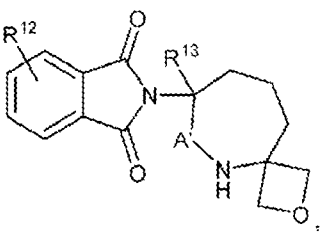
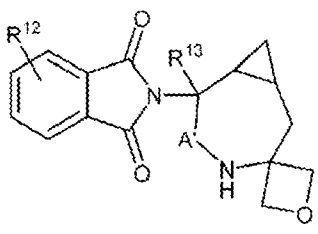
k. A es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;

l. A' SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$; o

m. A'' es SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, P(O)N(alquilo)$_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$.

Los ejemplos no limitativos de compuestos de Fórmula VI incluyen:

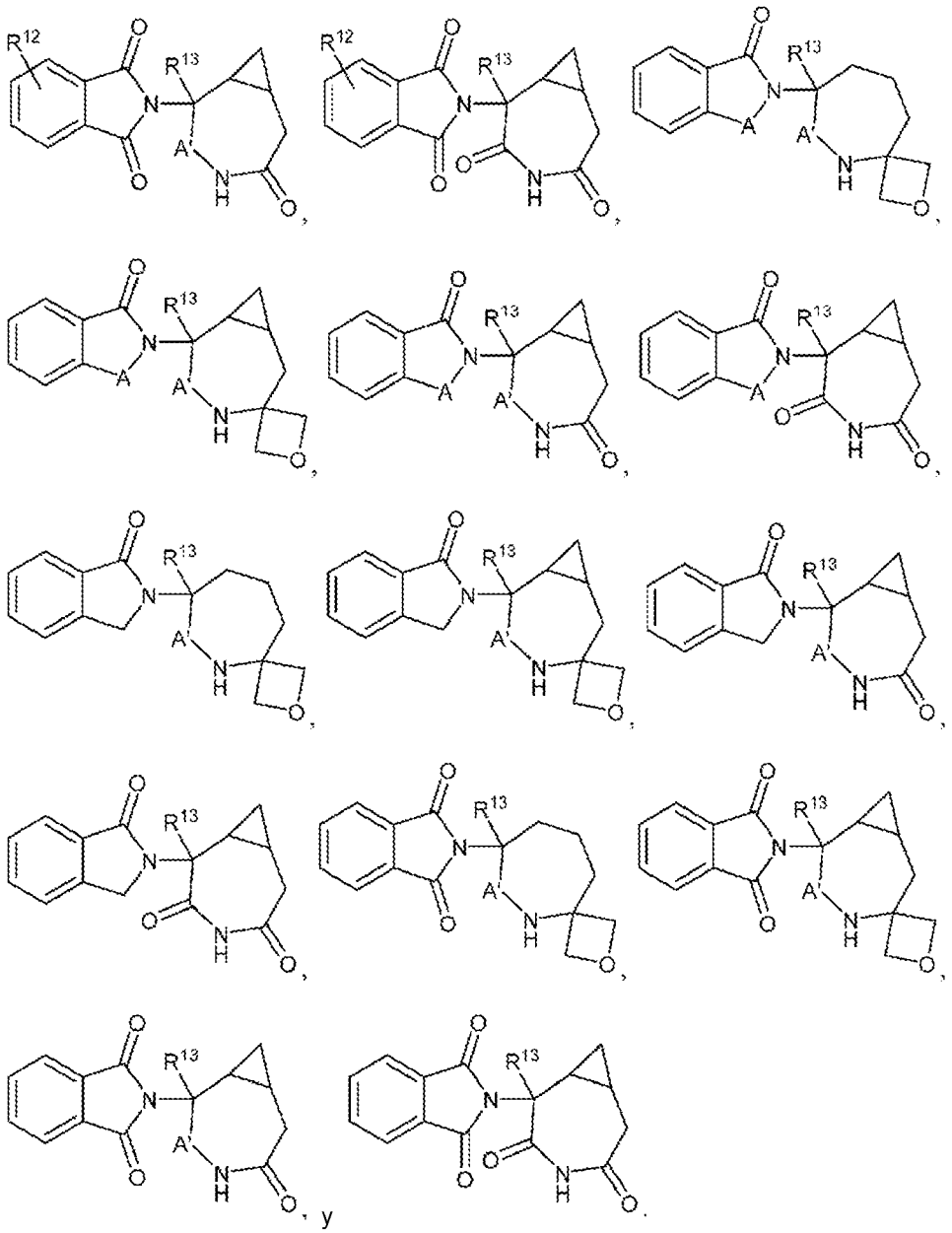







,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

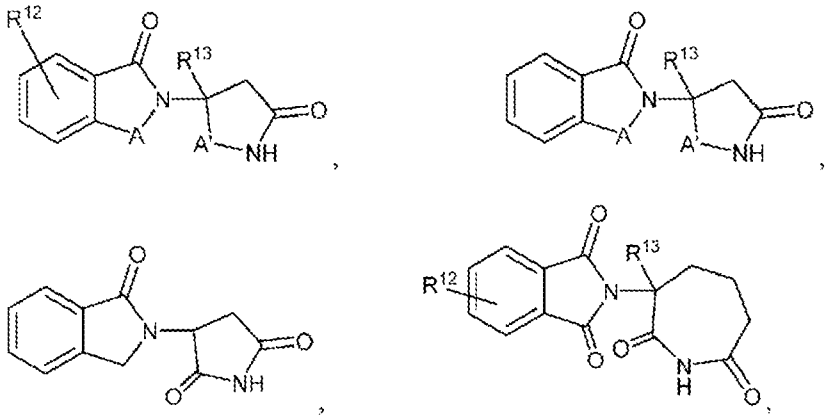
,

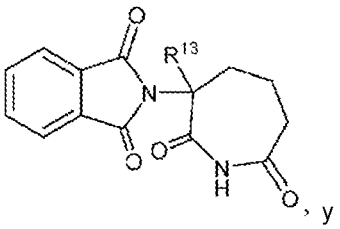
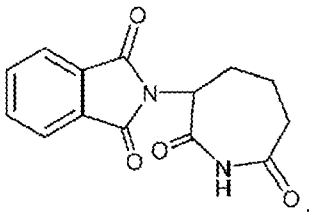
,



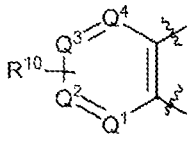
y

Los ejemplos no limitativos adicionales de compuestos de Fórmula VI incluyen:

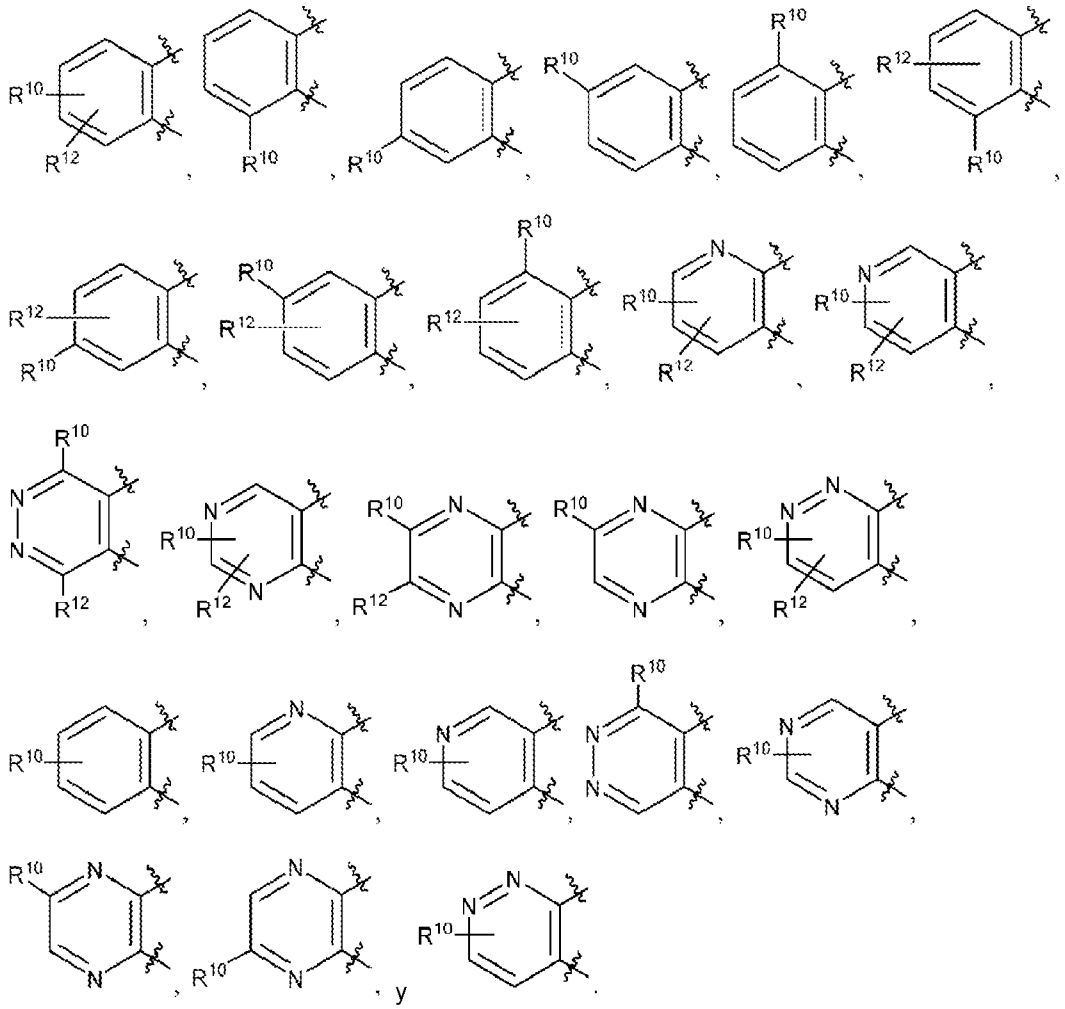



, y 
.

En una realización, el



resto de las Fórmulas anteriores se selecciona de:



y

En una realización, un enlazador está enlazado a un degrón heterocíclico y a un ligando de direccionamiento, y la molécula resultante tiene una vida útil estable durante al menos 2 meses, 3 meses, 6 meses o 1 año como parte de una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, y en sí misma es farmacéuticamente aceptable.

Enlazador

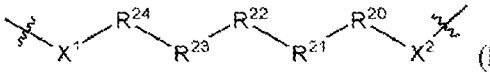
Un enlazador está incluido en los degronímeros de Fórmula I, II, y III. El enlazador es un enlace o un grupo químicamente estable que une un degrón a un ligando de direccionamiento.

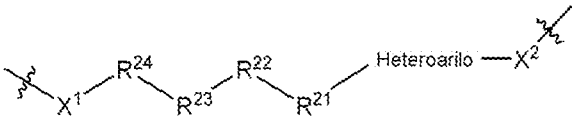
Cualquiera de los enlazadores descritos aquí se puede usar en cualquier dirección, es decir, el extremo izquierdo está enlazado al degrón y el extremo derecho al enlazador diana, o el extremo izquierdo está enlazado al enlazador diana y el extremo derecho está enlazado al degrón. Según la invención, se puede usar cualquier enlazador deseado siempre que el compuesto resultante tenga una vida útil estable durante al menos 2 meses, 3 meses, 6 meses o 1 año como parte de una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, y sea farmacéuticamente aceptable en sí mismo.

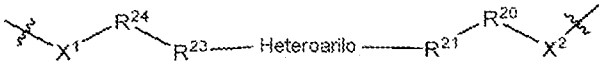
En una realización típica, el enlazador tiene una cadena de 2 a 14, 15, 16, 17, 18 o 20 o más átomos de carbono, de los cuales uno o más carbonos pueden ser reemplazados por un heteroátomo tal como O, N, S o P. En ciertas realizaciones, la cadena tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos contiguos en la cadena. Por ejemplo, la cadena puede incluir 1 o más unidades de etilenglicol que pueden ser contiguas, parcialmente contiguas, o no contiguas (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 unidades de etilenglicol). En ciertas realizaciones, la cadena tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 cadenas contiguas que pueden tener ramificaciones que pueden ser independientemente sustituyentes alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alquenilo, o alquinilo, alifáticos, heteroalifáticos, cicloalquilo o heterocíclicos.

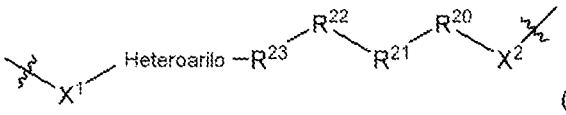
En otras realizaciones, el enlazador puede incluir o estar compuesto por uno o más de etilenglicol, propilenglicol, ácido láctico y/o ácido glicólico. En general, el propilenglicol añade hidrofobia, mientras que el propilenglicol añade hidrofilia. Los segmentos de ácido láctico tienden a tener una vida media más larga que los segmentos de ácido glicólico. Se sabe en la técnica que los restos de ácido láctico-co-ácido glicólico de bloques y aleatorios, así como el etilenglicol y el propilenglicol, son farmacéuticamente aceptables y se pueden modificar o disponer para obtener la vida media y la hidrofilia deseadas. En ciertos aspectos, estas unidades pueden estar flanqueadas o intercaladas con otros restos, tales como alifáticos, incluyendo alquilo, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo, etc., según se desee para lograr las propiedades farmacológicas apropiadas.

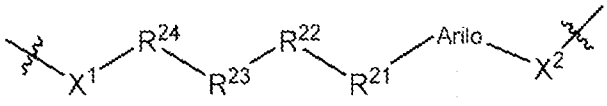
En una realización, el enlazador es un resto seleccionado de la Fórmula LI, Fórmula LII, Fórmula LIII, Fórmula LIV, Fórmula LV, Fórmula LVI y Fórmula LVII:

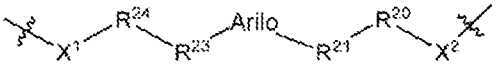

(LI),

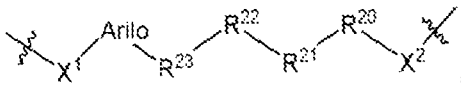

(LII),


(LIII),


(LIV),


(LV),


(LVI), y


(LVII),

en las que:

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de enlace, NH, NR^{25}, CH_2, CHR^{25}, $C(R^{25})_2$, O, y S;

R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} se seleccionan independientemente de enlace, alquilo, -C(O)- -C(O)O-, - OC(O)- , -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, -C(S)-, $-SO_2$-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, - N(alquilo)C(O)-, -

C(O)N(alquilo)-, -O-, -S-, -NH-, -N(alquilo)-, -CH(-O-R^{26})-, -CH(-NHR^{25})-, -CH(-NH_2)-, -CH(-NR^{25}_2)-, -C(-O-R^{26})alquilo-, -C(-NHR^{25})alquilo-, -C(-NH_2)alquilo-, -C(-NR^{25}_2)alquilo-, - C(R^4R^4)-, -alquilo(R^{27})-alquilo(R^{28})-, -C($R^{27}R^{28}$)-, -P(O)(OR^{26})O-, -P(O)(OR^{26})-, -NHC(O)NH-, - N(R^{25})C(O)N(R^{25})-, -N(H)C(O)N(R^{25})-, polietilenglicol, poli(ácido láctico-co-glicólico), alqueno, haloalquilo, alcoxi, y alquino;

o R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} pueden, además de los anteriores, seleccionarse independientemente de heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, alifático, heteroalifático, heteroarilo, polipropilenglicol, ácido láctico, ácido glicólico, carbociclo, o -O-$(CH_2)_{1-12}$-O-, -NH-$(CH_2)_{1-12}$-NH-, -NH-$(CH_2)_{1-12}$-O-, or -O-$(CH_2)_{1-12}$-NH-, -S-$(CH_2)_{1-12}$-O-, -O-$(CH_2)_{1-12}$-S-, -S-$(CH_2)_{1-12}$-S-, -S-$(CH_2)_{1-12}$-NH-, - NH-$(CH_2)_{1-12}$-S-, (y en los que los 1-12 puede ser independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, y en los que uno o más de los CH_2 o NH pueden modificarse mediante la sustitución de un H por un metilo, etilo, ciclopropilo, F (si está en carbono), etc., como se describe aquí), y opcionalmente, un heteroátomo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o grupo cicloalifático está intercalado en la cadena). Ciertos ejemplos no limitativos incluyen -O-CH(CH_3)-CH(CH_3)CH-O-, -O-CH_2-CH(CH_3)CH-O-, -O-CH(CH_3)-CH_2CH-O-, etc.

cada uno de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{101} o alternativamente como se describe en la Sección 1. Definiciones;

R^{25} se selecciona en cada caso de: alquilo, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)alquilo, -C(O)Oalquilo, alquenilo o alquinilo, o alternativamente puede ser alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico;

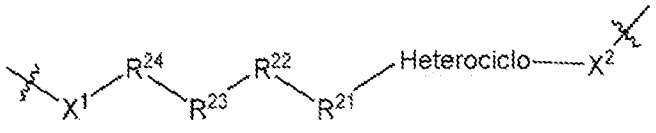
R^{26} es hidrógeno, alquilo, silano, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, y alquino; o además de estos, también se puede seleccionar de arilo, heteroarilo, heterocíclico, alifático y heteroalifático;

R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, amina, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C(O), C(S), C=CH_2, un espirocarbociclo de C_3-C_6, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, o forman un anillo con puente de 1 o 2 carbonos;

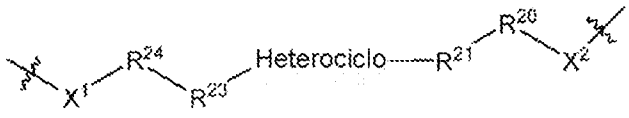
R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amina,-NH(alifático, incluido alquilo), -N$alquilo_2$;

R^{101} se selecciona independientemente, en cada aparición, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, CN, -COOalquilo, COOH, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, NH_2, NHalquilo, N$(alquilo)_2$, alifático, heteroalifático; y además de estos, también se puede seleccionar de alifático y heteroalifático.

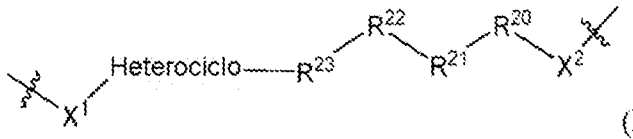
En una realización adicional, el enlazador es un resto seleccionado de las Fórmulas LVIII, LIX y LX:



(LVIII),



(LIX), y

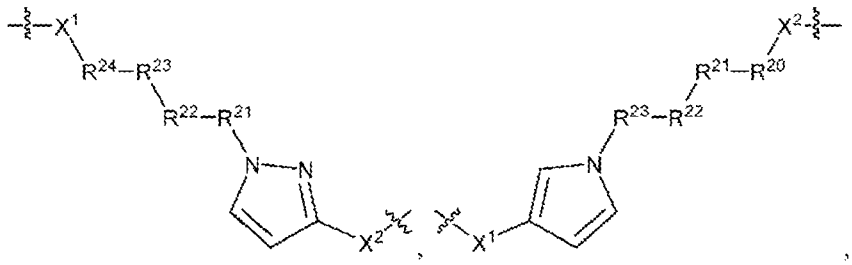


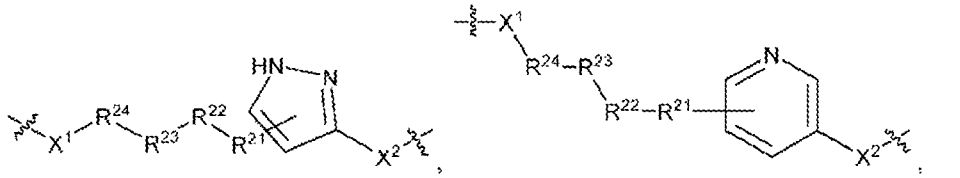
(LX),

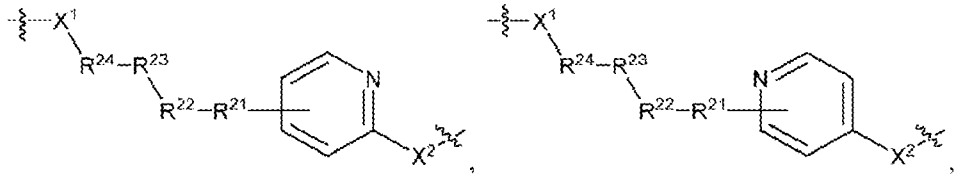
en las que cada variable es como se define en la Fórmula LI. En realizaciones alternativas de LVIII, LIX y LX, se usa un anillo carbocíclico en lugar del heterociclo.

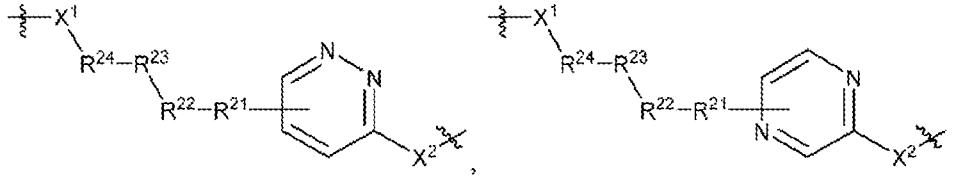
Los siguientes son ejemplos no limitativos de enlazadores que se pueden usar en esta invención. Con base en esta elaboración, los expertos en la técnica comprenderán cómo usar toda la gama de enlazadores que permitirán lograr el objetivo de la invención.

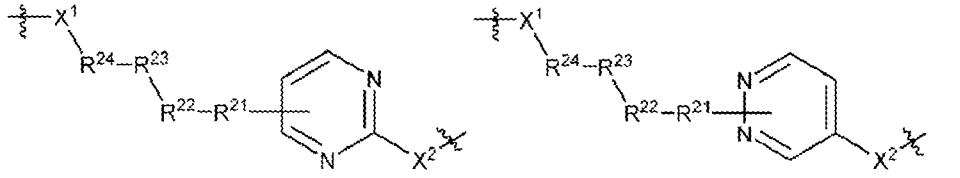
Como ciertos ejemplos no limitativos, la Fórmula LI, Fórmula LII, Fórmula LIII, Fórmula LIV, Fórmula LV, Fórmula LVI, o Fórmula LVII incluyen:

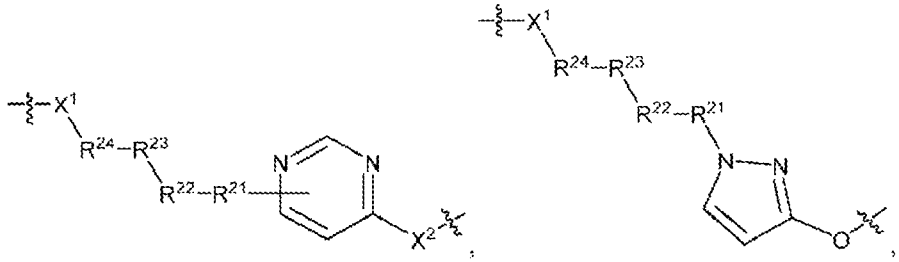


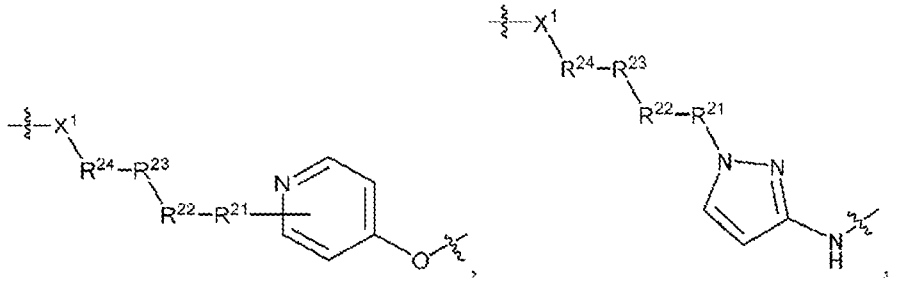


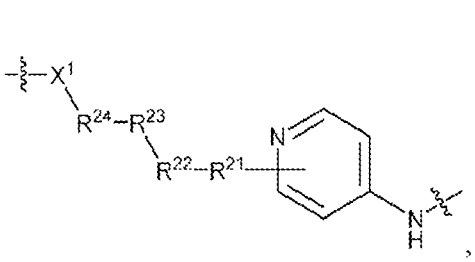
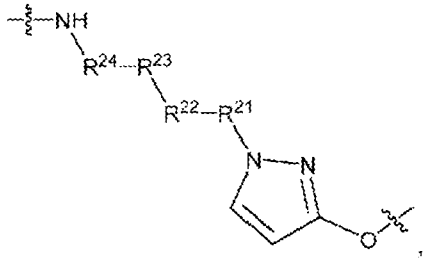
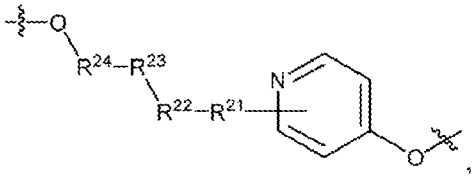
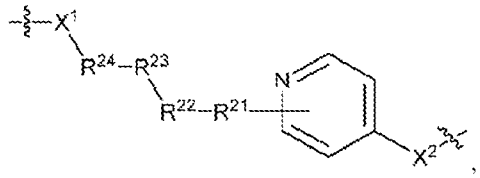
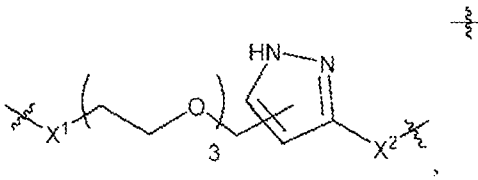
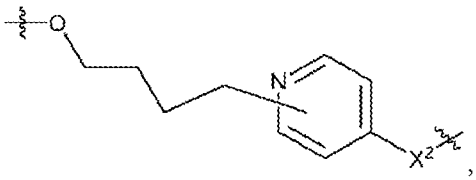
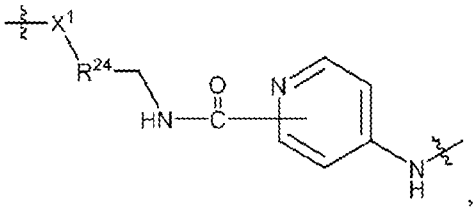
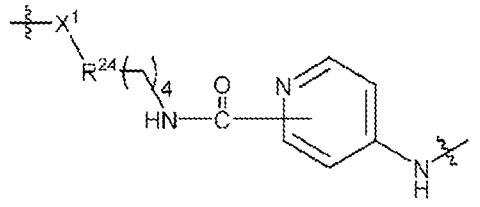
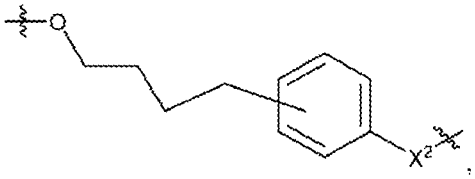
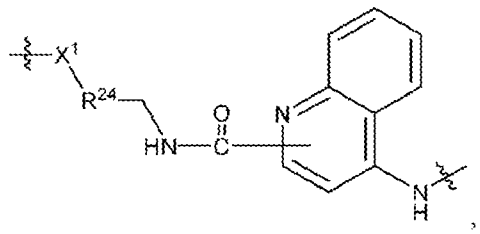
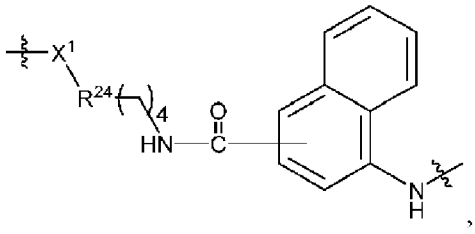
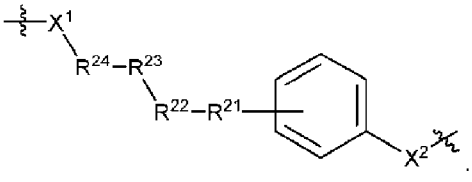




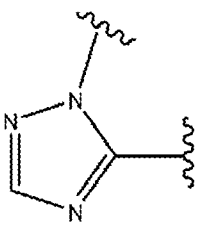
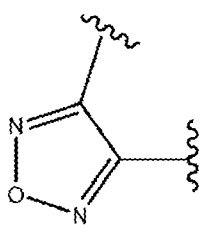
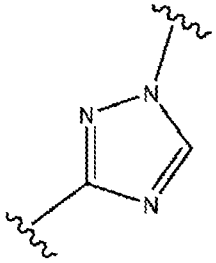
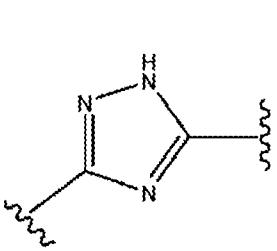


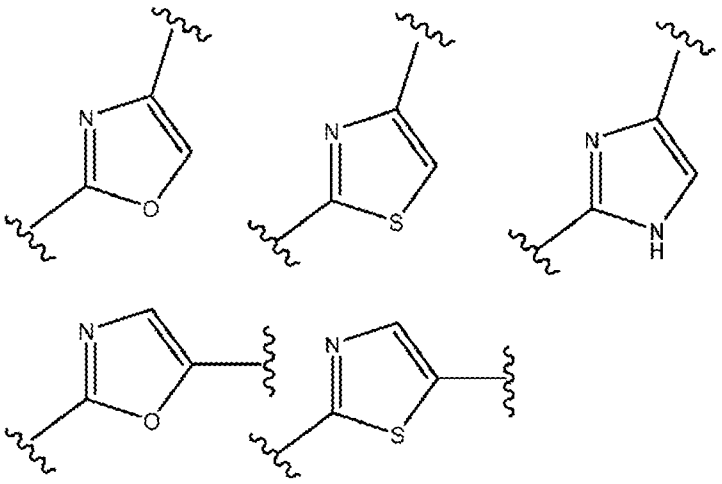




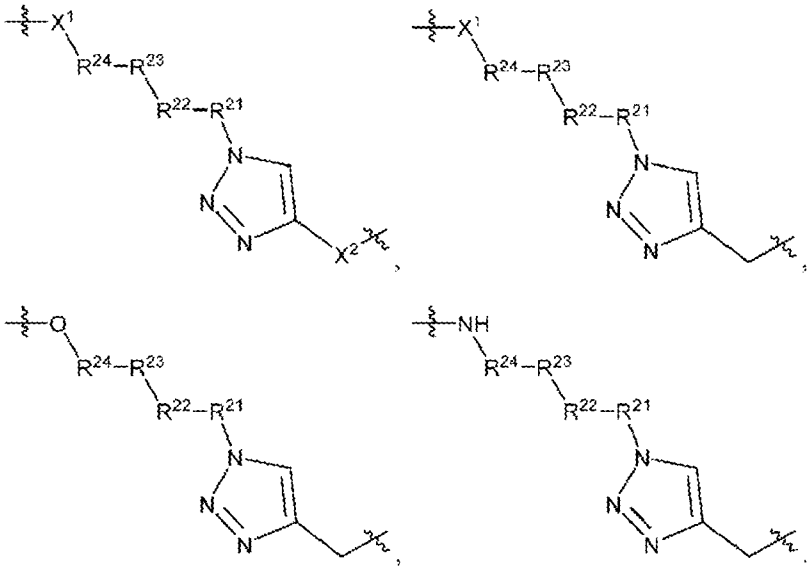













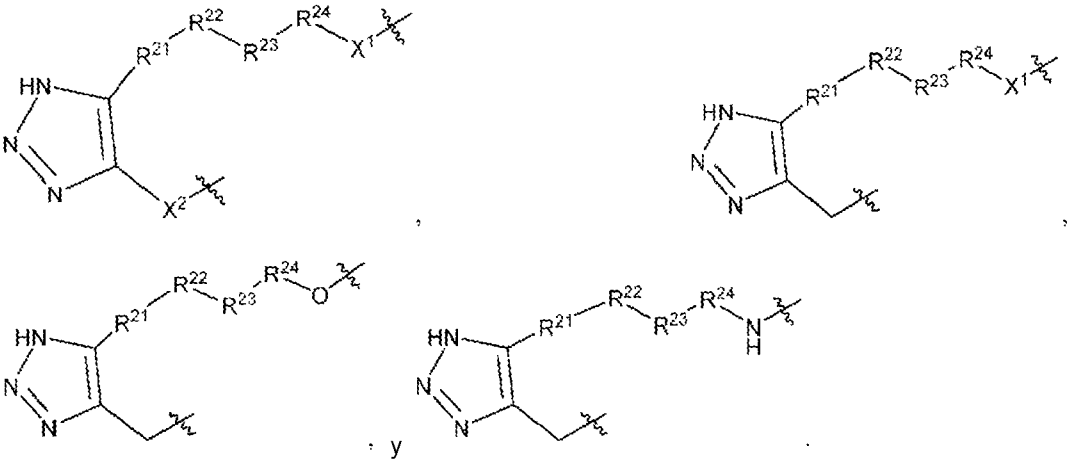
En una realización adicional, el enlazador se selecciona de:



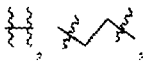
En una realización adicional, el enlazador se selecciona de:

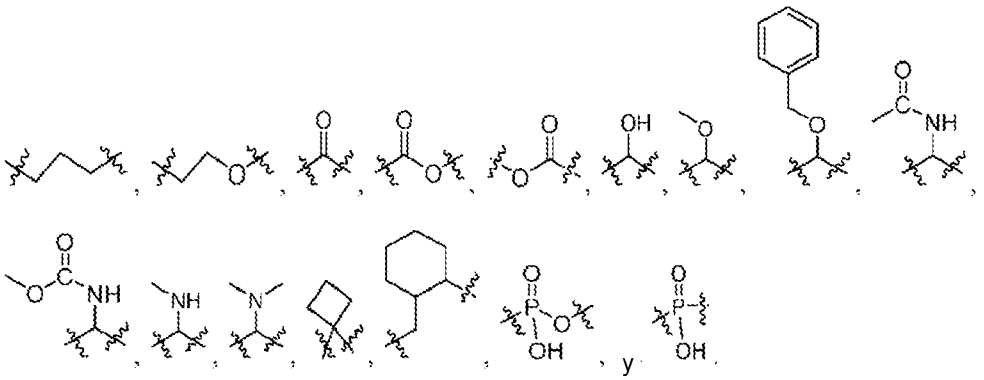




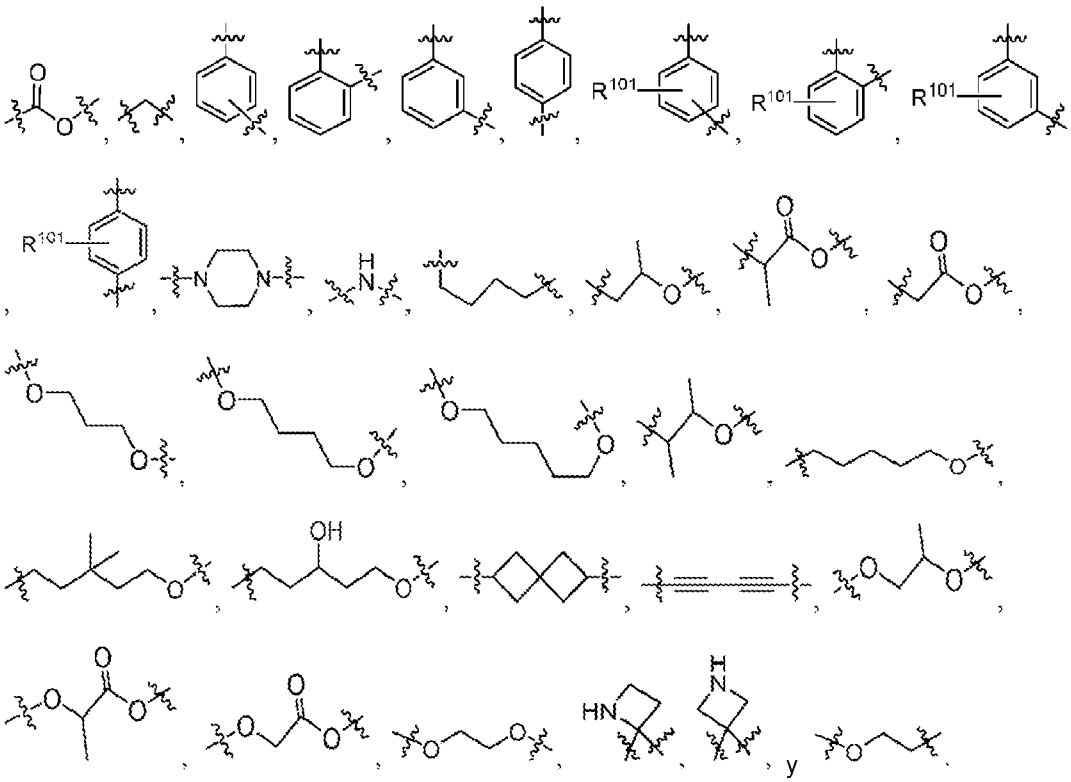
En una realización, X^1 está unido al ligando de direccionamiento. En otra realización, X^2 está unido al ligando de direccionamiento.

Los ejemplos no limitativos de restos de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:

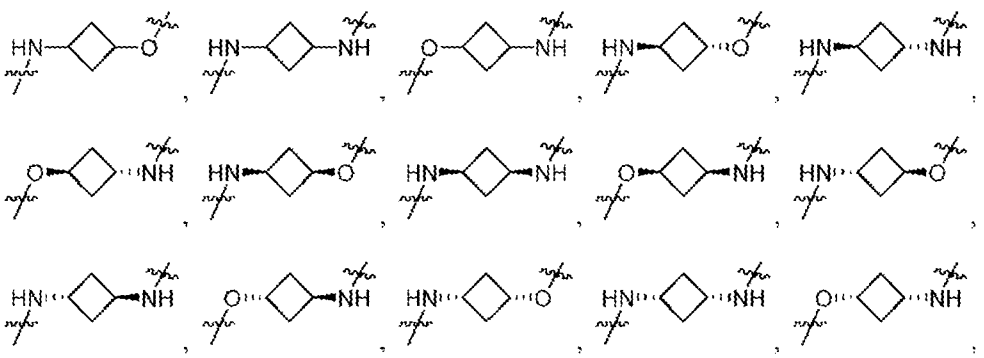


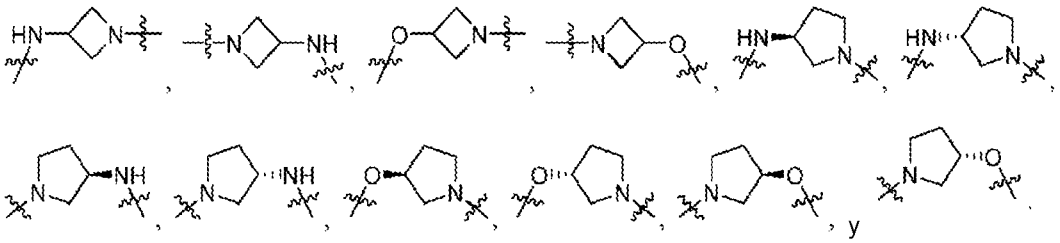


Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:

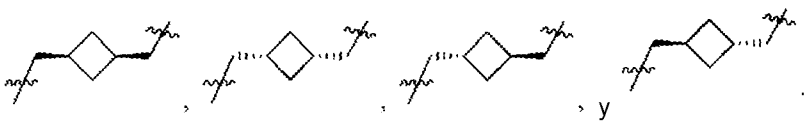


Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:

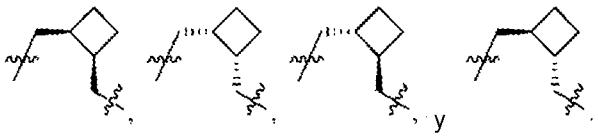




Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:



Los ejemplos no limitativos adicionales de restos de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:



En realizaciones adicionales, el grupo enlazador es un (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos intercalados con átomos de O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, el enlazador está flanqueado, sustituido o intercalado con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno, o heterociclo. En ciertas realizaciones, el enlazador puede ser asimétrico o simétrico. En algunas realizaciones, el enlazador es un grupo de polietilenglicol sustituido o no sustituido que oscila en tamaño desde alrededor de 1 hasta alrededor de 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 10 unidades de etilenglicol, alrededor de 2 y alrededor de 6 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 4 unidades de etilenglicol. En cualquiera de las realizaciones de los compuestos descritos aquí, el grupo enlazador puede ser cualquier resto adecuado descrito aquí.

En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

$-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(alquilo inferior)-, $-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(alcoxilo inferior)-,

$-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(alcoxilo inferior)-OCH_2-, $-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH_2-,

$-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH_2-, $-NR^{61}(CH_2)_{n1}$-(heterocicloalquilo)-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(alquilo inferior)-O-CH_2-, $-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(heterocicloalquilo)-O-CH_2-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-Arilo-O-CH_2-, $-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(heteroarilo)-O-CH_2-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(cicloalquilo)-O-(heteroarilo)-O-CH_2-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(cicloalquilo)-O-Arilo-O-CH_2-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(alquilo inferior)-NH-Arilo-O-CH_2-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH_2,

$-NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-cicloalquilo-O-Arilo-, - $NR^{61}(CH_2CH_2O)_{n1}$-cicloalquilo-O-heteroarilo-,

$-NR^{61}(CH_2CH_2)_{n1}$-(cicloalquilo)-O-(heterociclo)-CH_2,

$-NR^{61}(CH_2CH_2)_{n1}$-(heterociclo)-(heterociclo)-CH_2, y $-NR^{61}$-(heterociclo)-CH_2;

en los que n1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y

R^{61} es H, metilo o etilo.

En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

$-N(R^{61})-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-OCH_2-$,

$-O-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-OCH_2-$,

$-O-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-O-$;

$-N(R^{61})-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-O-$;

$-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-O-$;

$-(CH_2)_{m1}-O(CH_2)_{n2}-O(CH_2)_{o1}-O(CH_2)_{p1}-O(CH_2)_{q1}-O(CH_2)_{r1}-OCH_2-$;

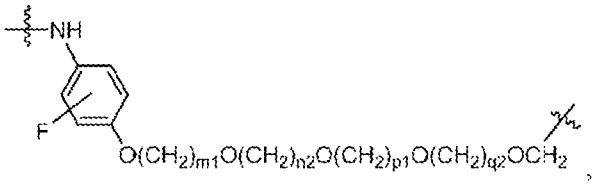
$-O(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{n2}O(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}OCH_2-$;

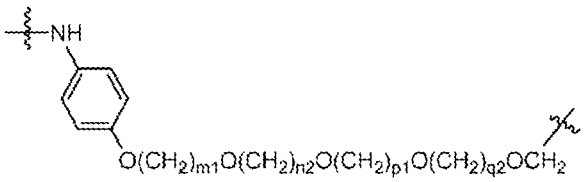
$-O(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{n2}O(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}OCH_2-$; en los que

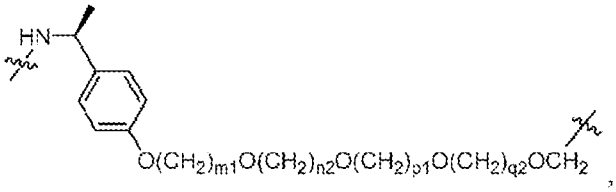
m1, n2, o1, p1, q1, y r1 son independientemente 1, 2, 3, 4, o 5; y

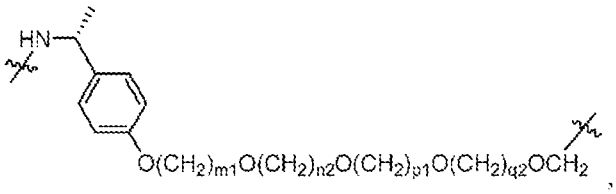
R^{61} es H, metilo o etilo.

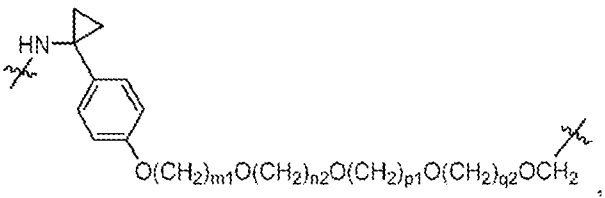
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

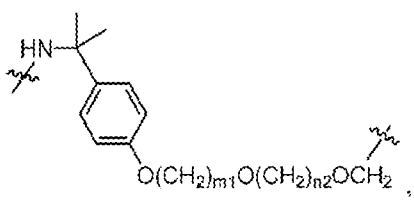


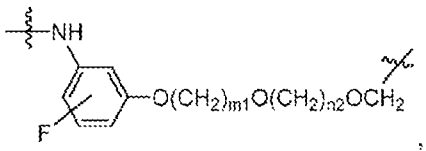
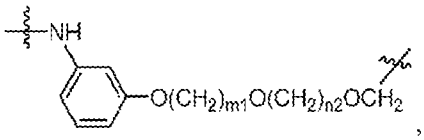
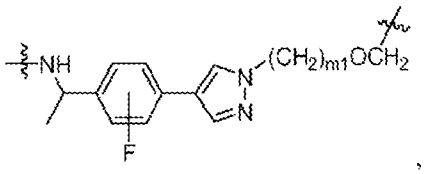
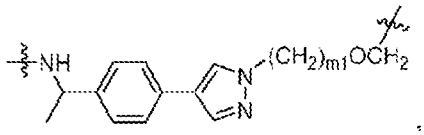
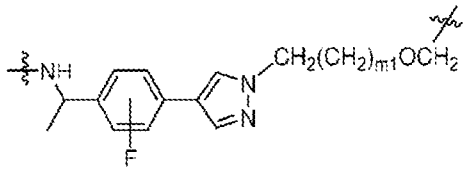
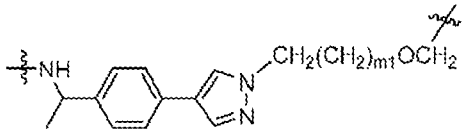






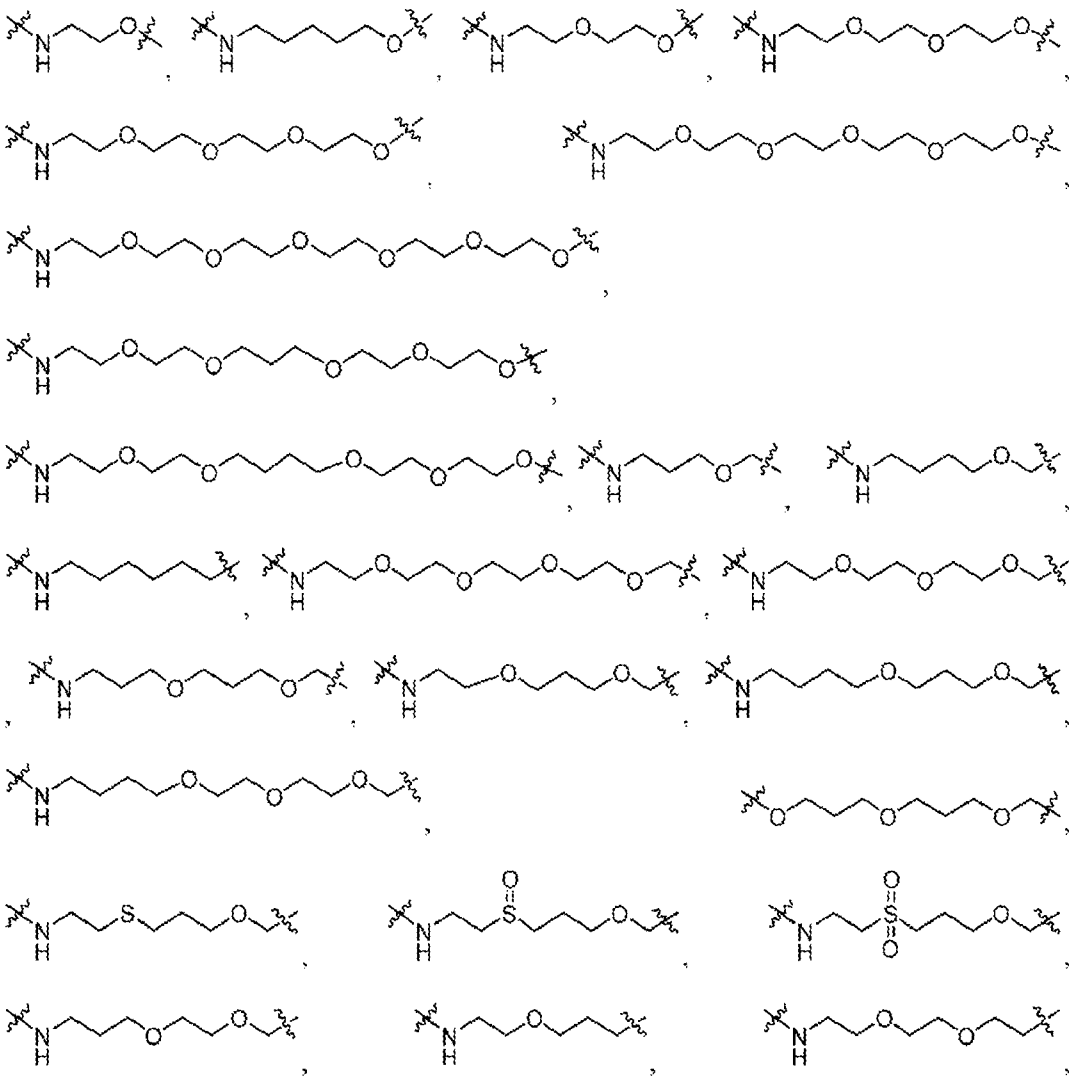


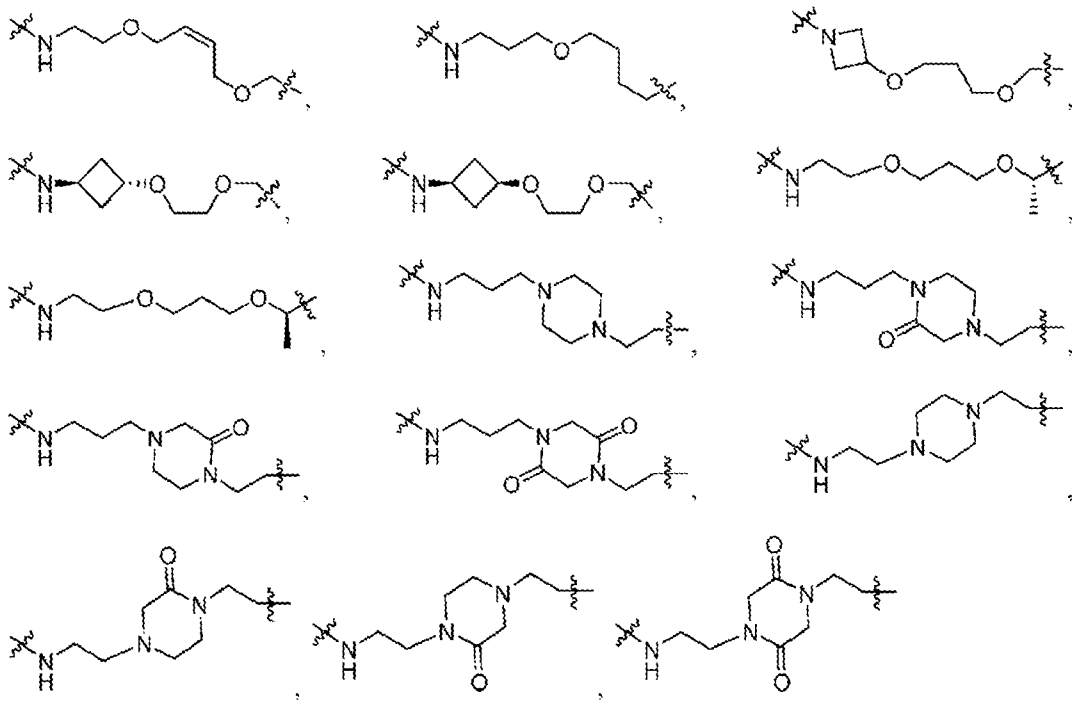


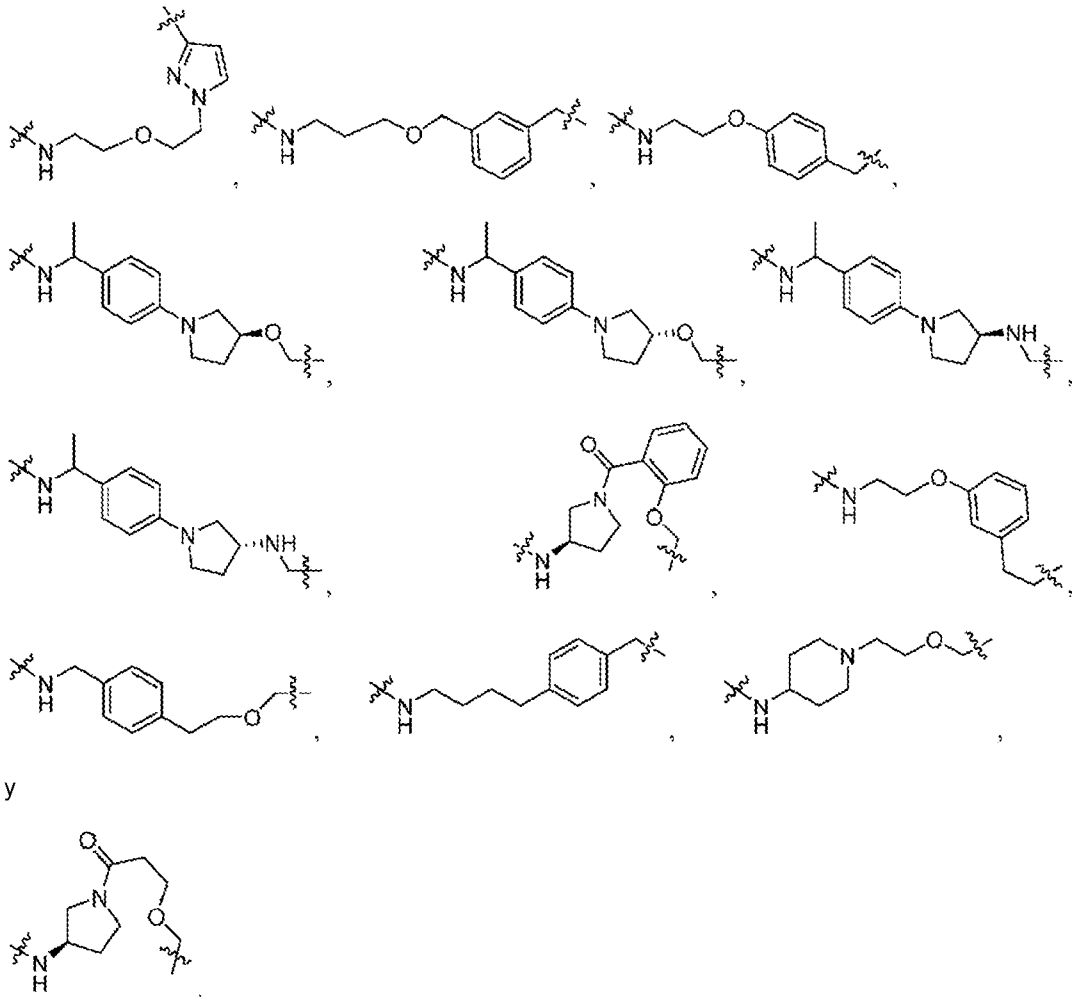
m1, n2, o1, p1, q2, y r1 son independientemente 1, 2, 3, 4, o 5.

En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:



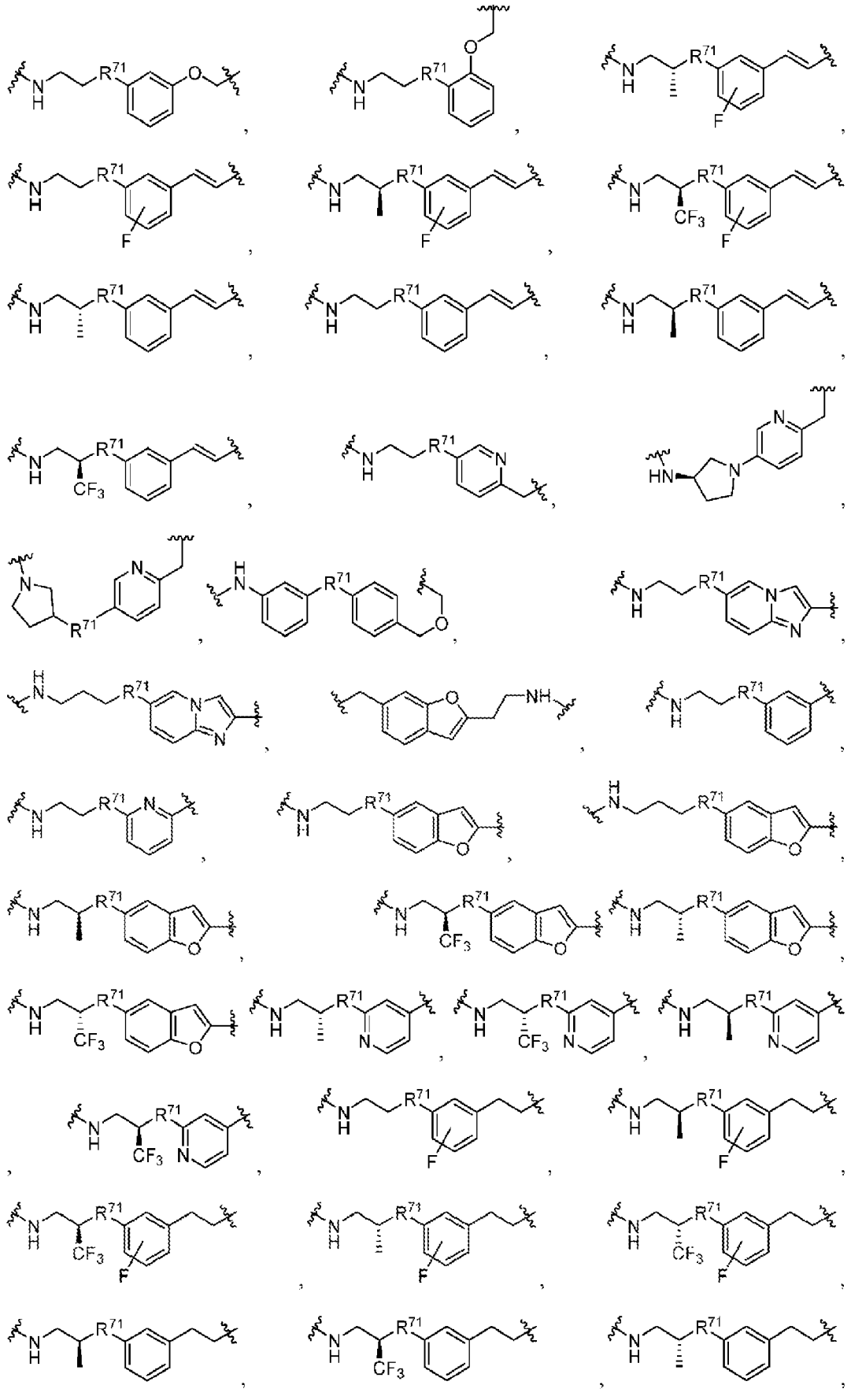


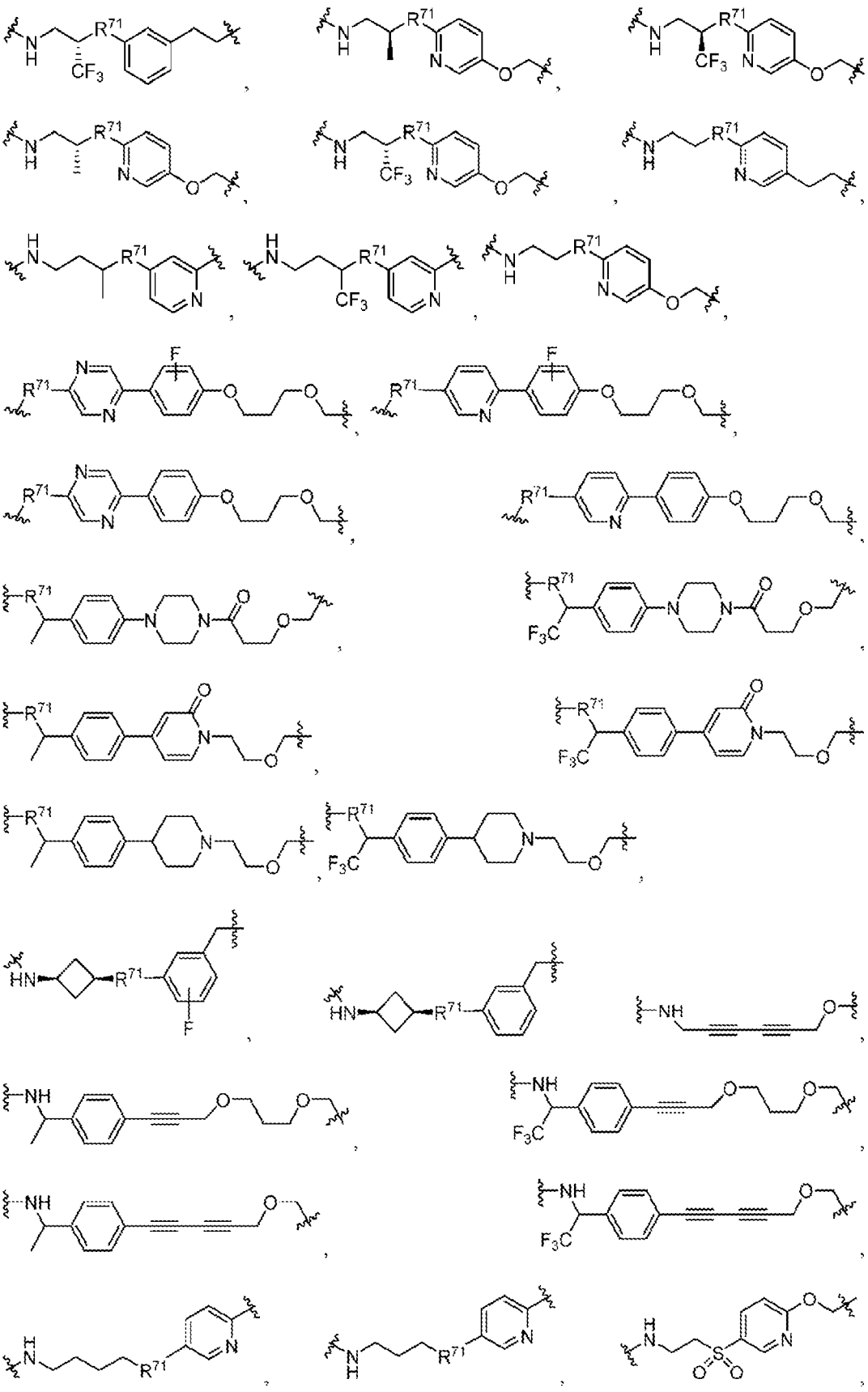
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

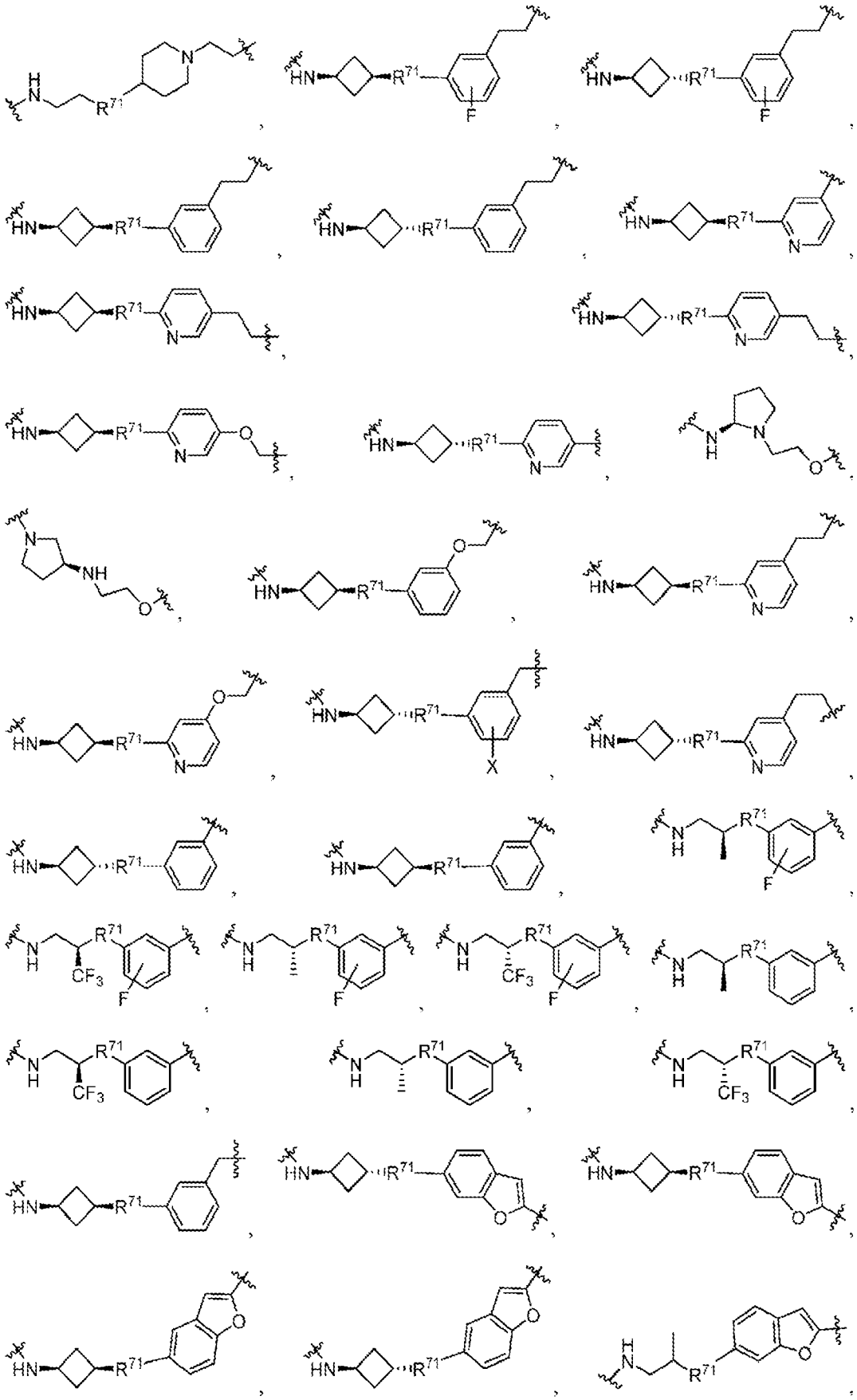


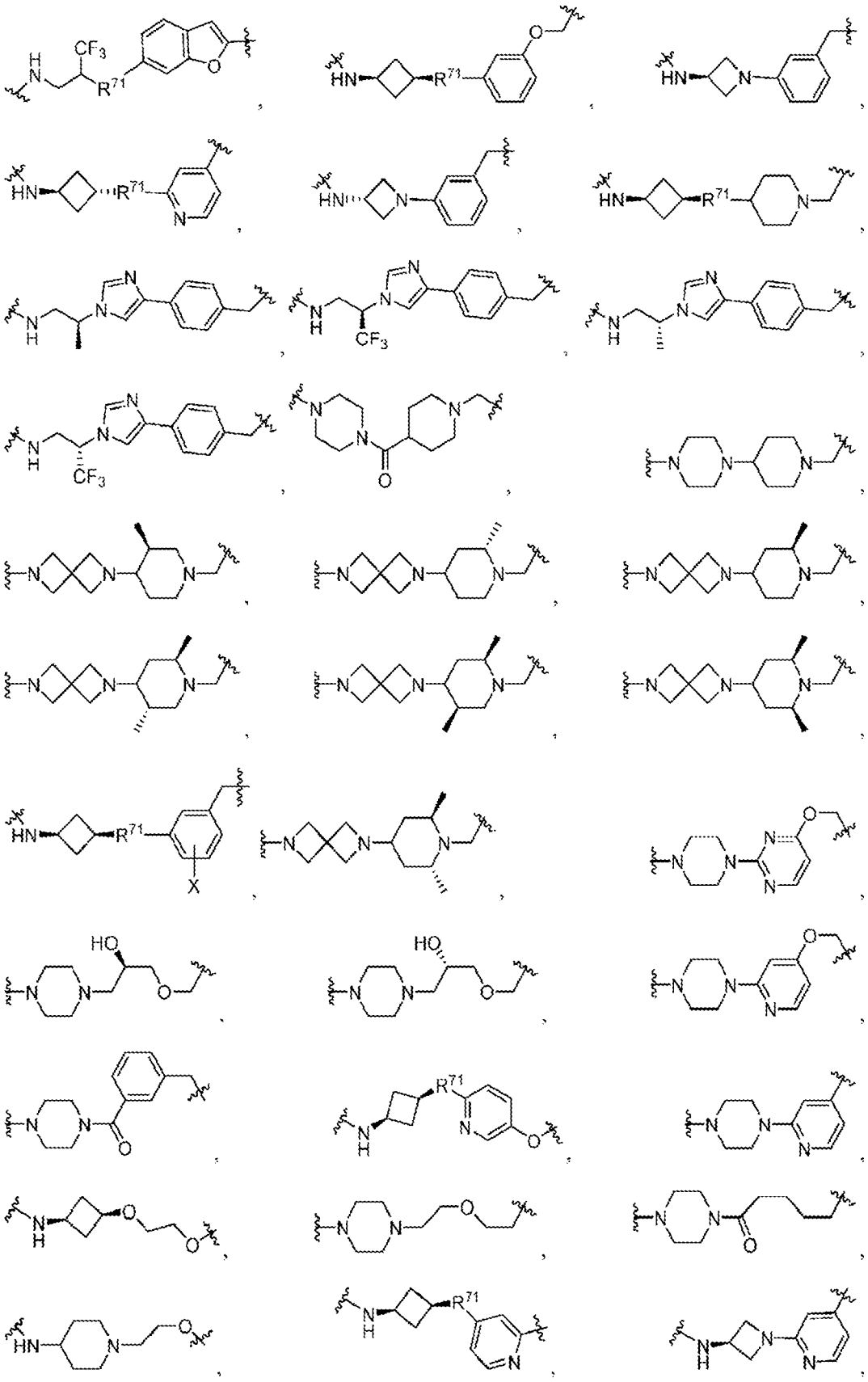
y

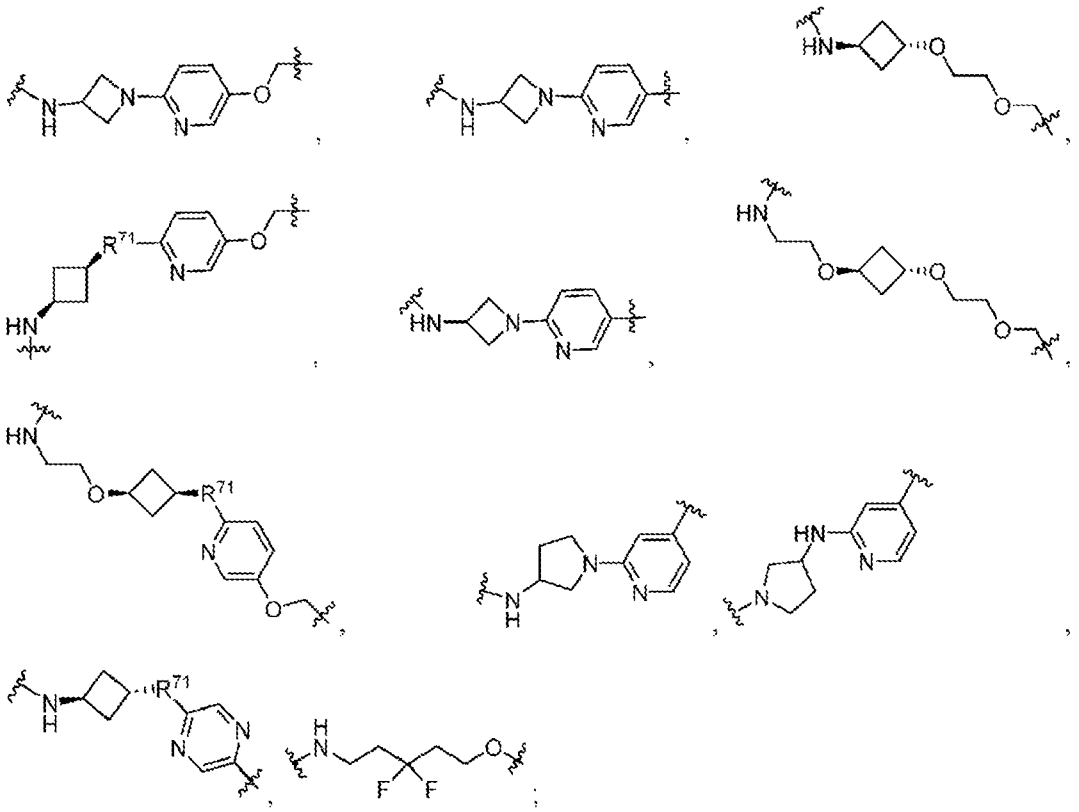
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:





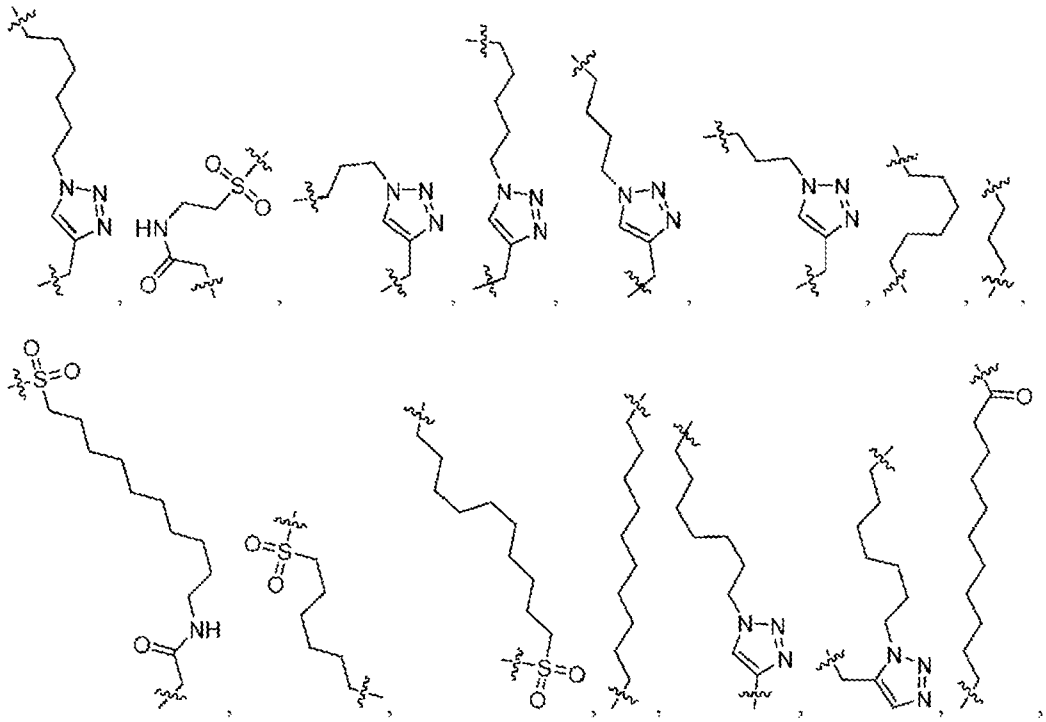


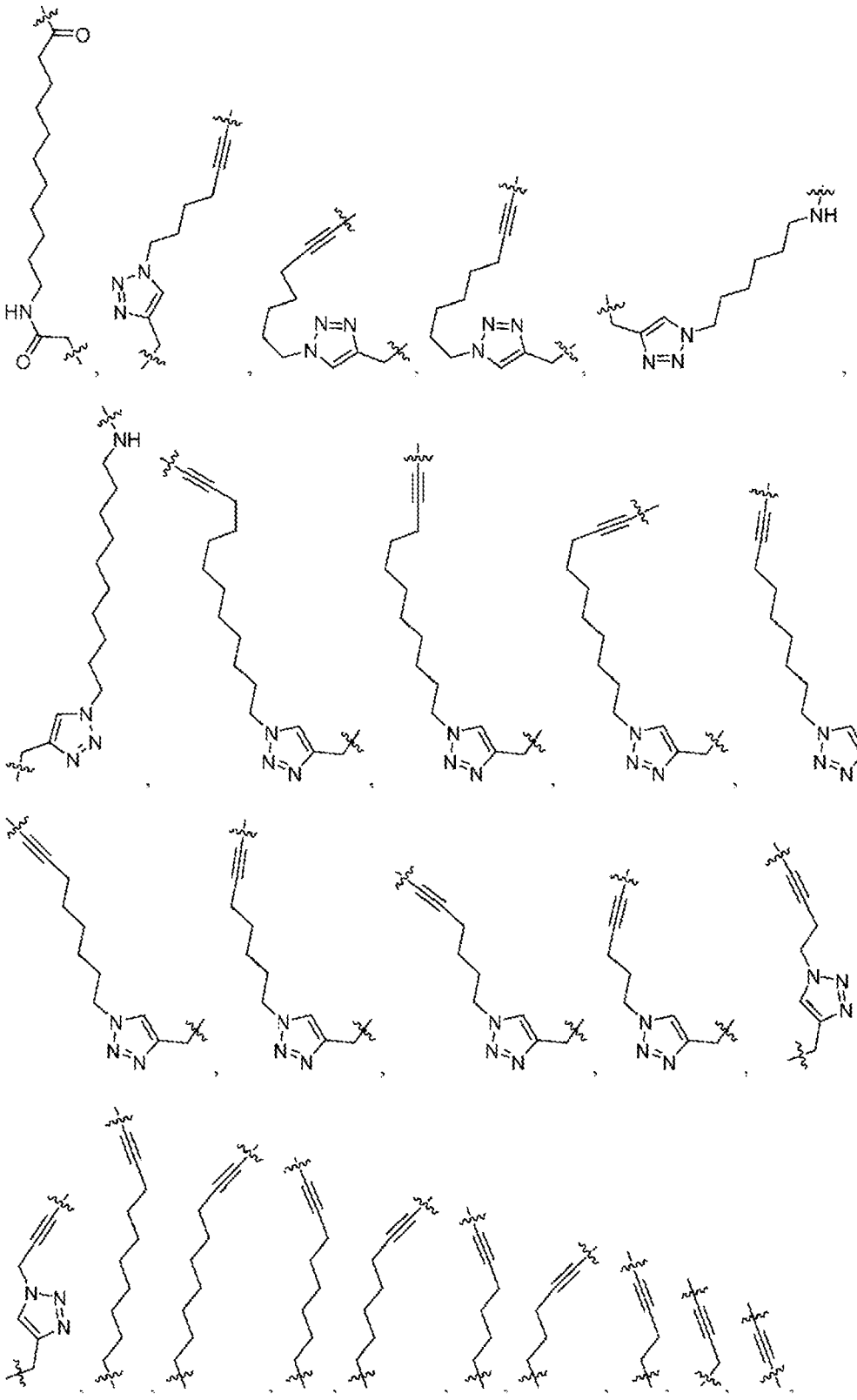


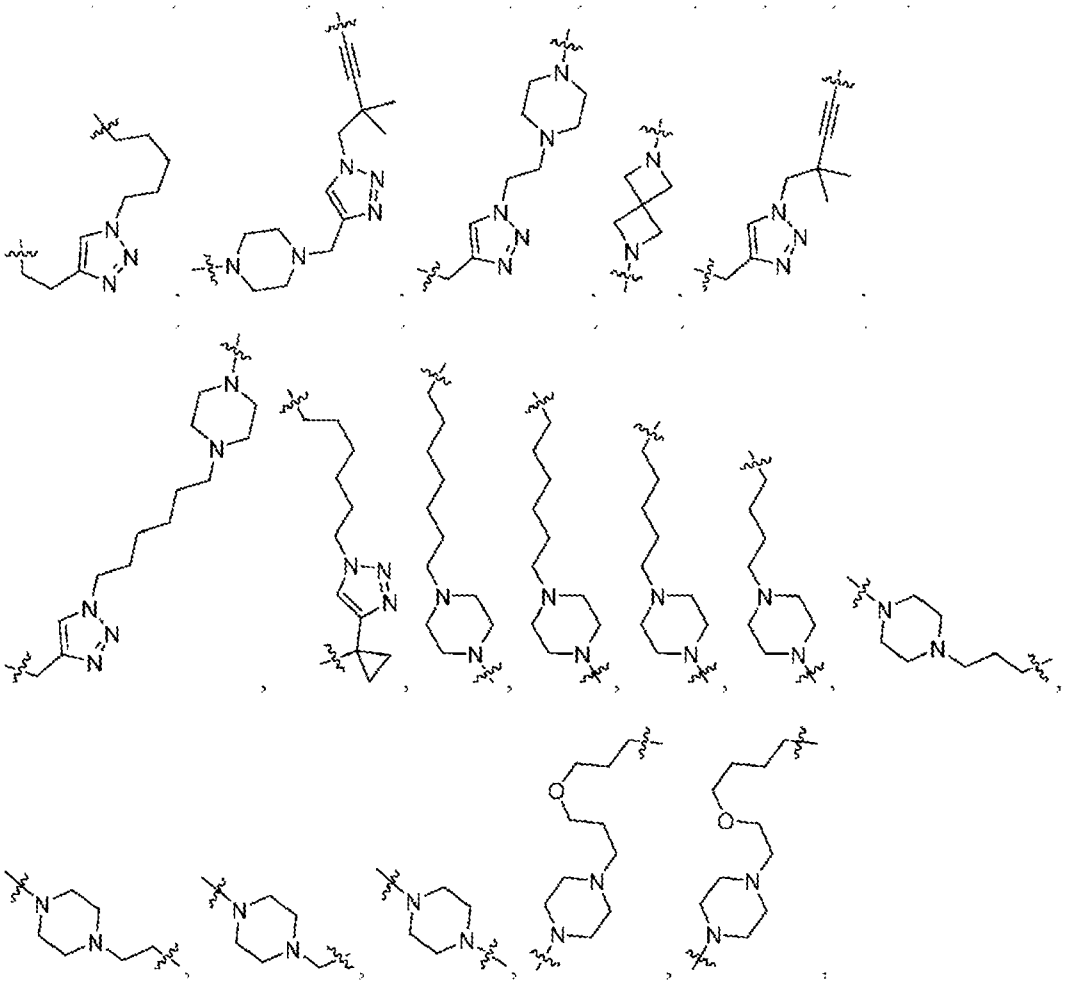


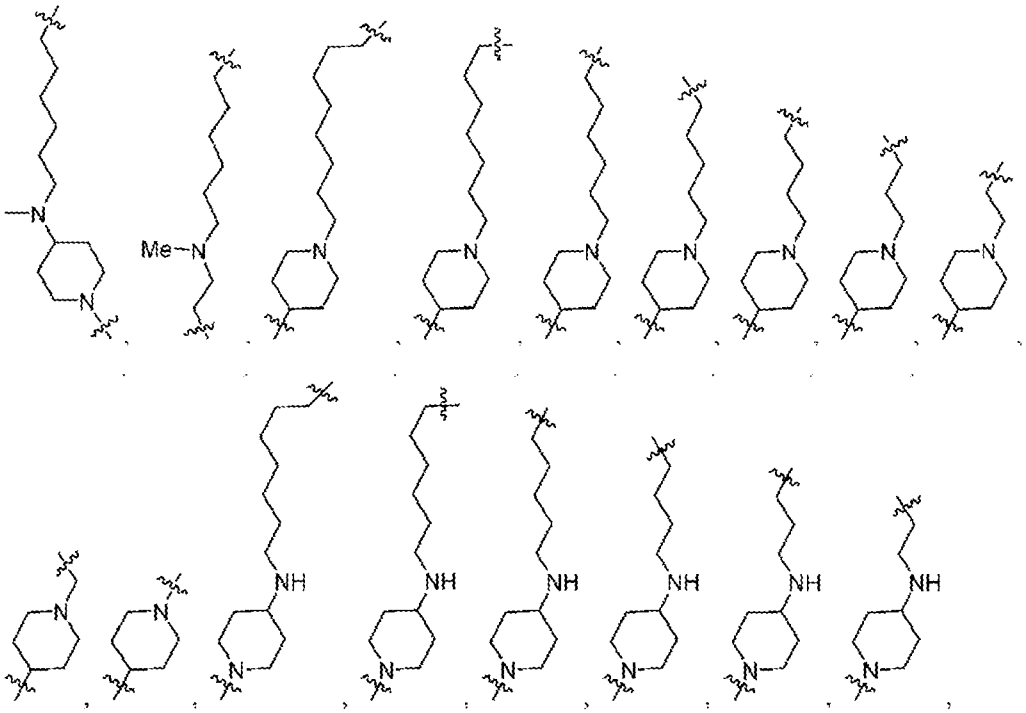
en el que R^{71} es -O-, -NH, Nalquilo, heteroalifático, alifático, o -NMe.

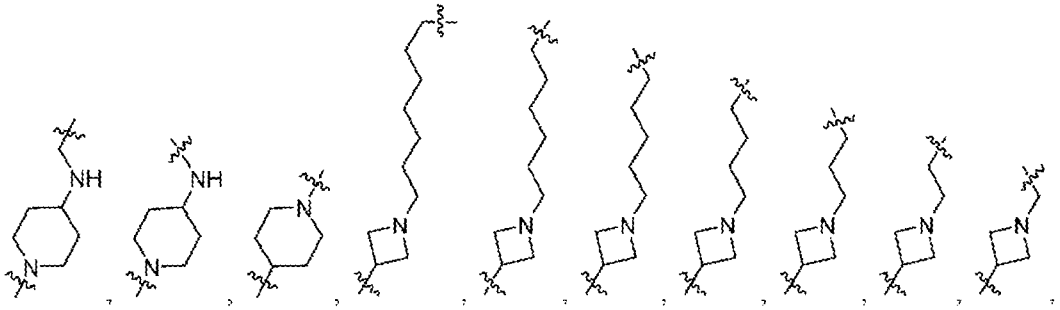
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

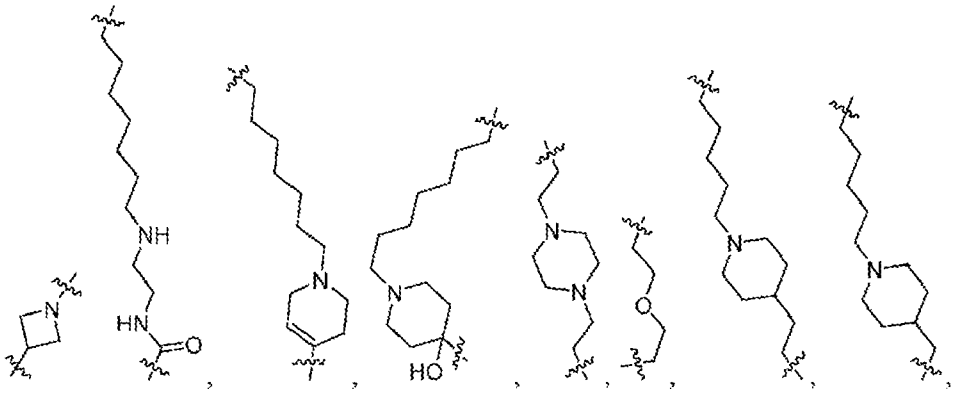


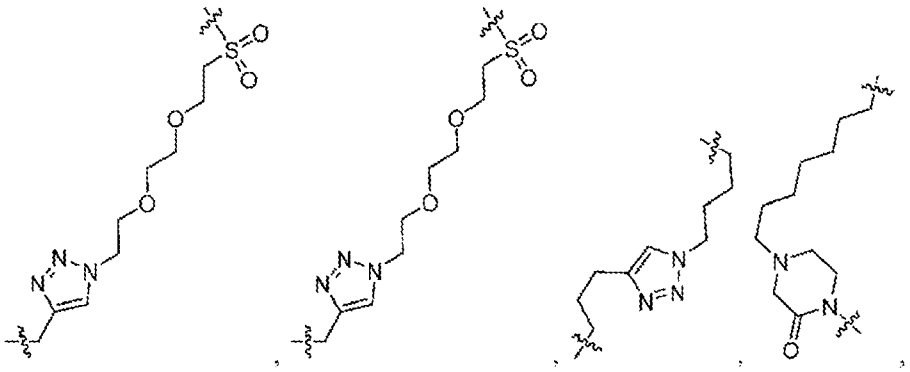






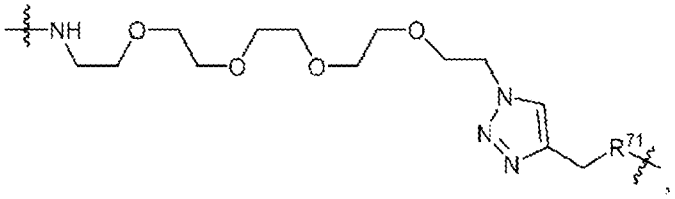


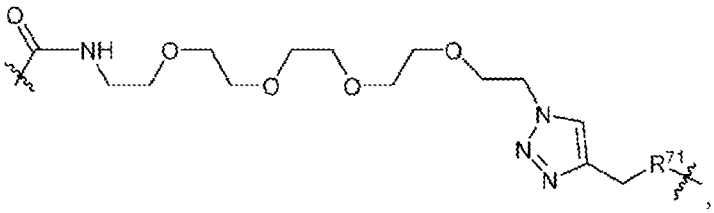


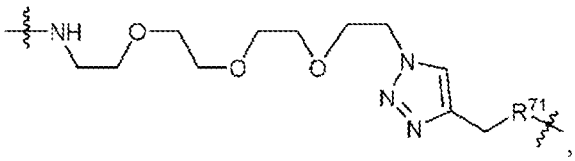


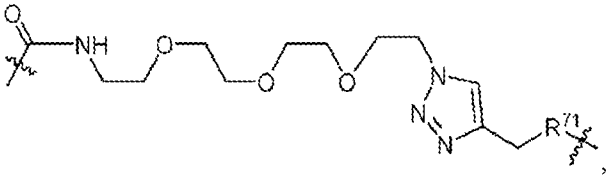


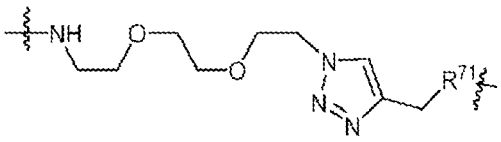
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

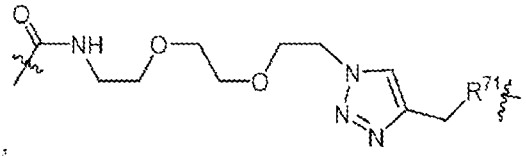


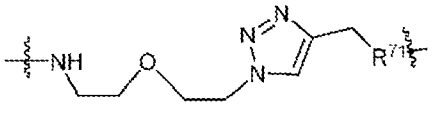


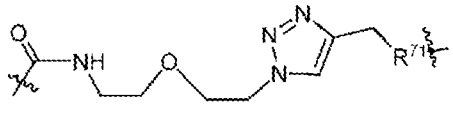






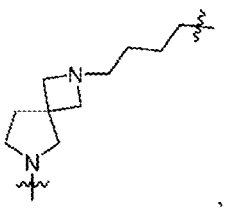


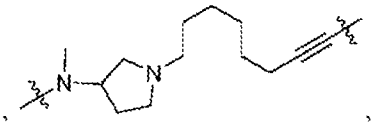


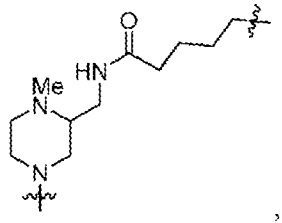


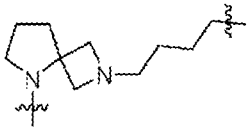
y

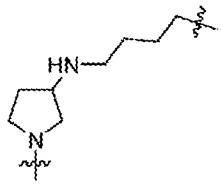
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

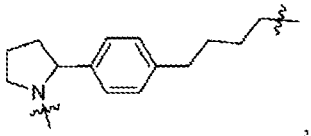


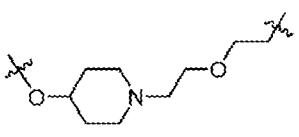


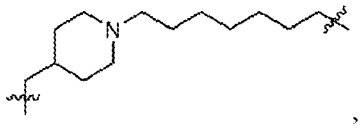


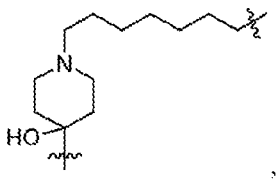


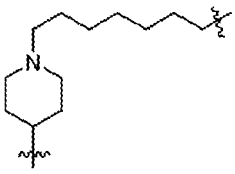
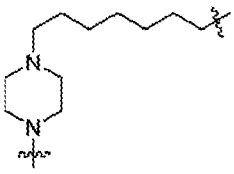
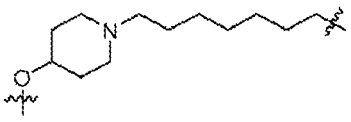




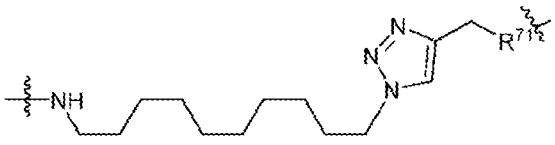
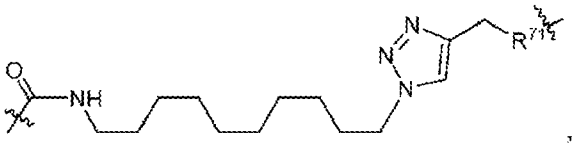
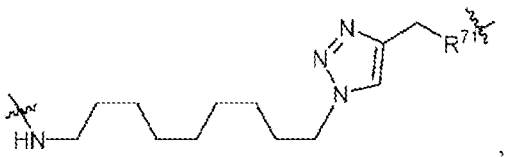
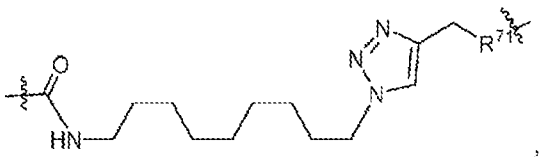
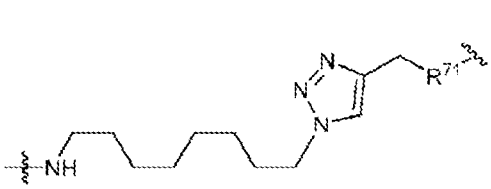
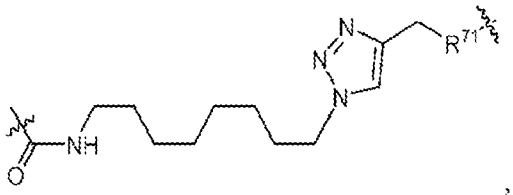
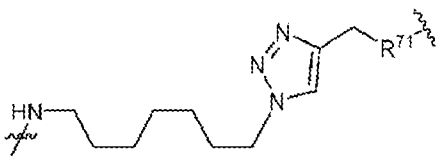
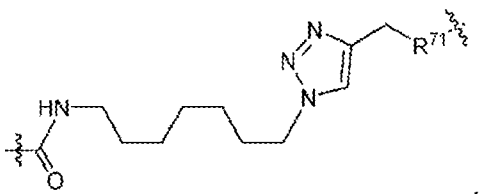
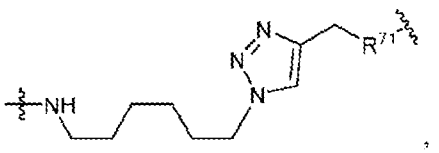
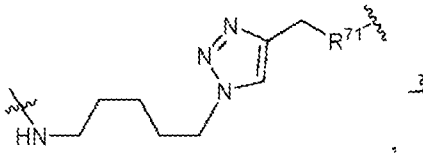
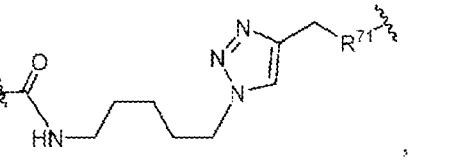
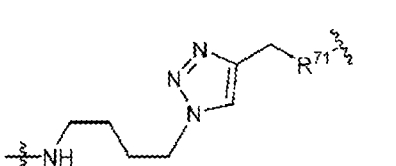
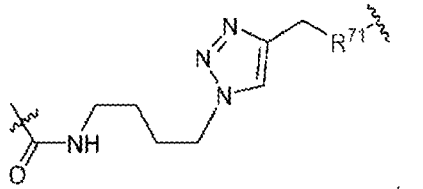






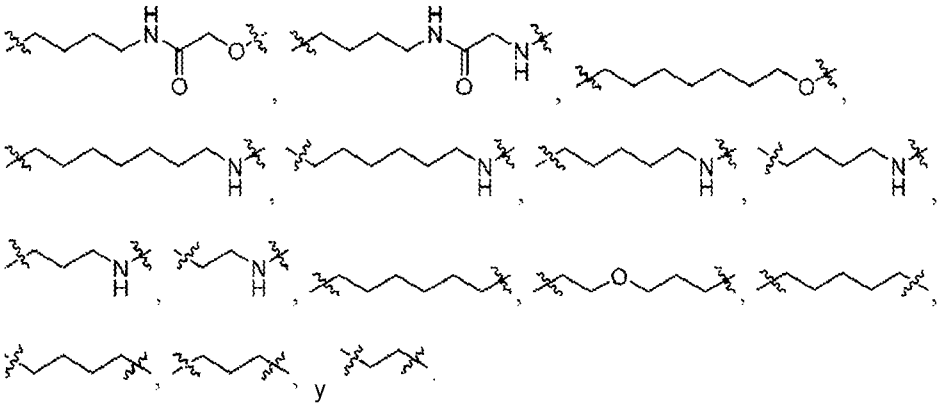




En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

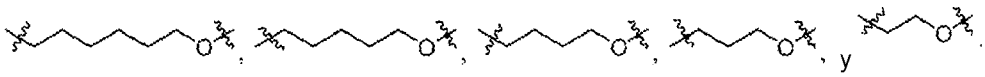














y

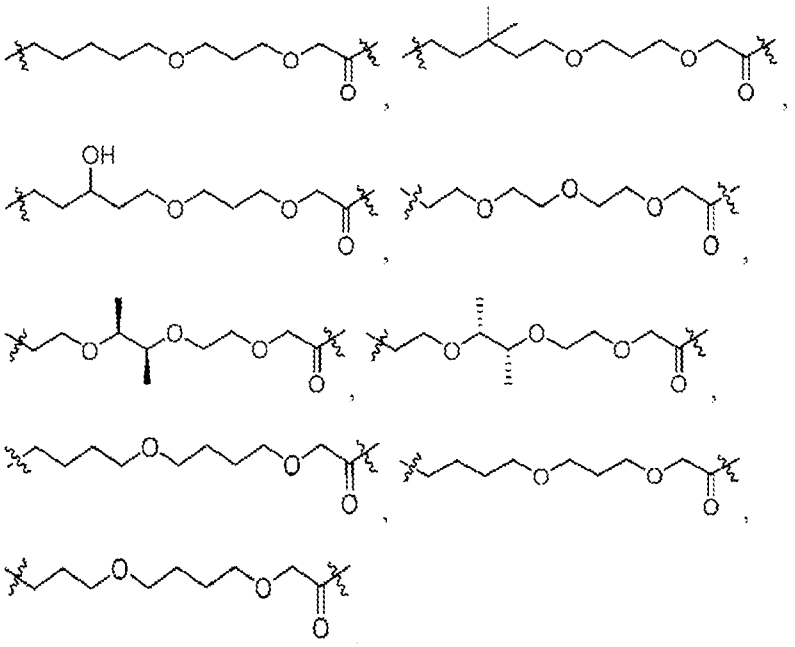
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:



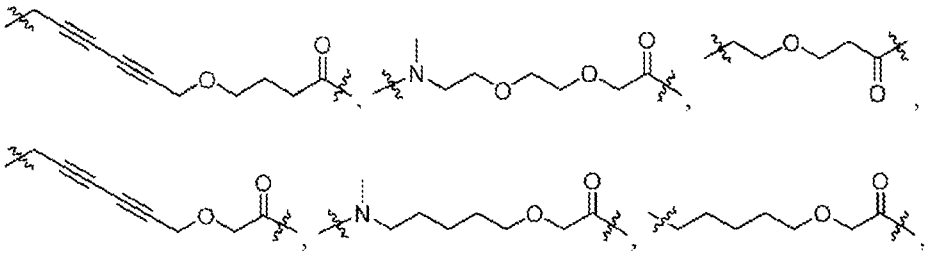
En realizaciones adicionales, el enlazador se selecciona de:

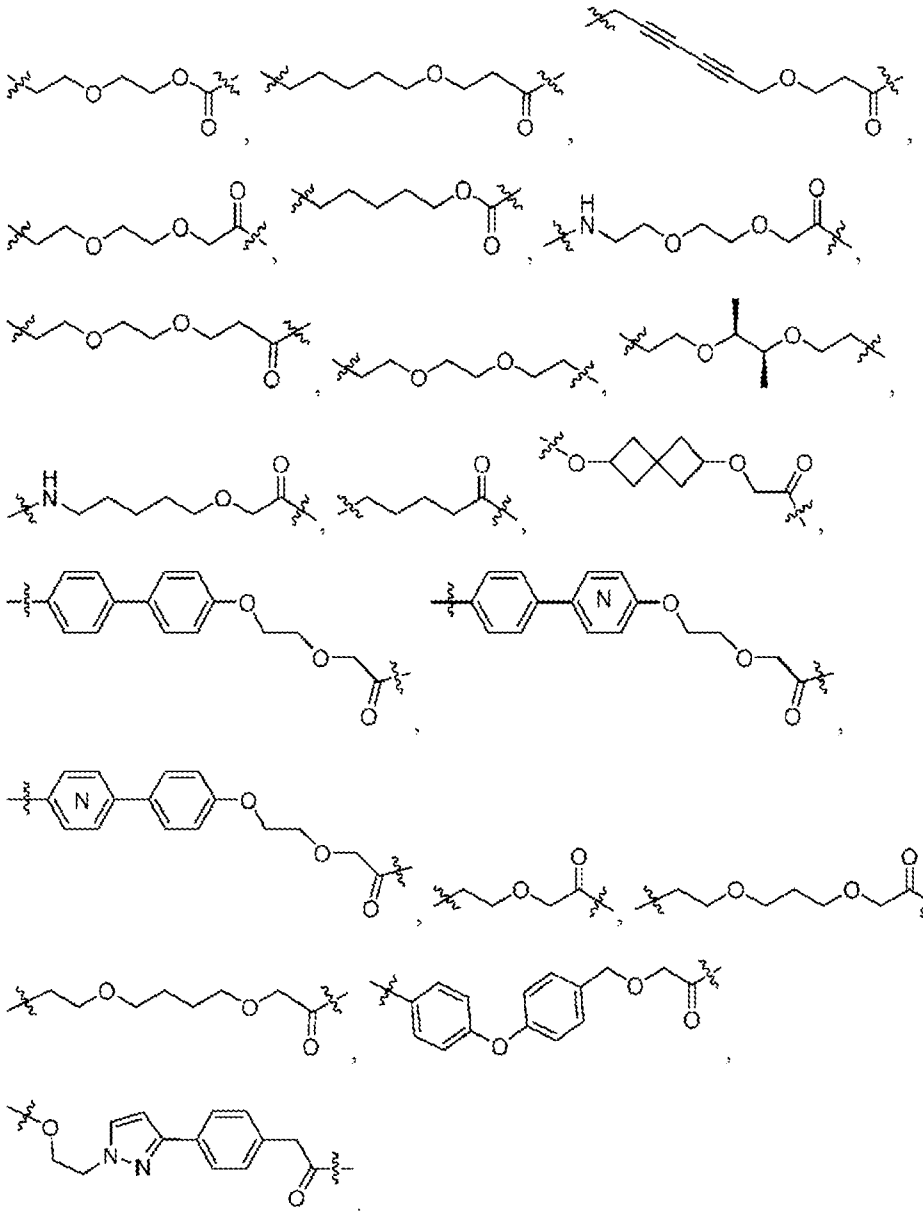


En ciertas realizaciones, el enlazador se selecciona de:

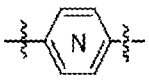


En ciertas realizaciones, el enlazador se selecciona de:

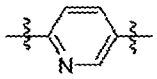




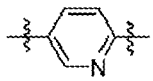
En las estructuras anteriores



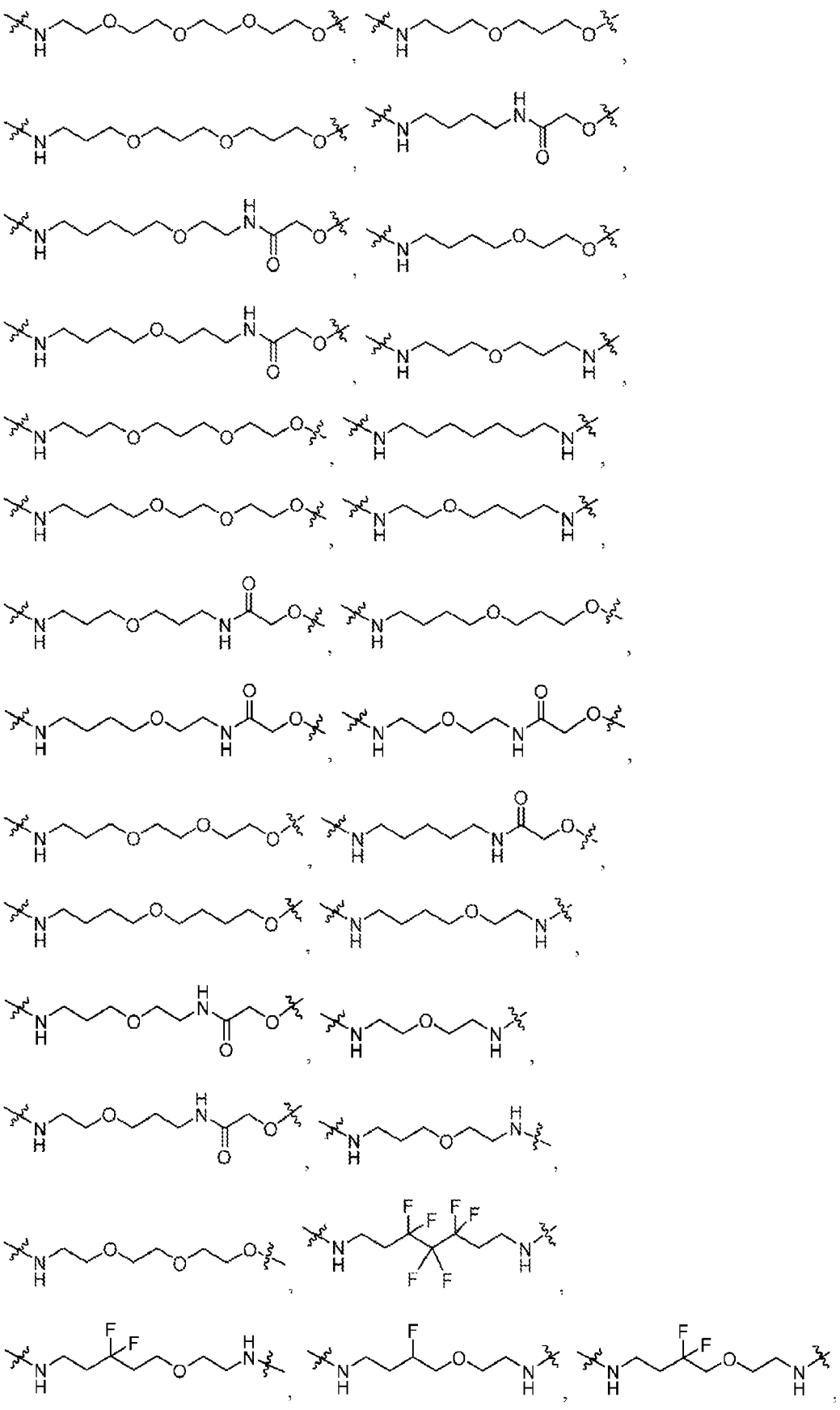
representa

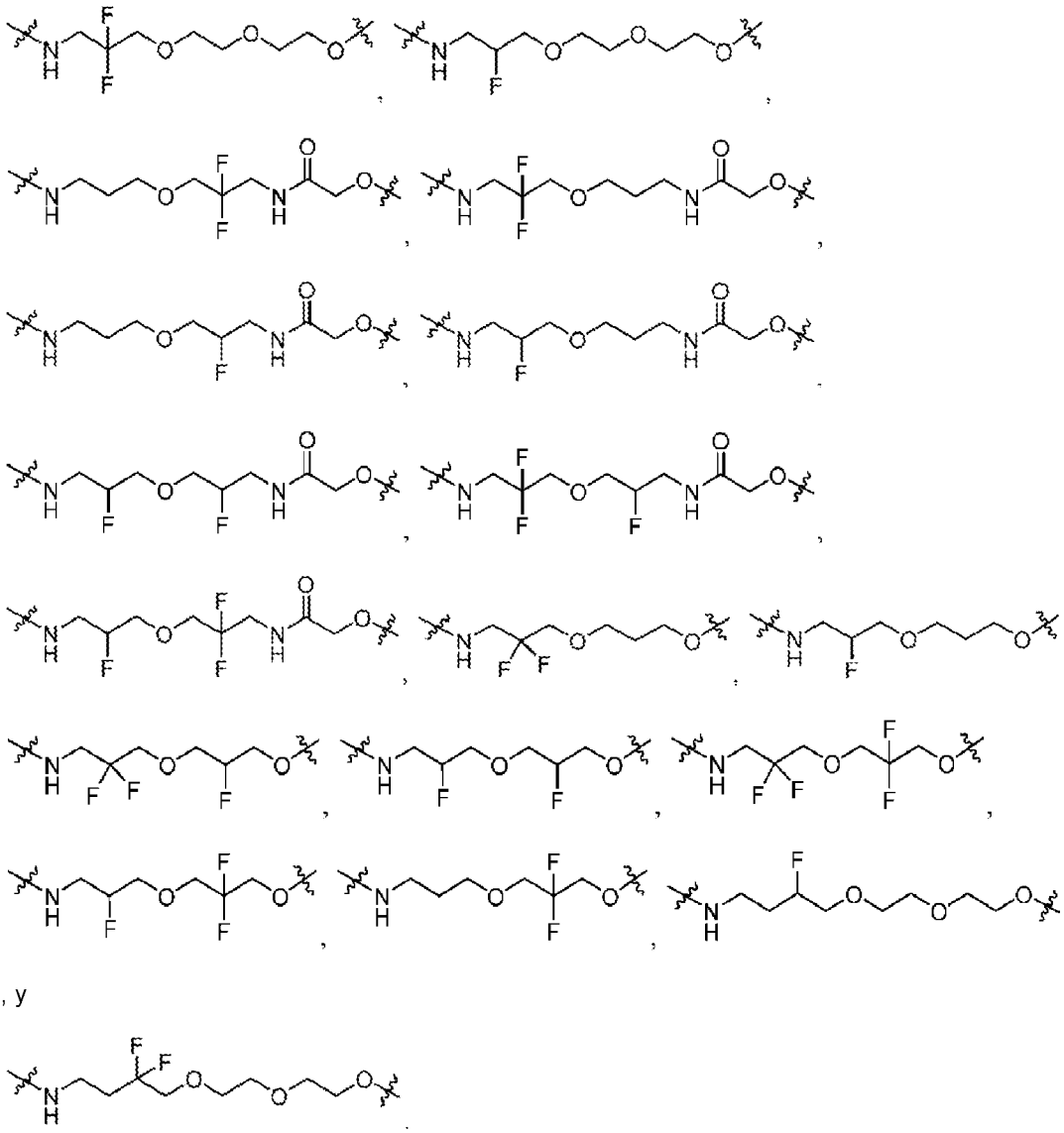


y



En ciertas realizaciones, el enlazador puede ser una cadena lineal de 4-24 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena lineal pueden reemplazarse o sustituirse con oxígeno, nitrógeno, amida, carbono fluorado, etc., tales como los siguientes:



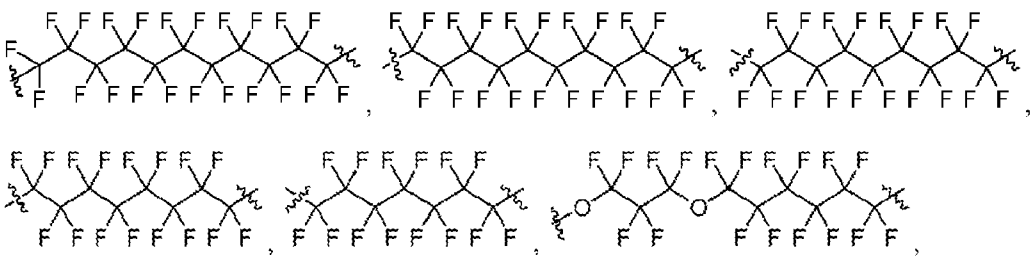


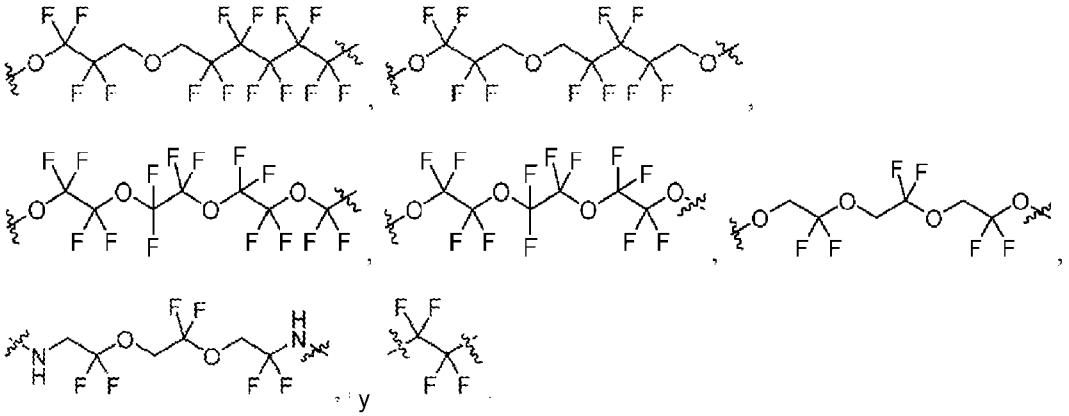
, y

En ciertas realizaciones, el enlazador puede ser una cadena no lineal, y puede ser, o incluir, restos cíclicos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

En ciertas realizaciones, el enlazador puede incluir grupos de unidades de etilenglicol contiguos, parcialmente contiguos o no contiguos, que oscilan en tamaño desde alrededor de 1 hasta alrededor de 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 10 unidades de etilenglicol, alrededor de 2 a alrededor de 6 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 4 unidades de etilenglicol, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 6, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 unidades de etilenglicol.

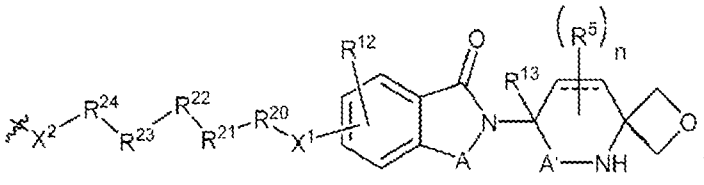
En ciertas realizaciones, el enlazador puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 sustituyentes de flúor. En otra realización, el enlazador está perfluorado. En aún otra realización, el enlazador es un poliéter parcial o totalmente fluorado. Los ejemplos no limitativos de enlaces fluorados incluyen:



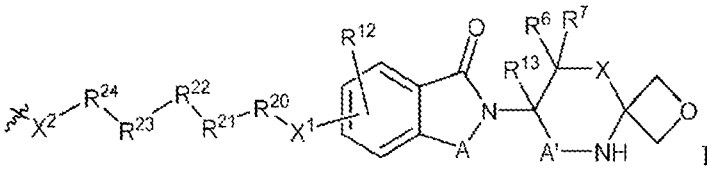


En ciertas realizaciones, en las que el ligando diana se une a más de una proteína (es decir, no es completamente selectivo), la selectividad se puede mejorar variando la longitud del enlazador, en la que el ligando se une a algunos de sus dianas en diferentes bolsillos de unión, por ejemplo bolsillos de unión más profundos o más superficiales que otros. Por lo tanto, la longitud se puede ajustar según se desee.

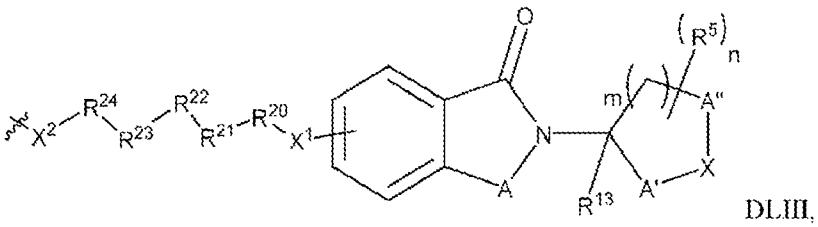
En ciertas realizaciones, la presente solicitud proporciona Degrón-Enlazador (DL) que tiene la siguiente estructura:



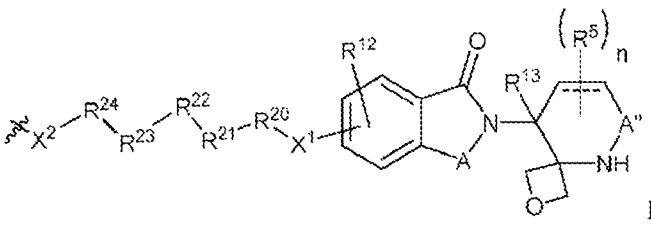
DLI,



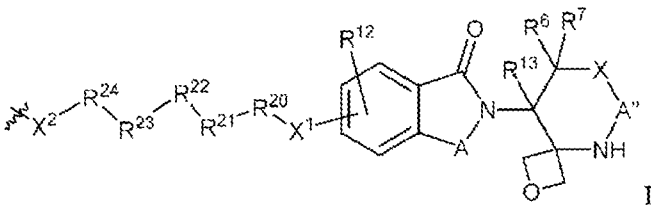
DLII,



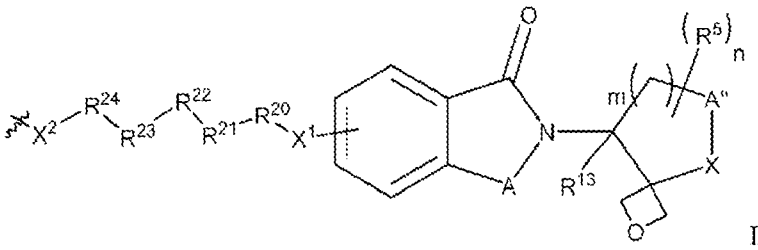
DLIII,

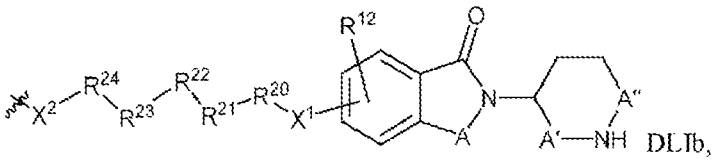


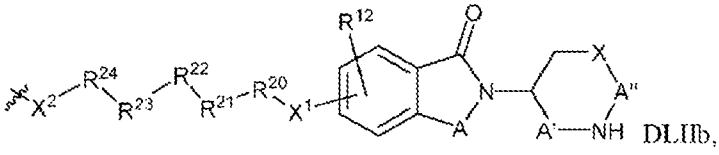
DLIIa,

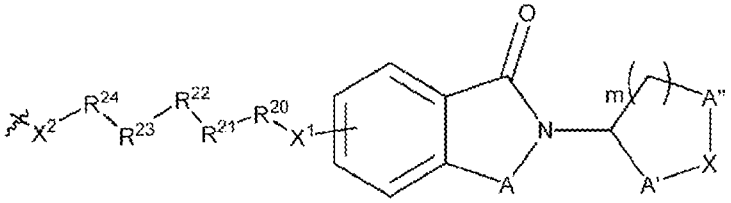


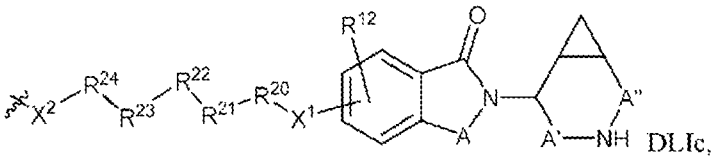
DLIIa,

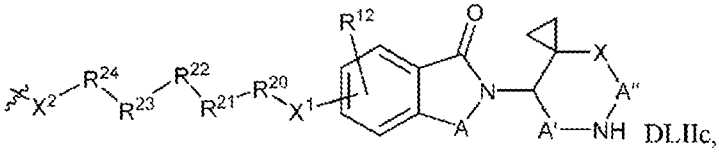

DLIIIa,

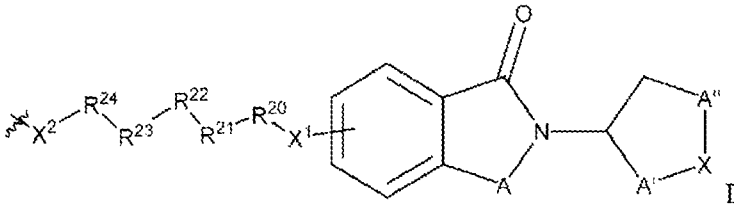

DLIb,

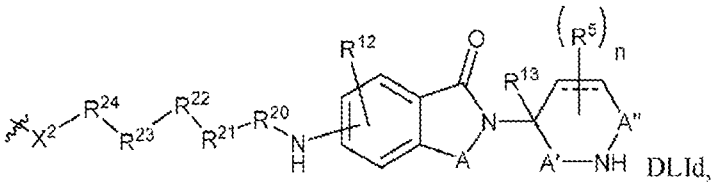

DLIIb,

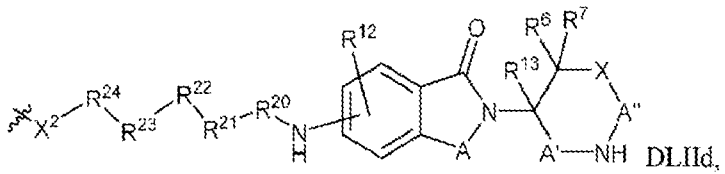

DLIIIb,

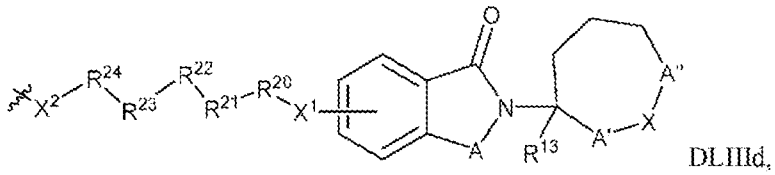

DLIc,

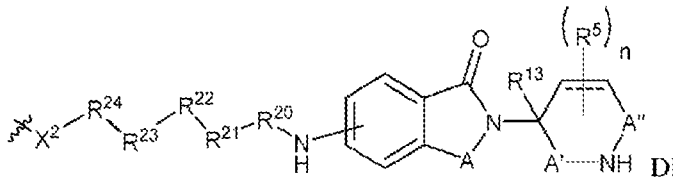

DLIIc,

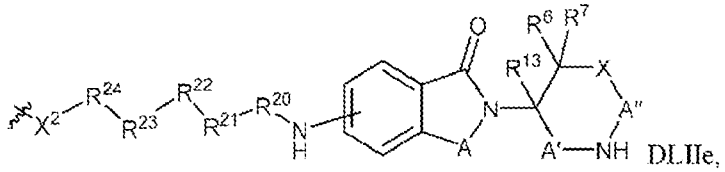

DLIIIc,

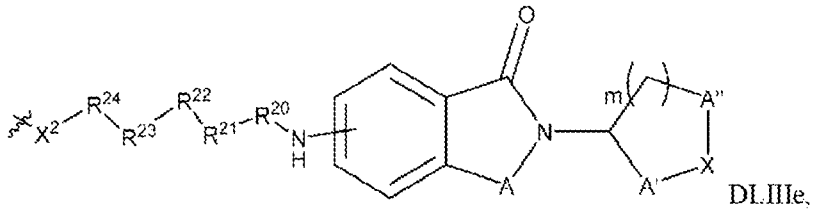

DLId,

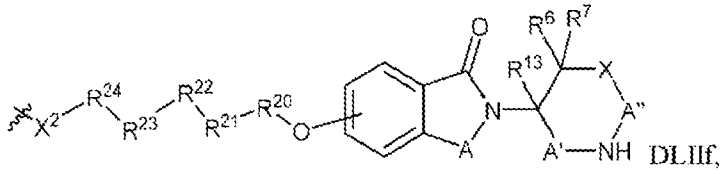

DLIId,

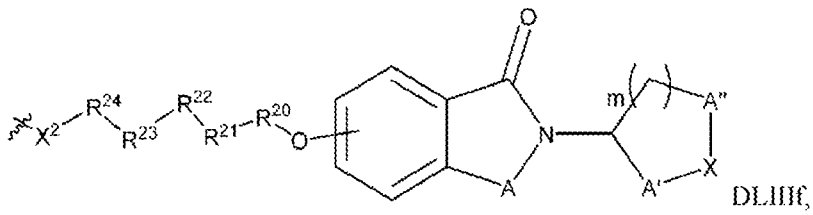

DLIIId,

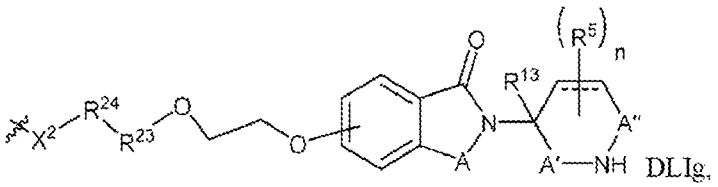

DLIIe,


DLIIIe,

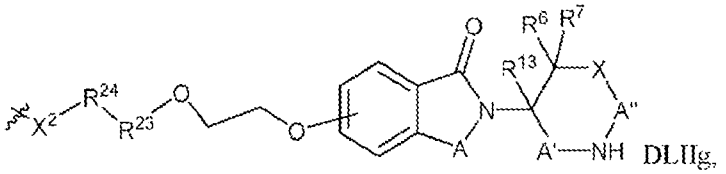

DLIIf,


DLIIIf,

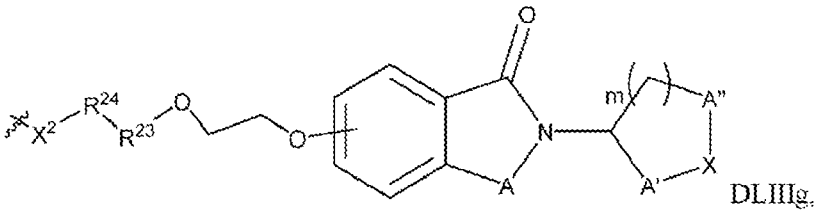

DLIIIf,



DLIg,

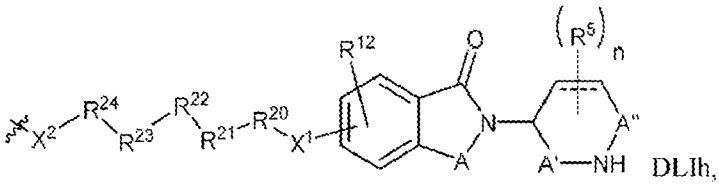


DLIIg,

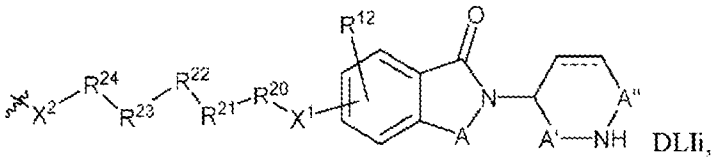


DLIIIg,

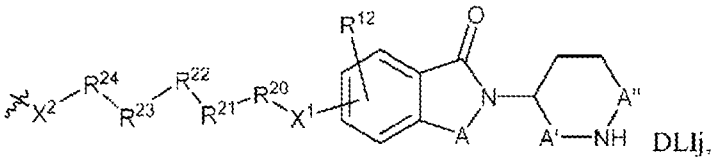
En una realización alternativa, la presente solicitud proporciona Degrón-Enlazador (DL) que tiene la siguiente estructura:



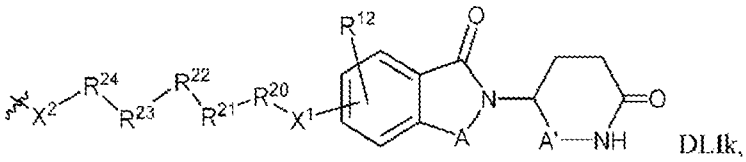
DLIh,



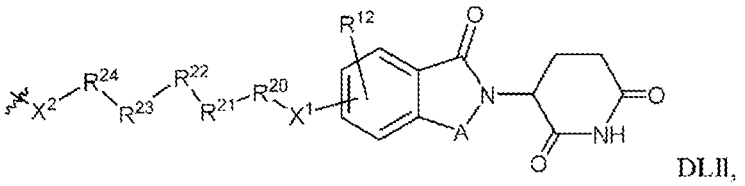
DLIi,



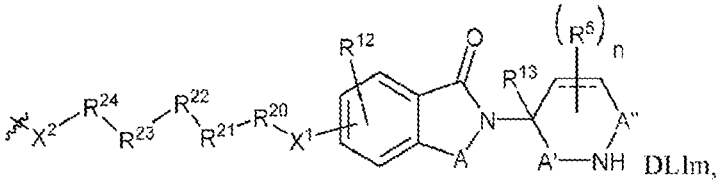
DLIj,



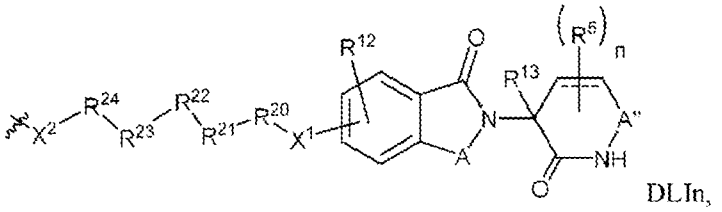
DLIk,



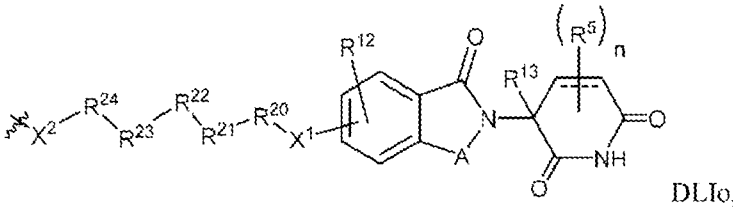
DLIl,



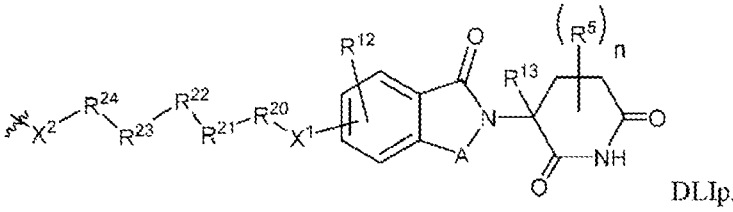
DLIm,



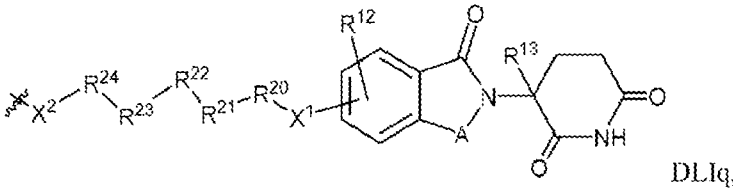
DLIn,



DLIo,



DLIp,



DLIq,

en las que cada una de las variables es como se describe anteriormente en la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, y Fórmula LI; y

un ligando de direccionamiento está enlazado covalentemente al DL a través de



próximo a X2.

Proteínas diana

La degradación de proteínas celulares es necesaria para la homeostasis celular y el funcionamiento normal de las células, tal como la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Cuando este sistema se vuelve disfuncional o no identifica ni corrige el comportamiento anormal de las proteínas *in vivo,* puede surgir un estado patológico en un hospedante, tal como un ser humano. Una amplia gama de proteínas pueden causar, modular o amplificar enfermedades in vivo, como bien saben los expertos en la técnica, lo que está publicado en la bibliografía y en las solicitudes de patentes, así como lo que se presenta en presentaciones científicas.

Por lo tanto, en una realización, un degonímero seleccionado de la presente invención se puede administrar*in vivo* en una cantidad eficaz a un hospedante que lo necesite, para degradar una proteína seleccionada que media en un trastorno a tratar. La proteína diana seleccionada puede modular un trastorno en un ser humano a través de un mecanismo de acción tal como la modificación de una ruta biológica, la señalización patogénica, o la modulación de una cascada de señales o la entrada celular. En una realización, la proteína diana es una proteína que no se puede modificar por fármacos en el sentido clásico, ya que no tiene un bolsillo de unión o un sitio activo que se

pueda inhibir o unir de otro modo, y no se puede controlar fácilmente de manera alostérica. En otra realización, la proteína diana es una proteína que se puede modificar farmacológicamente en el sentido clásico, pero que, para fines terapéuticos, se prefiere la degradación de la proteína a la inhibición.

La proteína diana se recluta con un ligando de direccionamiento para la proteína diana. Normalmente, el degrón se une a la proteína diana de forma no covalente. En una realización alternativa, la proteína diana está unida covalentemente al degrón de una manera que puede ser irreversible o reversible.

En una realización, la proteína diana seleccionada se expresa a partir de un gen que ha sufrido un evento de amplificación, translocación, deleción, o inversión, que causa o es causado por un trastorno médico. En ciertos aspectos, la proteína diana seleccionada se ha sido modificado postraduccionalmente mediante una, o una combinación, de fosforilación, acetilación, acilación, incluyendo propionilación y crotilación, glicosilación ligada a N, amidación, hidroxilación, metilación y polimetilación, glicosilación ligada a O, pirogultamoilación, miristoilación, farnesilación, geranilgeranilación, ubiquitinación, sumoilación, o sulfatación, que causa o es causada por un trastorno médico.

Como se contempla aquí, la presente invención incluye un degronímero con un ligando de direccionamiento que se une a una proteína diana de interés. La proteína diana es cualquier secuencia de aminoácidos a la que se puede unir un degronímero cuya degradación provoca un efecto terapéutico beneficioso in vivo. En una realización, la proteína diana es un péptido no endógeno tal como el de un patógeno o una toxina. En otra realización, la proteína diana puede ser una proteína endógena que media un trastorno. La proteína endógena puede ser la forma normal de la proteína o una forma aberrante. Por ejemplo, la proteína diana puede ser una proteína mutante que se encuentra en células cancerosas, o una proteína, por ejemplo, en la que una ganancia o pérdida de función parcial o total está codificada por polimorfismos de nucleótidos. En algunas realizaciones, el degronímero se dirige contra la forma aberrante de la proteína y no contra la forma normal de la proteína. En otra realización, la proteína diana puede mediar un trastorno inflamatorio o un trastorno inmune, incluyendo un trastorno autoinmune.

En una realización, la proteína diana es una proteína no endógena de un virus; como ejemplos no limitativos, VIH, VHB, VHC, VSR, VPH, CMV, flavivirus, pestivirus, coronavirus, noroviridae, etc. En una realización, la proteína diana es una proteína no endógena de una bacteria, que puede ser, por ejemplo, una bacteria grampositiva, una bacteria gramnegativa, u otra, y puede ser una forma de bacteria multirresistente. En una realización, la proteína diana es una proteína no endógena de un hongo. En una realización, la proteína diana es una proteína no endógena de un prión. En una realización, la proteína diana es una proteína derivada de un patógeno eucariota, por ejemplo un protisto, helminto, etc.

En un aspecto, la proteína diana media la estructura y función de la cromatina. La proteína diana puede mediar una acción epigenética, tal como la metilación del ADN o la modificación covalente de las histonas. Un ejemplo es la histona desacetilasa (HDAC 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11). Alternativamente, la proteína diana puede ser un bromodominio, que son lectores de acetilación de lisina (por ejemplo, BRD1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y T. La FIG. 9 es un dendograma de las proteínas de la familia de bromodominios, que, por ejemplo, pueden actuar como proteínas diana según la presente invención.

Otros ejemplos no limitativos de proteínas diana son una proteína estructural, receptor, enzima, proteína de superficie celular, una proteína implicada en la señalización apoptótica, aromatasa, helicasa, mediador de un proceso metabólico (anabolismo o catabolismo), antioxidante, proteasa, cinasa, oxidorreductasa, transferasa, hidrolasa, liasa, isomerasa, ligasa, regulador enzimático, transductor de señales, molécula estructural, actividad de unión (proteína, hidrato de carbono lipídico), proteína de movilidad celular, proteína de fusión de membrana, mediador de comunicación celular, regulador de procesos biológicos, proteína conductual, proteína de adhesión celular, proteína implicada en la muerte celular, proteína implicada en el transporte (incluyendo actividad transportadora de proteínas, transporte nuclear, transportador de iones, transportador de canales, actividad portadora, permeasa, secretasa o mediador de secreción, transportador de electrones, regulador de chaperonas, unión de ácidos nucleicos, regulador de la transcripción, regulador de la organización y biogénesis extracelular, y regulador de la traducción).

En una realización, la proteína diana es un modulador de una cascada de señalización relacionada con un estado patológico conocido. En otra realización, la proteína diana media un trastorno mediante un mecanismo diferente al de la modulación de una cascada de señalización. Cualquier proteína en un sistema eucariota o un sistema microbiano, incluyendo un virus, bacteria u hongo, como se describe de otro modo aquí, son dianas para la degradación proteasomal usando la presente invención. La proteína diana puede ser una proteína eucariota, y, en algunas realizaciones, una proteína humana.

En una realización, la proteína diana es RXR, DHFR, Hsp90, una cinasa, HDM2, MDM2, proteína que contiene bromodominio BET, HDAC, IDH1, Mcl-1, lisina metiltransferasa humana, un receptor de hormona nuclear, receptor de hidrocarburos arílicos (AHR), RAS, RAF, FLT, SMARC, KSR, NF2L, CTNB, CBLB, BCL.

En una realización, una proteína que contiene bromodominio tiene actividad de histona acetil transferasa.

En una realización, la proteína que contiene bromodominio es BRD2, BRD3, BRD4, BRDT o ASH1L.

En una realización, la proteína que contiene bromodominio es una proteína no BET.

En una realización, la proteína no BET es BRD7 o BRD9.

En una realización, la FLT no es FLT 3. En una realización, la RAS no es RASK. En una realización, la RAF no es RAF1. En una realización, la SMARC no es SMARC2. En una realización, la KSR no es KSR1. En una realización, la NF2L no es NF2L2. En una realización, la CT`NB no es CTNB1. En una realización, la BCL no es BCL6.

En una realización, la proteína diana se selecciona de: EGFR, FLT3, RAF1, SMRCA2, KSR1, NF2L2, CTNB1, CBLB, BCL6, y RASK.

En otra realización, la proteína diana no se selecciona de: EGFR, FLT3, RAF1, SMRCA2, KSR1, NF2L2, CTNB1, CBLB, BCL6, y RASK.

En una realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de EGFR, un ligando de FLT3, un ligando de RAF1, un ligando de SMRCA2, un ligando de KSR1, un ligando de NF2L2, un ligando de CTNB1, un ligando de CBLB, un ligando de BCL6, o un ligando de RASK.

En una realización, el ligando de direccionamiento no es un ligando de EGFR, un ligando de FLT3, un ligando de RAF 1, un ligando de SMRCA2, un ligando de KSR1, un ligando de NF2L2, un ligando de CTNB1, un ligando de CBLB, un ligando de BCL6, o un ligando de RASK.

La presente invención se puede usar para tratar una amplia gama de enfermedades y/o afecciones, incluyendo cualquier enfermedad y/o afección en la que una proteína esté desregulada y en las que un paciente se beneficiaría de la degradación de proteínas.

Por ejemplo, se puede seleccionar una proteína diana que sea una diana conocida para un agente terapéutico humano, y el agente terapéutico se puede usar como ligando de direccionamiento cuando se incorpora al degronímero según la presente invención. Estas incluyen proteínas que se pueden usar para restaurar la función en una enfermedad poligénica, incluyendo por ejemplo B7.1 y B 7, TINFR1m, TNFR2, NADPH oxidasa, BclIBax y otras parejas en la ruta de apoptosis, receptor C5a, HMG-CoA reductasa, fosfodiesterasa PDE tipo V, fosfodiesterasa PDE IV tipo 4, PDE I, PDEII, PDEIII, inhibidor de la escualeno ciclasa, CXCR1, CXCR2, óxido nítrico (NO) sintasa, ciclooxigenasa 1, ciclooxigenasa 2, receptores de 5HT, receptores de dopamina, proteínas G, por ejemplo Gq, receptores de histamina, 5-lipoxigenasa, serina proteasa triptasa, timidilato sintasa, purina nucleósido fosforilasa, GAPDH tripanosomal, glucógeno fosforilasa, anhidrasa carbónica, receptores de quimiocinas, JAW STAT, RXR y similares, proteasa del VIH 1, integrasa del VIH 1, gripe, neuraminidasa, transcriptasa inversa de la hepatitis B, canal de sodio, resistencia a múltiples fármacos (MDR), proteína P-glicoproteína (y MRP), tirosina cinasas, CD23, CD124, tirosina cinasa p56 lck, CD4, CD5, receptor de IL-2, receptor de IL-1, TNF-alfaR, ICAM1, canales de Cat+, VCAM, integrina VLA-4, selectinas, CD40/CD40L, neuroquininas y receptores, inosina monofosfato deshidrogenasa, p38 MAP cinasa, ruta Ras/Raf/MER/ERK, enzima convertidora de interleucina-1, caspasa, VHC, proteasa NS3, ARN helicasa NS3 del VHC, glicinamida ribonucleótido formil transferasa, proteasa 3C del rinovirus, proteasa del virus del herpes simple 1 (HSV-I), proteasa del citomegalovirus (CMV), poli(ADPribosa) polimerasa, cinasas dependientes de ciclina, factor de crecimiento endotelial vascular, receptor de oxitocina, inhibidor de la proteína de transferencia microsomal, inhibidor del transporte de ácidos biliares, inhibidores de la 5 alfa reductasa, angiotensina 11, receptor de glicina, receptor de recaptación de noradrenalina, receptores de endotelina, receptor de neuropéptido Y, receptores de estrógeno, receptores de andrógeno, receptores de adenosina, adenosina cinasa y AMP desaminasa, receptores purinérgicos (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), farnesiltransferasas, geranilgeranil transferasa, receptor TrkA a para NGF, beta-amiloide, tirosina cinasa Flk-IIKDR, receptor de vitronectina, receptor de integrina, Her-2/neu, inhibición de la telomerasa, fosfolipasa A2 citosólica, y tirosina cinasa del receptor del EGF. Otras dianas proteicas incluyen, por ejemplo, la ecdisona 20-monooxigenasa, el canal iónico del canal de cloruro regulado por GABA, la acetilcolinesterasa, la proteína del canal de sodio sensible al voltaje, el canal de liberación de calcio, y los canales de cloruro. Otras proteínas diana incluyen la acetil-CoA carboxilasa, la adenilosuccinato sintetasa, la protoporfirinógeno oxidasa, y la enolpiruvilshikimato-fosfato sintasa.

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una cinasa a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, una tirosina cinasa (por ejemplo, AATK, ABL, ABL2, ALK, AXL, BLK, BMX, BTK, CSF1R, CSK, DDR1, DDR2, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB6, ERBB2, ERBB3, ERBB4, FER, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FRK, FYN, GSG2, HCK, IGF1R, ILK, INSR, INSRR, IRAK4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KSR1, LCK, LMTK2, LMTK3, LTK, LYN, MATK, MERTK, MET, MLTK, MST1R, MUSK, NPR1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PDGFRB, PLK4, PTK2, PTK2B, PTK6, PTK7, RET, ROR1,

ROR2, ROS1, RYK, SGK493, SRC, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TEK, TEX14, TIE1, TNK1, TNK2, TNNI3K, TXK, TYK2, TYRO3, YES1, o ZAP70).

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una cinasa a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, una serina/treonina cinasa (por ejemplo, caseína cinasa 2, proteína cinasa A, proteína cinasa B, proteína cinasa C, Raf cinasas, CaM cinasas, AKT1, AKT2, AKT3, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, Aurora A, Aurora B, Aurora C, CHK1, CHK2, CLK1, CLK2, CLK3, DAPK1, DAPK2, DAPK3, DMPK, ERK1, ERK2, ERK5, GCK, GSK3, HIPK, KHS1, LKB1, LOK, MAPKAPK2, MAPKAPK, MNK1, MSSK1, MST1, MST2, MST4, NDR, NEK2, NEK3, NEK6, NEK7, NEK9, NEK11, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PIM1, PIM2, PLK1, RIP2, RIPS, RSK1, RSK2, SGK2, SGK3, SIK1, STK33, TAO1, TAO2, TGF-beta, TLK2, TSSK1, TSSK2, ULK1, o ULK2).

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una cinasa a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, una cinasa dependiente de ciclina, por ejemplo CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, o CDK13.

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una cinasa a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, una cinasa repetida rica en leucina (por ejemplo, LRRK2).

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una cinasa a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, una cinasa lipídica (por ejemplo, PIK3CA, PIK3CB) o una cinasa de esfingosina (por ejemplo, S1P).

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una proteína que contiene bromodominio BET a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, ASH1L, ATAD2, BAZ1A, BAZ1B, BAZ2A, BAZ2B, BRD1, BRD2, BRD3, BRD4, BRD5, BRD6, BRD7, BRD8, BRD9, BRD10, BRDT, BRPF1, BRPF3, BRWD3, CECR2, CREBBP, EP300, FALZ, GCN5L2, KIAA1240, LOC93349, MLL, PB1, PCAF, PHIP, PRKCBP1, SMARCA2, SMARCA4, SP100, SP110, SP140, TAF1, TAF1L, TIF1a, TRIM28, TRIM33, TRIM66, WDR9, ZMYND11, y MLL4. En ciertas realizaciones, una proteína que contiene bromodominio BET es BRD4.

En ciertas realizaciones, la proteína diana deriva de una proteína nuclear a la que el ligando de direccionamiento es capaz de unirse o se une, incluyendo, pero sin limitarse a, BRD2, BRD3, BRD4, proteína con homeodominio Antennapedia, BRCA1, BRCA2, proteínas de unión mejorada a CCAAT, histonas, proteínas del grupo Polycomb, proteínas del grupo de alta movilidad, proteínas de unión a telómeros, FANCA, FANCD2, FANCE, FANCF, factores nucleares de hepatocitos, Mad2, NF-kappa B, coactivadores del receptor nuclear, proteína de unión a CREB, p55, p107, p130, proteínas Rb, p53, c-fos, c-jun, c-mdm2, c-myc, y c-rel.

En una realización, la proteína diana es una proteína, o un precursor, variante (por ejemplo, una variante de ayuste), mutante (por ejemplo, sustitución, deleción, duplicación, inserción, inserción/deleción, extensión, etc.), homólogo, quimérico, polimorfo, isoforma, modificación (por ejemplo, modificada postraduccionalmente a través de glicosilación, fosforilación, proteólisis, etc.), o recombinante de la misma.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es un miembro de la familia de receptores X de retinoides (RXR), y el trastorno tratado es un trastorno neuropsiquiátrico o neurodegenerativo. En ciertas realizaciones, la proteína diana es un miembro de la familia de receptores X de retinoides (RXR), y el trastorno tratado es esquizofrenia.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es la dihidrofolato reductasa (DHFR), y el trastorno tratado es cáncer. En ciertas realizaciones, la proteína diana es la dihidrofolato reductasa (DHFR), y el trastorno tratado es microbiano.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es dihidrofolato reductasa de bacillus anthracis (BaDHFR), y el trastorno tratado es el ántrax.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es la proteína de choque térmico 90 (HSP90), y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es una cinasa o fosfatasa, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es HDM2 y/o MDM2, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es una proteína que contiene bromodominio BET, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es una lisina metiltransferasa, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana pertenece a la familia RAF, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana pertenece a la familia FKBP, y el trastorno tratado es un trastorno autoinmune. En ciertas realizaciones, la proteína diana pertenece a la familia FKBP, y el trastorno tratado es rechazo de órganos. En ciertas realizaciones, la proteína diana pertenece a la familia FKBP, y el compuesto se administra de forma profiláctica para prevenir la insuficiencia orgánica.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es un receptor de andrógeno, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es un receptor de estrógeno, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es una proteína viral, y el trastorno tratado es una infección viral. En ciertas realizaciones, la proteína diana es una proteína viral, y el trastorno tratado es VIH, VPH, o VHC.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es un factor de transcripción AP-1 o AP-2, y el trastorno tratado es cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es una proteasa del VIH, y el trastorno tratado es una infección por VIH. En ciertas realizaciones, la proteína diana es una integrasa del VIH, y el trastorno tratado es una infección por VIH. En ciertas realizaciones, la proteína diana es una proteasa del VHC, y el trastorno tratado es una infección por VHC. En ciertas realizaciones, el tratamiento es profiláctico, y la proteína diana es una proteína viral.

En ciertas realizaciones, la proteína diana es un miembro de la familia de las histona desacetilasas (HDAC), y el trastorno es un trastorno neurodegenerativo. En ciertas realizaciones, la proteína diana es un miembro de la familia de las histona desacetilasas (HDAC), y el trastorno es Huntington, Parkinson, enfermedad de Kennedy, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Rubinstein-Taybi, o accidente cerebrovascular.

En ciertas realizaciones, la proteína diana a la que se hace referencia aquí se nombra por el gen que la expresa. El experto en la técnica reconocerá que cuando se hace referencia a un gen como una proteína diana, la proteína codificada por el gen es la proteína diana. Por ejemplo, los ligandos para la proteína SMCA2, que está codificada por SMRCA2, se denominan ligandos de direccionamiento de SMRCA2.

La FIG. 9 es un dendrograma de la familia de proteínas del bromodominio humano organizada en ocho subfamilias, que están implicadas en la señalización epigenética y la biología de la cromatina. Cualquiera de las proteínas de la familia del bromodominio de la FIG. 9 se puede seleccionar como proteína diana según la presente invención.

Ligandos de direccionamiento

En ciertos aspectos, el ligando de direccionamiento es un ligando que se une covalentemente o no a una proteína diana que se ha seleccionado para la degradación proteasomal por el degronímero seleccionado. Las FIGS. 1A-8JJJJJ describen ligandos de direccionamiento para una serie de proteínas, en los que R es el punto de unión para el conector. Si bien en las figuras se ejemplifican ligandos de direccionamiento específicos, se pueden encontrar ligandos y ejemplos adicionales en las referencias citadas en la breve descripción de las figuras, o son generalmente conocidos en la técnica.

En una realización, el ligando de direccionamiento se une a una proteína endógena que se ha seleccionado para su degradación como un medio para lograr un efecto terapéutico en el hospedante. Los ligandos de direccionamiento ilustrativos incluyen: Ligandos de RXR, ligandos de DHFR, inhibidores de Hsp90, inhibidores de cinasas, inhibidores de HDM2 y MDM2, compuestos dirigidos contra proteínas que contienen bromodominios BET humanos, inhibidores de HDAC, ligandos de MerTK, ligandos de IDH1, ligandos de Mcl-1, ligandos de SMRCA2, ligandos de EGFR, ligandos de RAF, ligandos de cRAF, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos del receptor de hormonas nucleares, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos contra el receptor de hidrocarburos arílicos (AHR), entre muchos otros. Los ligandos de direccionamiento también se consideran para incluir sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y derivados isotópicos.

En ciertos aspectos, el ligando de direccionamiento se une a una enzima deshalogenasa en un paciente o sujeto o en un ensayo de diagnóstico, y es un haloalcano (preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_{10} que está sustituido con al menos un grupo halo, preferiblemente un grupo halo en el extremo distal del grupo alquilo (es decir, lejos del enlazador). En todavía otras realizaciones, el ligando de direccionamiento es un grupo haloalquilo, en el que dicho grupo alquilo generalmente oscila en tamaño de alrededor de 1 o 2 carbonos a alrededor de 12 carbonos de longitud, a menudo alrededor de 2 a 10 carbonos de longitud, a menudo alrededor de 3 carbonos a alrededor de 8 carbonos de longitud, más a menudo alrededor de 4 carbonos a alrededor de 6 carbonos de longitud. Los grupos haloalquilo son generalmente grupos alquilo lineales (aunque también se pueden usar grupos alquilo de cadena ramificada), y están protegidos en sus extremos con al menos un grupo halógeno, preferiblemente un solo grupo halógeno, a menudo un solo grupo cloruro. Los grupos haloalquilo PT para uso en la presente invención están representados preferiblemente por la estructura química $(CH_2)_v$-Halo, en la que v es cualquier número entero de 2

a alrededor de 12, a menudo alrededor de 3 a alrededor de 8, más a menudo alrededor de 4 a alrededor de 6. Halo puede ser cualquier halógeno, pero preferiblemente es Cl o Br, más a menudo Cl.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un agonista o antagonista de receptores X de retinoide (RXR). Los ejemplos no limitativos incluyen retinol, ácido retinoico, bexaroteno, ácido docosahexenoico, compuestos descritos en el documento WO 9929324, la publicación de Canan Koch et al. (J. Med. Chem. 1996, 39, 3229-3234) titulada "Identification of the First Retinoid X Receptor Homodimer Antagonist", los documentos WO 9712853, EP 0947496A1, WO 2016002968, y análogos de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un agonista o antagonista de DHFR. Los ejemplos no limitativos incluyen ácido fólico, metotrexato, compuestos de 8,10-didesazatetrahidrofolato descritos por Tian et al. (Chem. Biol. Drug Des. 2016, 87, 444-454), titulado "Synthesis, Antifolate and Anticancer Activities of N5-Substituted 8,10-Dideazatetrahydrofolate Analogues", compuestos preparados por Kaur et al. (Biorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 1936-1940) titulado "Rational Modification of the Lead Molecule: Enhancement in the Anticancer and Dihydrofolate Reductase Inhibitory Activity", documento WO 2016022890, compuestos descritos por Zhang et al. (Int. J. Antimicrob. Agents 46, 174-182), titulado "New Small-Molecule Inhibitors of Dihydrofolate Reductase Inhibit Streptococcus Mutans", análogos de trimetoprima modificados desarrollados por Singh et al. (J. Med. Chem. 2012, 55, 6381-6390), titulado "Mechanism Inspired Development of Rationally Designed Dihydrofolate Reductase Inhibitors as Anticancer Agents", documento WO20111153310, y análogos de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento deriva del estrógeno, un análogo de estrógeno, un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), un SERD (degradador selectivo del receptor de estrógeno), un degradador completo del receptor de estrógeno, u otra forma de antagonista o agonista de estrógeno parcial o completo. Algunos ejemplos son los antiestrógenos parciales raloxifeno y tamoxifeno y el antiestrógeno completo fulvestrant. Los ejemplos no limitativos de compuestos antiestrógenos se proporcionan en los documentos WO 2014/19176 asignados a Astra Zeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 y US2013/0178445 asignados a Olema Pharmaceuticals, y las patentes de EE. UU. números 9.078.871, 8.853.423 y 8.703.810, así como los documentos US 2015/0005286, WO 2014/205136 y WO 2014/205138. Ejemplos adicionales no limitativos de compuestos antiestrógenos incluyen: SERM tales como anordrina, bazedoxifeno, broparestriol, clorotrianiseno, citrato de clomifeno, ciclofenilo, lasofoxifeno, ormeloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y fulvestrant; inhibidores de la aromatasa tales como aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano, y letrozol; y antigonadotropinas tales como leuprorelina, cetrorelix, alilestrenol, acetato de cloromadinona, acetato de ciproterona, acetato de delmadinona, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol, acetato de noretisterona, progesterona, y espironolactona. Otros ligandos estrogénicos que se pueden usar según la presente invención se describen en las patentes de EE. UU. núms. 4.418.068; 5.478.847; 5.393.763; y 5.457.117, el documento WO2011/156518, las patentes de EE. UU. núms. 8.455.534 y 8.299.112, las patentes de EE. UU. núms. 9.078.871; 8.853.423; 8.703.810; los documentos US 2015/0005286; and WO 2014/205138, US2016/0175289, US2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 y WO 2007/087684.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de HSP90, identificado en Vallee et al. (J. Med. Chem. 2011, 54, 7206-7219) titulado "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (Hsp90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyri dines as Potent Inhibitors of the Hsp90 Molecular Chaperone", incluyendo YKB (N-[4-(3H-imidazo[4,5-C]piridin-2-il)-9H-fluoren-9-il]-succinamida), un inhibidor de HSP90 (modificado) identificado en Brough et al. (J. Med. Chem. 2008, 51, 196-218) titulado "4,5-Diarylisoxazole Hsp90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer", incluido el compuesto 2GJ (5-[2,4-dihidroxi-5-(1-metiletil)fenil]-n-etil-4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]isoxazol-3-carboxamida), el inhibidor de HSP90 geldanamicina ((4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-hidroxi-8,14,19-trimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-2-azabiciclo[16.3.1] (derivatizado) o cualquiera de sus derivados (por ejemplo, 17-alquilamino-17-desmetoxigeldanamicina ("17-AAG") o 17-(2-dimetilaminoetil)amino-17-desmetoxigeldanamicina ("17-DMAG")), o un inhibidor de HSP90 (modificado) identificado en Wright et al. (Chem. Biol. 2004, 11, 775-785), titulado "Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to Hsp90 Isoforms", including the HSP90 inhibitor PU3. Wright et al. (Chem. Biol. 2004, 11, 775-785), incluido el inhibidor de HSP90 PU3. Otros ejemplos no limitativos de ligandos de direccionamiento de Hsp90 incluyen SNX5422, actualmente en ensayos clínicos de fase I, Reddy et al. (Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2013, 13, 385-391), titulado "Phase I Trial of the Hsp90 Inhibitor Pf-04929113 (Snx5422) in Adult Patients with Recurrent, Refractory Hematologic Malignancies", o NVP-AUY922, cuya actividad anticancerígena fue evaluada por Jensen et al. (Breast Cancer Research : BCR 2008, 10, R33-R33) titulado "Nvp-Auy922: A Small Molecule Hsp90 Inhibitor with Potent Antitumor Activity in Preclinical Breast Cancer Models".

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de cinasa identificado en Millan et al. (J. Med. Chem. 2011, 54, 7797-7814), titulado "Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", incluidos los inhibidores de cinasa Y1W e Y1X, un inhibidor de cinasa

identificado en Schenkel et al. (J. Med. Chem. 2011, 54, 8440-8450), titulado "Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2 Inhibitors", incluidos los compuestos 6TP y 0TP, un inhibidor de cinasa identificado en van Eis et al. (Biorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 7367-7372), titulado "2,6-Naphthyridines as Potent and Selective Inhibitors of the Novel Protein Kinase C Isozymes", incluidos los inhibidores de la cinasa 07U y YCF identificados en Lountos et al. (J. Struct. Biol. 2011, 176, 292-301), titulado "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", incluidos los inhibidores de la cinasa XK9 y NXP, afatinib, fostamatinib, gefitinib, lenvatinib, vandetanib, Gleevec, pazopanib, AT-9283, TAE684, nilotanib, NVP-BSK805, crizotinib, JNJ FMS, foretinib, OSI-027, OSI-930, u OSI-906.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de HDM2/MDM2 identificado en Vassilev et al. (Science 2004, 303, 844-848), titulado "In Vivo Activation of the P53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of Mdm2", y Schneekloth et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5904-5908), titulado"Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule: En Route to Chemical Proteomics", incluidos los compuestos nutlina-3, nutlina-2 y nutlina-1.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de bromodominio BET humano identificado en Filippakopoulos et al. (Nature 2010, 468, 1067-1073) titulado "Selective Inhibition of Bet Bromodomains", tal como JQ1; un ligando identificado en Nicodeme et al. (Nature 2010, 468, 1119-1123), titulado "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic"; Chung et al. (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838), titulado "Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the Bet Family Bromodomains"; un compuesto descrito en Hewings et al. (J. Med. Chem. 2011, 54, 6761-6770), titulado "3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-Lysine-Mimetic Bromodomain Ligands"; un ligando identificado en Dawson et al. (Nature 2011, 478, 529-533), titulado "Inhibition of Bet Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-Fusion Leukaemia"; o un ligando identificado en las siguientes solicitudes de patente US 2015/0256700, US 2015/0148342, WO 2015/074064, WO 2015/067770, WO 2015/022332, WO 2015/015318, y WO 2015/011084.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de HDAC identificado en Finnin et al. (Nature 1999, 401, 188-193) titled "Structures of a Histone Deacetylase Homologue Bound to the Tsa and Saha Inhibitors", o un ligando identificado como Fórmula (I) en el documento PCT WO0222577.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de la lisina metiltransferasa humana identificado en Chang et al. (Nat Struct Mol Biol 2009, 16, 312-317), titulado "Structural Basis for G9aLike Protein Lysine Methyltransferase Inhibition by Bix-01294", un ligando identificado en Liu et al. (J Med Chem 2009, 52, 7950-7953), titulado "Discovery of a 2,4-Diamino-7-Aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Lysine Methyltransferase G9a", azacitidina, decitabina, o un análogo de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de la angiogénesis. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la angiogénesis incluyen: GA-1, estradiol, testosterona, ovalicina, fumagilina, y análogos de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un compuesto inmunosupresor. Los ejemplos no limitativos de compuestos inmunosupresores incluyen: AP21998, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dipropionato de beclometasona, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, actinomicina, y análogos de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando del receptor de hidrocarburos arílicos (AHR). Los ejemplos no limitativos de ligandos de AHR incluyen: apigenina, SR1, LGC006, y análogos de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de MerTK o Mer. Se incluyen ejemplos no limitativos de ligandos de direccionamiento de MerTK en los documentos WO2013/177168 y WO2014/085225, ambos titulados "Pyrimidine Compounds for the Treatment of Cancer", presentados por Wang, et al.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de EGFR. En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de EGRF seleccionado de afatinib, dacomitinib, neratinib, poziotinib, y canertinib, o derivados de los mismos.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de FLT3. En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de FLT3 seleccionado de tandutinib, lestaurtinib, sorafenib, midostaurin, quizartinib, y crenolanib.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de RAF. En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de RAF seleccionado de dabrafenib, regorafenib, y vemurafenib. En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un inhibidor de cRAF.

En algunas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de Ubc9 SUMO E2 ligasa 5F6D que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Insights Into the Allosteric Inhibition of the SUMO E2 Enzyme Ubc9.» por Hewitt, W.M., et. al. (2016) Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 55: 5703-5707

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de Tank1 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Structure of human tankyrase 1 in complex with small-molecule inhibitors PJ34 and XAV939." Kirby, C.A., Cheung, A., Fazal, A., Shultz, M.D., Stams, T, (2012) Acta Crystallogr.,Sect.F 68: 115-118; y "Structure-Efficiency Relationship of [1,2,4]Triazol-3-ylamines as Novel Nicotinamide Isosteres that Inhibit Tankyrases." Shultz, M.D., et al. (2013) J.Med.Chem. 56: 7049-7059.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento del dominio SH2 de pp60 Src que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Requirements for Specific Binding of Low Affinity Inhibitor Fragments to the SH2 Domain of pp60Src Are Identical to Those for High Affinity Binding of Full Length Inhibitors," Gudrun Lange, et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 5184-5195.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento del dominio Sec7 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "The Lysosomal Protein Saposin B Binds Chloroquine," Huta, B.P., et al., (2016) Chemmedchem 11: 277.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de saposina B que incluye, pero no se limita a, los descritos en "The structure of cytomegalovirus immune modulator UL141 highlights structural Ig-fold versatility for receptor binding" I. Nemcovicova y D. M. Zajonc Acta Cryst. (2014). D70, 851-862.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de la proteína S100-A7 2OWS que incluye, pero no se limita a, los descritos en "2WOS STRUCTURE OF HUMAN S100A7 IN COMPLEX WITH 2,6 ANS" DOI: 10.2210/pdb2wos/pdb; y "Identification and Characterization of Binding Sites on S100A7, a Participant in Cancer and Inflammation Pathways." Leon, R., Murray, et al., (2009) Biochemistry 48: 10591-10600.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de fosfolipasa A2 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Structure-based design of the first potent and selective inhibitor of human non-pancreatic secretory phospholipase A2" Schevitz, R.W., et al., Nat. Struct. Biol. 1995, 2, 458-465.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PHIP que incluye, pero no se limita a, los descritos en "A Poised Fragment Library Enables Rapid Synthetic Expansion Yielding the First Reported Inhibitors of PHIP(2), an Atypical Bromodomain" Krojer, T.; et al. Chem. Sci. 2016, 7, 2322-2330.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PDZ que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Discovery of Low-Molecular-Weight Ligands for the AF6 PDZ Domain" Mangesh Joshi, et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3790-3795.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PARP15 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Structural Basis for Lack of ADP-ribosyltransferase Activity in Poly(ADP-ribose) Polymerase-13/Zinc Finger Antiviral Protein." Karlberg, T., et al., (2015) J.Biol.Chem. 290: 7336-7344.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PARP14 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Discovery of Ligands for ADP-Ribosyltransferases via Docking-Based Virtual Screening." Andersson, C.D., et al.,(2012) J.Med.Chem. 55: 7706-7718.; "Familywide chemical profiling and structural analysis of PARP and tankyrase inhibitors."Wahlberg, E., et al. (2012) Nat.Biotechnol. 30: 283-288.; "Discovery of Ligands for ADP-Ribosyltransferases via Docking-Based Virtual Screening. "Andersson, C.D., et al. (2012) J.Med.Chem. 55: 7706-7718.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de MTH1 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool" Helge Gad, et. al. Nature, 2014, 508, 215-221.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de mPGES-1 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Crystal Structures of mPGES-1 Inhibitor Complexes Form a Basis for the Rational Design of Potent Analgesic and Anti-Inflammatory Therapeutics." Luz, J.G., et al., (2015) J.Med.Chem. 58: 4727-4737.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa FLAP que incluye, pero no se limita a, los descritos en "Crystal structure of inhibitor-bound human 5-lipoxygenase-activating protein,» Ferguson, A.D., McKeever, B.M., Xu, S., Wisniewski, D., Miller, D.K., Yamin, T.T., Spencer, R.H., Chu, L., Ujjainwalla, F., Cunningham, B.R., Evans, J.F., Becker, J.W. (2007) Science 317: 510-512.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de la proteína de unión de FA que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en "A Real-World Perspective on Molecular Design." Kuhn, B.; et al. J. Med. Chem. 2016, 59, 4087-4102.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de BCL2 que incluye, pero no se limita a, los descritos en "ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets." Souers, A.J., et al. (2013) NAT.MED. (N.Y.) 19: 202-208.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de NF2L2.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de CTNNB1.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de CBLB.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de BCL6.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de RASK.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de TNIK.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de MEN1.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PI3Ka.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de IDO1.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de MCL1.

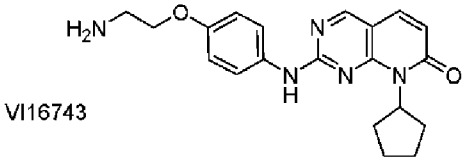
En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de PTPN2.

En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de HER2.

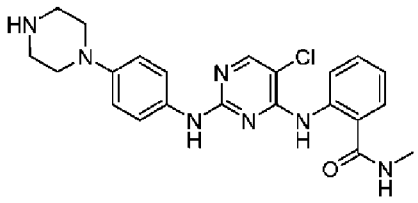
En otra realización, el ligando de direccionamiento es un ligando de direccionamiento de EGFR. En una realización, el ligando de direccionamiento se selecciona de erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif), rociletinib (CO-1686), osimertinib (Tagrisso), olmutinib (Olita), naquotinib (ASP8273), nazartinib (EGF816), PF-06747775 (Pfizer), icotinib (BPI-2009), neratinib (HKI-272; PB272); avitinib (AC0010), EAI045, tarloxotinib (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (Pfizer), tesevatinib (XI,647; EXEL-7647; KD-019), transtinib, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, y dacomitinib (PF-00299804; Pfizer). El enlazador se puede colocar en estos ligando de direccionamiento en cualquier ubicación que no interfiera con la unión de los ligandos a EGFR. En las tablas a continuación se proporcionan ejemplos no limitativos de ubicaciones de la unión de enlazadores. En una realización, el ligando de direccionamiento de EGFR se une al mutante L858R de EGFR. En otra realización, el ligando de direccionamiento de EGFR se une al mutante T790M de EGFR. En otra realización, el ligando de direccionamiento de EGFR se une al mutante C797G o C797S de EGFR. En una realización, el ligando de direccionamiento de EGFR se selecciona de erlotinib, gefitinib, afatinib, neratinib y dacomitinib, y se une al mutante L858R de EGFR. En otra realización, el ligando de direccionamiento de EGFR se selecciona de osimertinib, rociletinib, olmutinib, naquotinib, nazartinib, PF-06747775, icotinib, neratinib, avitinib, tarloxotinib, PF-0645998, tesevatinib, transtinib, WZ-3146, WZ8040 y CNX-2006, y se une al mutante T790M de EGFR. En otra realización, el ligando de direccionamiento de EGFR es EAI045 y se une al mutante C797G o C797S de EGFR.

En una realización, el par de proteína diana y ligando de direccionamiento se escogen mediante el examen de una biblioteca de ligandos. Este tipo de identificación se ejemplifica en "Kinase Inhibitor Profiling Reveals Unexpected Opportunities to Inhibit Disease-Associated Mutant Kinases" by Duong-Ly et al.; Cell Reports 14, 772-781 febrero 2, 2016.

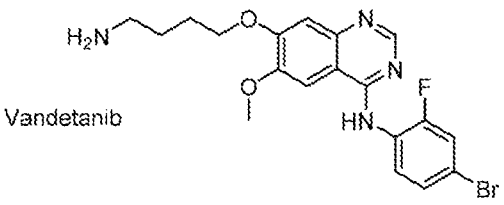
En una realización, el par de proteína diana y ligando de direccionamiento se descubren mediante la identificación de ligandos de unión a cinasas promiscuos para la degradación específica del contexto. A continuación se muestran ejemplos no limitativos de ligandos de direccionamiento, y se encuentran en "Optimized Chemical Proteomics Assay for Kinase Inhibitor Profiling" Guillaume Médard, Fiona Pachl, Benjamin Ruprecht, Susan Klaeger, Stephanie Heinzlmeir, Dominic Helm, Huichao Qiao, Xin Ku, Mathias Wilhelm, Thomas Kuehne, Zhixiang Wu, Antje Dittmann, Carsten Hopf, Karl Kramer, y Bernhard Kuster J. Proteome Res., 2015, 14(3), págs. 1574-1586:



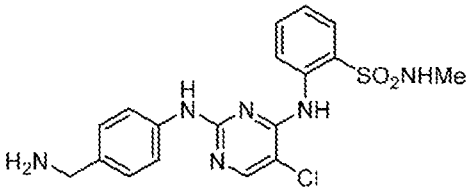
VI16743



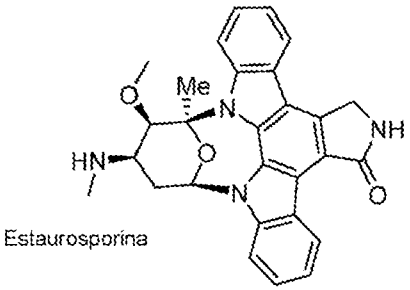
CTx-0294885



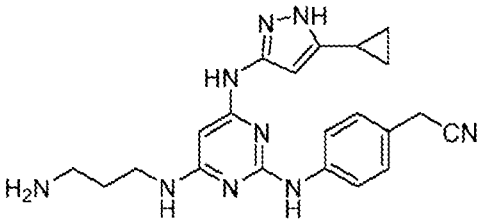
Vandetanib



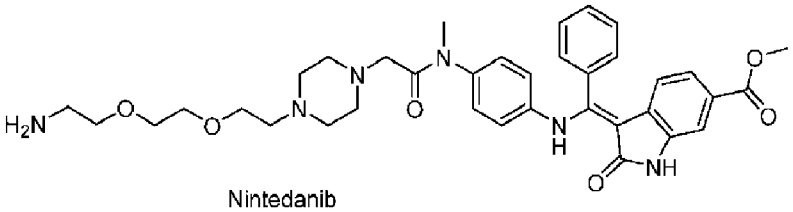
Relacionado con CTx



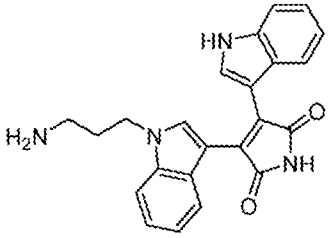
Estaurosporina



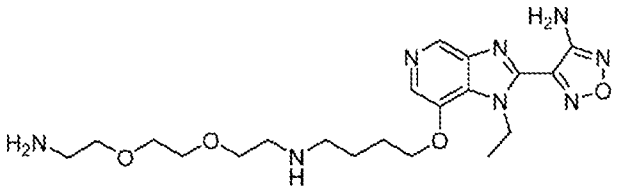
DOI: 10.1021/acschembio 5b00847



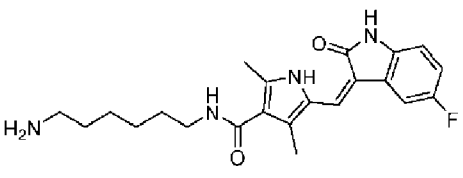
Nintedanib



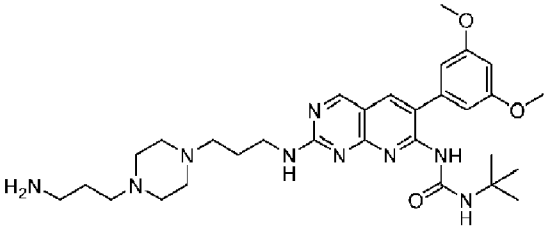
bisindolilmaleimida III



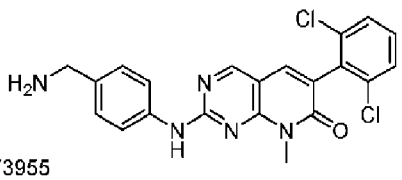
sonda de AKT



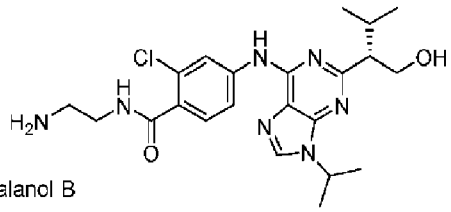
Sunitinib



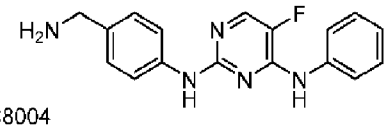
PD173074



PD173955

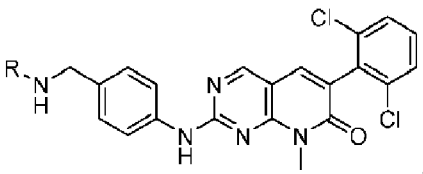


Purvalanol B

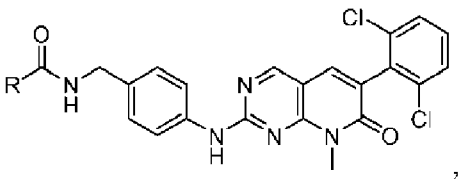


CZC8004

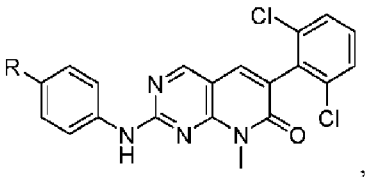
Estos ligandos se pueden unir a enlazadores como se muestra a continuación:



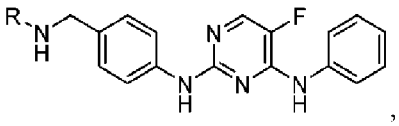
,



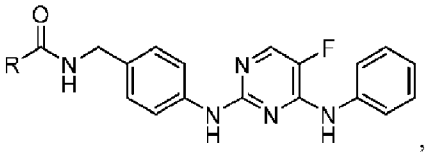
,



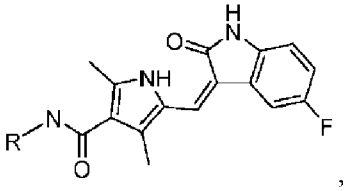
,



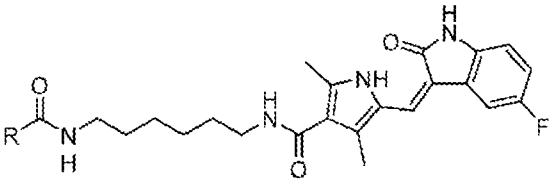
,



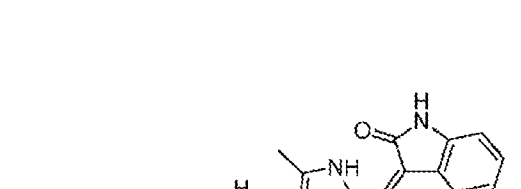
,



,

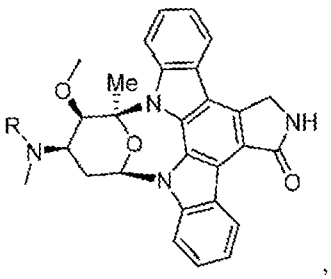


,

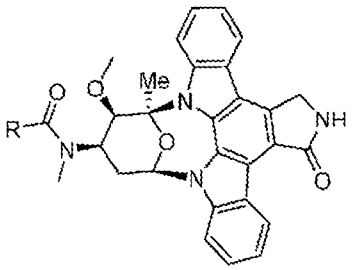
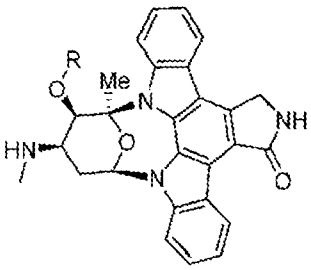
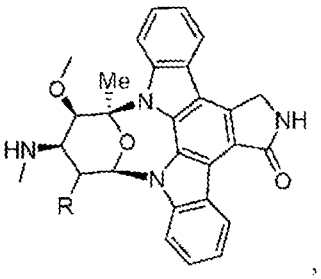
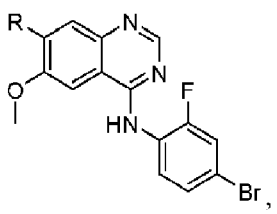
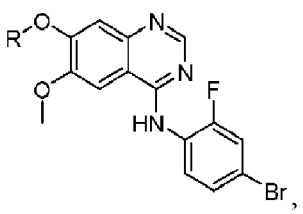
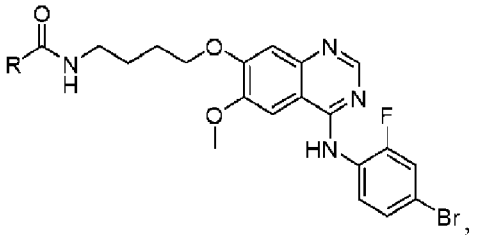
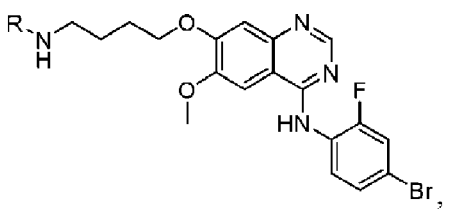
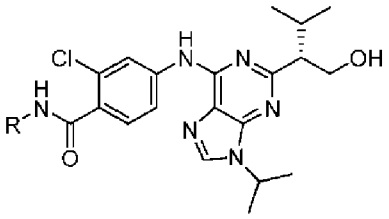
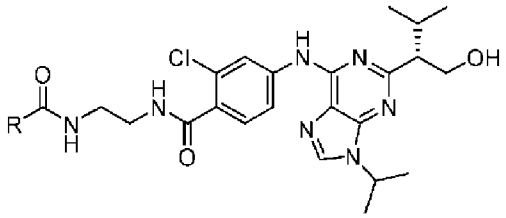
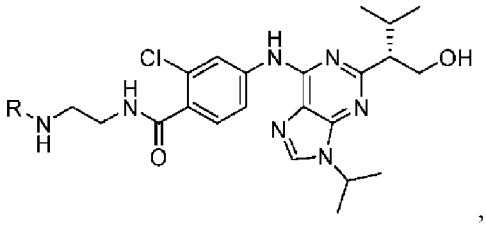
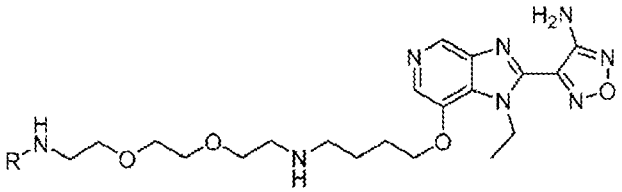
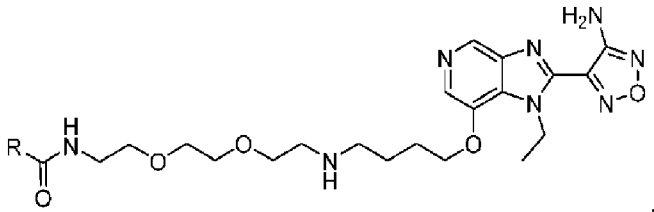
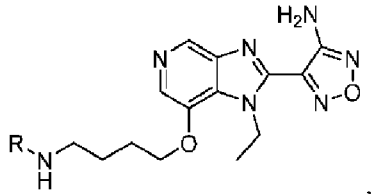
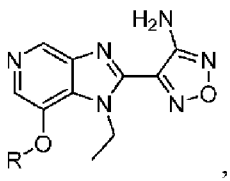
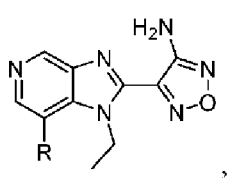
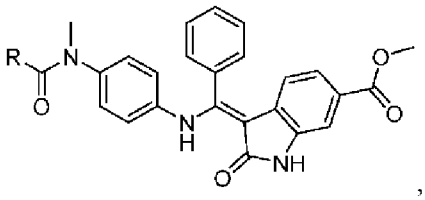


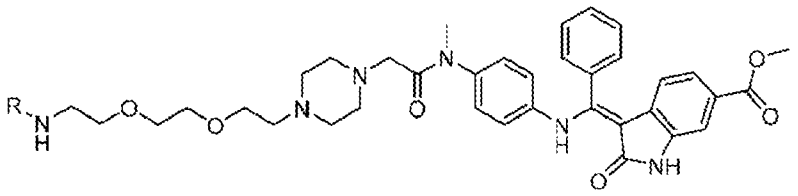
,

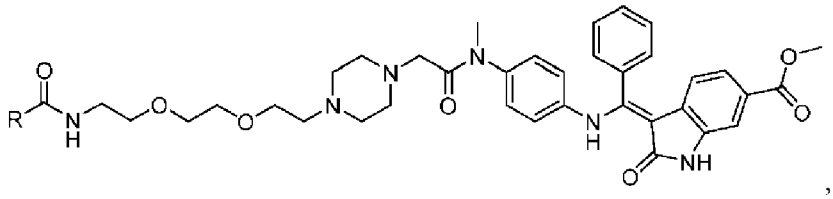
,



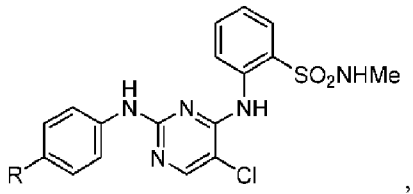
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

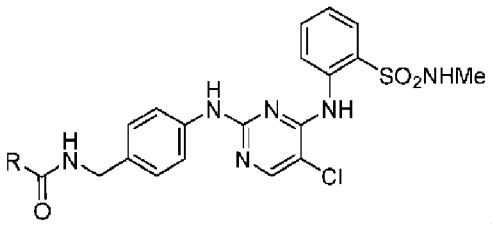




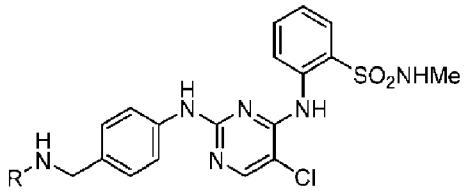
,



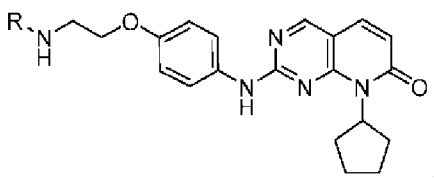
,



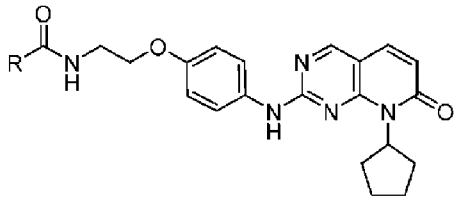
,



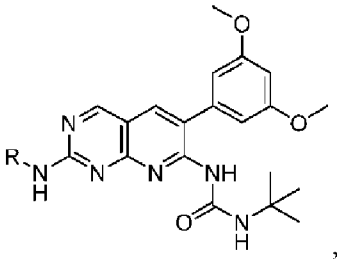
,



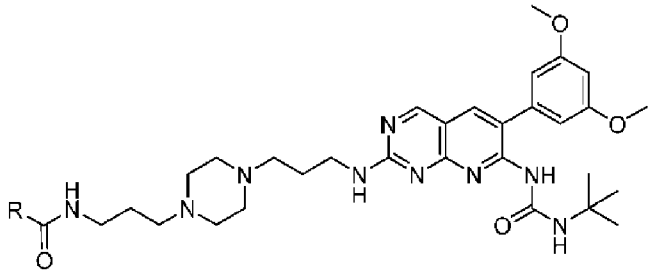
,



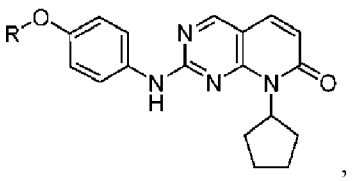
,



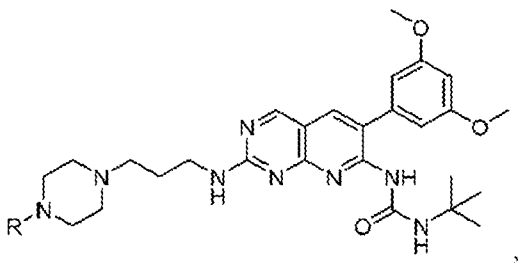
,



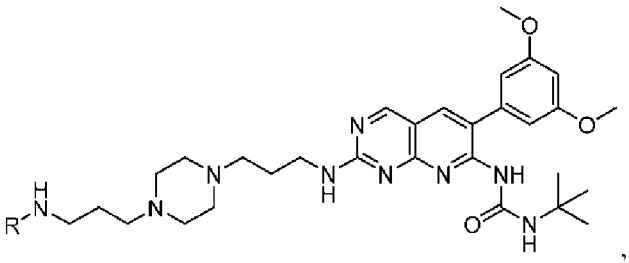
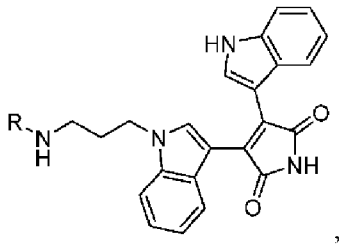
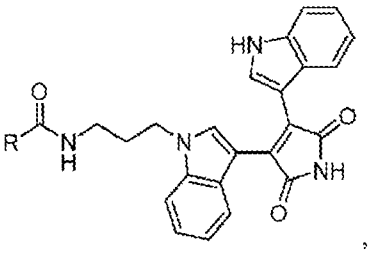
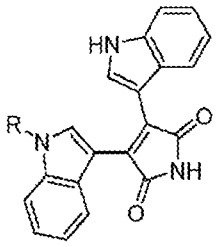
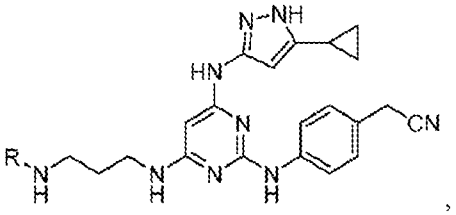
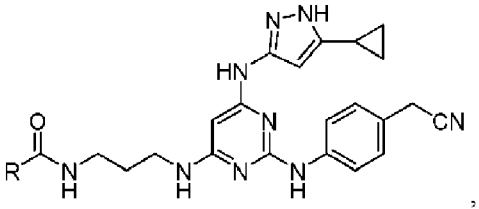
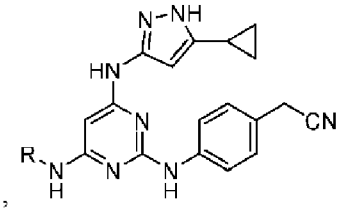
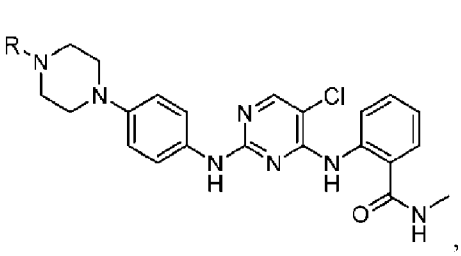
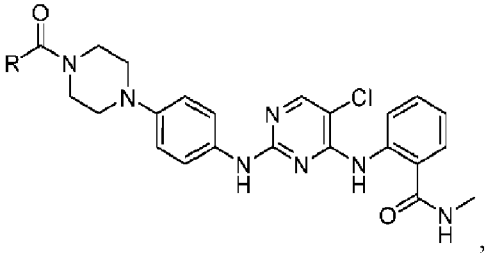
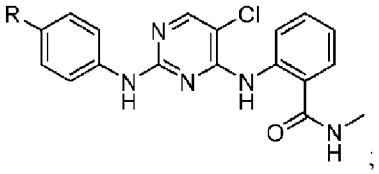
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

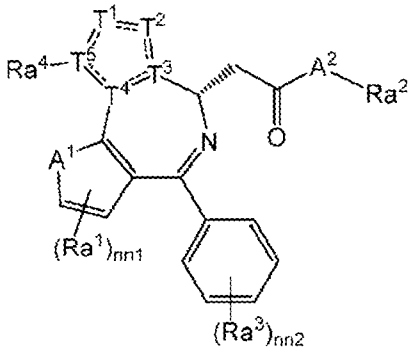
en las que:

R es el punto en el que se une el enlazador.

Según la presente invención, el ligando de direccionamiento se puede unir covalentemente al enlazador de cualquier manera que logre los resultados deseados del degronímero para uso terapéutico. En ciertas realizaciones no limitativas, el ligando de direccionamiento está unido al enlazador con un grupo funcional que no afecta negativamente la unión del ligando a la proteína diana. Los puntos de fijación a continuación son de naturaleza ejemplar, y una persona de pericia normal en la técnica podría determinar diferentes puntos de fijación apropiados.

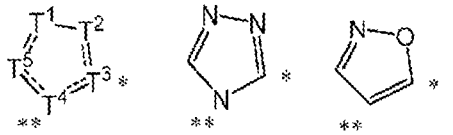
Los compuestos no limitativos que se describen a continuación ejemplifican algunos de los miembros de estos tipos de ligandos de direccionamiento de molécula pequeña. En las Tablas siguientes, R es el punto en el que el enlazador se une al ligando de direccionamiento.

En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un compuesto de fórmula TL-I:



(TL-I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



es o ;

A^1 es S o C=C;

A^2 es NRa^5 u O;

nn1 es 0, 1, o 2;

cada Ra^1 es independientemente alquilo de C_1-C_3, $(CH_2)_{0-3}$-CN, $(CH_2)_{0-3}$-halógeno, $(CH_2)_{0-3}$-OH, $(CH_2)_{0-3}$-alcoxi de C_1-C_3, o R;

Ra^2 es H, alquilo de C_1-C_6, $(CH_2)_{0-3}$-heterociclilo, $(CH_2)_{0-3}$-fenilo, o R, en el que el heterociclilo comprende un anillo saturado de 5 o 6 miembros y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo de C_1-C_3, y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3, CN, halógeno, OH, alcoxi de C_1-C_3;

nn2 es 0, 1, 2, o 3;

cada Ra^3 es independientemente alquilo de C_1-C_3, $(CH_2)_{0-3}$-CN, $(CH_2)_{0-3}$-halógeno, o R;

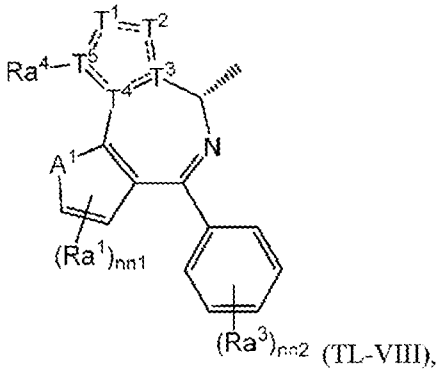
Ra^4 es alquilo de C_1-C_3;

Ra^5 es H o alquilo de C_1-C_3; y

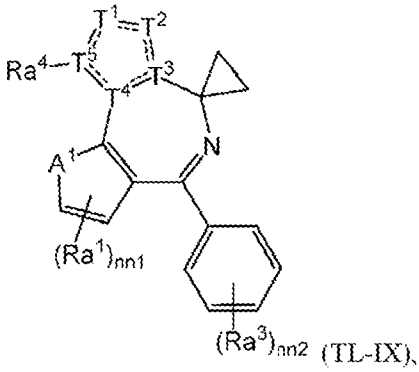
R es el punto en el que se une el enlazador.

en la que el compuesto de Fórmula TL-I está sustituido con un solo R.

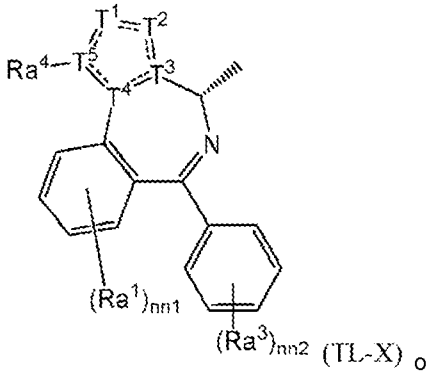
En ciertas realizaciones, el ligando de direccionamiento es un compuesto de Fórmula TL-VIII o Fórmula TL-IX:



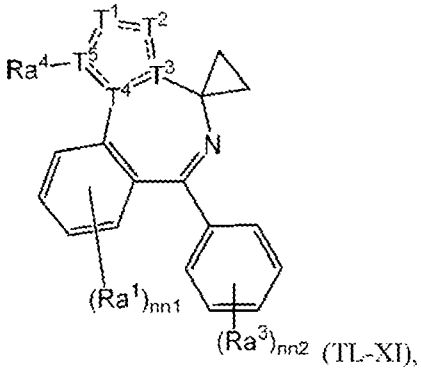
(TL-VIII),



(TL-IX),



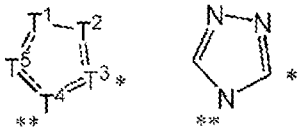
(TL-X) o



(TL-XI),

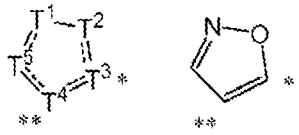
en las que el compuesto de Fórmula TL-VIII o TL-IX está sustituido con un solo R.

En ciertas realizaciones,



es

En ciertas realizaciones,



es

En ciertas realizaciones, A^1 es S.

En ciertas realizaciones, A^1 es C=C.

En ciertas realizaciones, A^2 es NRa^5. En realizaciones adicionales, Ra^5 es H. En otras realizaciones, Ra^5 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En realizaciones adicionales, Ra^5 es metilo.

En ciertas realizaciones, A^2 es O.

En ciertas realizaciones, nn1 es 0.

En ciertas realizaciones, nn1 es 1.

En ciertas realizaciones, nn1 es 2.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En realizaciones adicionales, al menos un Ra^1 es metilo. En realizaciones adicionales, dos Ra^1 son metilo.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es CN, (CH_2)-CN, $(CH_2)_2$-CN, o $(CH_2)_3$-CN. En realizaciones adicionales, al menos un Ra^1 es (CH_2)-CN.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es halógeno (por ejemplo, F, Cl, o Br), (CH_2)-halógeno, $(CH_2)_2$-halógeno, o $(CH_2)_3$-halógeno. En realizaciones adicionales, al menos un Ra^1 es Cl, (CH_2)-Cl, $(CH_2)_2$-Cl, o $(CH_2)_3$-Cl.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es OH, (CH_2)-OH, $(CH_2)_2$-OH, o $(CH_2)_3$-OH.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es alcoxi de C_1-C_3 (por ejemplo, metoxi, etoxi, o propoxi), (CH_2)-alcoxi de C_1-C_3, $(CH_2)_2$-alcoxi de C_1-C_3, o $(CH_2)_3$-alcoxi de C_1-C_3. En ciertas realizaciones, al menos un Ra^1 es metoxi.

En realizaciones adicionales, Ra^5 es H. En otras realizaciones, Ra^5 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo).

En realizaciones adicionales, Ra^5 es H. En otras realizaciones, Ra^5 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En otras realizaciones, Ra^5 es metilo.

En ciertas realizaciones, un Ra^1 es R.

En ciertas realizaciones, Ra^2 es H.

En ciertas realizaciones, Ra^2 es alquilo de C_1-C_6 de cadena lineal or alquilo de C_3-C_6 ramificado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, o hexilo). En realizaciones adicionales, Ra^2 es metilo, etilo, o t-butilo.

En ciertas realizaciones, Ra^2 es heterociclilo, (CH_2)-heterociclilo, $(CH_2)_2$-heterociclilo, o $(CH_2)_3$-heterociclilo. En realizaciones adicionales, Ra^2 es $(CH_2)_3$-heterociclilo. En realizaciones adicionales, el heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo. En realizaciones adicionales, el heterociclilo es piperazinilo.

En ciertas realizaciones, el heterociclilo está sustituido con alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo).

En ciertas realizaciones, Ra^2 es fenilo, (CH_2)-fenilo, $(CH_2)_2$-fenilo, o $(CH_2)_3$-fenilo. En realizaciones adicionales, Ra^2 es fenilo.

En ciertas realizaciones, el fenilo está sustituido con alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En ciertas realizaciones, el fenilo está sustituido con CN. En ciertas realizaciones, el fenilo está sustituido con halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br). En ciertas realizaciones, el fenilo está sustituido con OH. En ciertas realizaciones, el fenilo está sustituido con alcoxi de C_1-C_3 (por ejemplo, metoxi, etoxi, o propoxi).

En ciertas realizaciones, Ra^2 es R.

En ciertas realizaciones, nn2 es 0.

En ciertas realizaciones, nn2 es 1.

En ciertas realizaciones, nn2 es 2.

En ciertas realizaciones, nn2 es 3.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^3 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En realizaciones adicionales, al menos un Ra^3 es metilo.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^3 es CN, (CH_2)-CN, $(CH_2)_2$-CN, o $(CH_2)_3$-CN. En realizaciones adicionales, al menos un Ra^3 es CN.

En ciertas realizaciones, al menos un Ra^3 es halógeno (por ejemplo, F, Cl, o Br), (CH_2)-halógeno, $(CH_2)_2$-halógeno, o $(CH_2)_3$-halógeno. En realizaciones adicionales, al menos un Ra^3 es Cl, (CH_2)-Cl, $(CH_2)_2$-Cl, o $(CH_2)_3$-Cl. En realizaciones adicionales, al menos un Ra^3 es Cl.

En ciertas realizaciones, un Ra^3 es R.

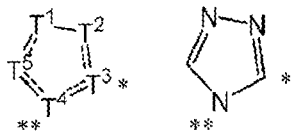
En realizaciones adicionales, Ra^5 es H. En otras realizaciones, Ra^5 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo).

En ciertas realizaciones, Ra^4 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En realizaciones adicionales, Ra^4 es metilo.

En ciertas realizaciones, Ra^5 es H.

En ciertas realizaciones, Ra^5 es alquilo de C_1-C_3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o i-propilo). En realizaciones adicionales, Ra^5 es metilo.

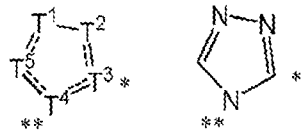
En ciertas realizaciones,



es ,

y A^1 es S.

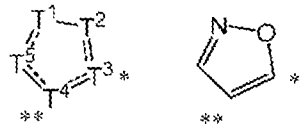
En ciertas realizaciones,



es ,

y A^1 es C=C.

En ciertas realizaciones,



es ;

y A^1 es C=C.

En ciertas realizaciones, A^2 es NH, y Ra^2 es $(CH_2)_{0-3}$-heterociclilo. En realizaciones adicionales, Ra^2 es $(CH_2)_3$-heterociclilo.

En ciertas realizaciones, A^2 es NH, y Ra^2 es $(CH_2)_{0-3}$-fenilo. En realizaciones adicionales, Ra^2 es fenilo. En realizaciones adicionales, el fenilo está sustituido con OH.

En ciertas realizaciones, A^2 es NH, y Ra^2 es R.

En ciertas realizaciones, A^2 es NH, y Ra^2 es H o alquilo de C_1-C_6. En realizaciones adicionales, Ra^2 es alquilo de C_1-C_4.

En ciertas realizaciones, A^2 es O, y Ra^2 es H o alquilo de C_1-C_6. En realizaciones adicionales, Ra^2 es alquilo de C_1-C_4.

III. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

El compuesto de Fórmulas I, II, III, IV, V y VI se pueden usar en una cantidad eficaz para tratar a un hospedante con cualquiera de los trastornos descritos aquí, incluyendo un ser humano, que lo necesite, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto activo o su sal como se describe aquí, incluyendo opcionalmente un excipiente, vehículo, adyuvante farmacéuticamente aceptable, es decir, una composición farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación o alternancia con otro agente bioactivo o combinación de agentes.

El compuesto de Fórmulas I, II, y III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí se puede usar para degradar una proteína diana que es un mediador del trastorno que aflige al paciente, tal como un ser humano. La reducción en el nivel de proteína diana proporcionada por los degronímeros de Fórmula I II, o III de la presente invención proporciona el tratamiento de la enfermedad o afección implicada, que se modula a través de la proteína diana al reducir el nivel de esa proteína en la célula, por ejemplo la célula de un paciente. La expresión "enfermedad o afección", cuando se usa en relación con un compuesto de Fórmula I, II o III, se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que se produce una desregulación de proteínas que involucra a la proteína diana seleccionada y en la que la degradación de tal proteína en un paciente puede proporcionar una terapia beneficiosa o alivio de los síntomas a un paciente que lo necesita. En ciertos casos, la enfermedad o afección puede curarse.

Los compuestos de Fórmula I, II o III son útiles como agentes terapéuticos cuando se administran en una cantidad eficaz a un hospedante, incluyendo un ser humano, para tratar un tumor, cáncer (sólido, no sólido, difuso, hematológico, etc.), proliferación celular anormal, trastorno inmune, trastorno inflamatorio, trastorno sanguíneo, un trastorno mieloproliferativo o linfoproliferativo tales como linfomas de células B o T, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, LMA, LLA, LCA, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de piel, melanoma, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Wiskott-Aldrich, o un trastorno linfoproliferativo postrasplante; un trastorno autoinmune, por ejemplo lupus, enfermedad de Crohn, enfermedad de Addison, celiaquía, dermatomiositis, enfermedad de Graves, tiroiditis, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, artritis reactiva, o diabetes tipo I; una enfermedad de disfunción cardiológica, incluida la hipercolesterolemia; una enfermedad infecciosa, incluyendo una infección viral y/o bacteriana; una afección inflamatoria, incluyendo asma, úlceras pépticas crónicas, tuberculosis, artritis reumatoide, periodontitis, colitis ulcerosa, o hepatitis.

La expresión "enfermedad o afección", cuando se usa en conexión con una Fórmula IV, V y VI, por ejemplo, se refiere a cualquier indicación terapéutica que pueda tratarse disminuyendo la actividad de cereblón o una ligasa E3 que contenga cereblón, incluyendo, pero sin limitarse a, los usos conocidos para los ligantes de cereblón talidomida, pomalidomida o lenalidomida. Los compuestos de Fórmula IV, V o VI pueden aumentar, disminuir o modificar la acción del cereblón a través de la unión. Ejemplos no limitativos de usos para los ligantes de cereblón son el mieloma múltiple, un trastorno hematológico tal como el síndrome mielodisplásico, cáncer, tumor, proliferación celular anormal, cáncer de mama, cáncer de próstata, LMA, LLA, LCA, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de piel, melanoma, VIH/SIDA, VHB, VHC, hepatitis, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra hospedante, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, tuberculosis, y mielofibrosis. Otras indicaciones incluyen un trastorno mieloproliferativo o linfoproliferativo tal como linfomas de células B o T, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome de Wiskott-Aldrich, o un trastorno linfoproliferativo postrasplante; un trastorno inmune, incluyendo trastornos autoinmunes, por ejemplo como lupus, enfermedad de Addison, celiaquía, dermatomiositis, enfermedad de Graves, tiroiditis, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, artritis, y en particular, artritis reumatoide, o diabetes tipo I; una enfermedad de disfunción cardiológica, incluyendo hipercolesterolemia; una enfermedad infecciosa, incluyendo infección viral y/o bacteriana, como se describe generalmente aquí; una afección inflamatoria, incluyendo asma, úlceras pépticas crónicas, tuberculosis, artritis reumatoide, periodontitis y colitis ulcerosa.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona la administración de una cantidad eficaz de un compuesto para tratar un paciente, por ejemplo un ser humano, que tiene una enfermedad infecciosa, en la que la terapia se dirige contra una proteína diana del agente infeccioso u hospedante (Fórmulas I, II, II), o actúa a través de la unión a cereblón o su ligasa E3 (Fórmulas IV, V o VI), opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado o condición de la enfermedad puede ser causado por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus (como ejemplos no limitativos, VIH, VHB, VHC, VHS, VPH, VSR, VCM, Ébola, Flavivirus, Pestivirus, Rotavirus, Gripe, Coronavirus, VEB, neumonía viral, virus multirresistentes, gripe aviar, virus de ARN, virus de ADN, adenovirus, poxvirus, Picornavirus, Togavirus, Ortomixovirus, Retrovirus o Hepadnovirus), bacterias (que incluyen, pero no se limitan a, Gram-negativas, Gram-positivas, Atípicas, Staphylococcus, Streptococcus, E. Coli, Salmonella, Helicobacter pylori, meningitis, gonorrea, Chlamydiaceae, Mycoplasmataceae, etc.), hongos, protozoos, helmintos, gusanos, priones, parásitos, u otro microbio.

En ciertas realizaciones, la afección tratada con un compuesto de la presente invención es un trastorno relacionado con la proliferación celular anormal. La proliferación celular anormal, especialmente la hiperproliferación, puede ocurrir como resultado de una amplia variedad de factores, que incluyen mutación genética, infección, exposición a toxinas, trastornos autoinmunes, e inducción de tumores benignos o malignos.

Existen varios trastornos de la piel asociados con la hiperproliferación celular. La psoriasis, por ejemplo, es una enfermedad benigna de la piel humana, caracterizada generalmente por placas cubiertas por escamas engrosadas. La enfermedad es causada por una mayor proliferación de células epidérmicas de causa desconocida. El eccema crónico también se asocia con una hiperproliferación significativa de la epidermis. Otras enfermedades causadas por la hiperproliferación de células de la piel incluyen la dermatitis atópica, el liquen plano, las verrugas, el pénfigo vulgar, la queratosis actínica, el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas.

Otros trastornos de células hiperproliferativas incluyen trastornos de proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos autoinmunes, rechazo de injerto contra hospedante, tumores y cánceres.

Los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos incluyen trastornos angiogénicos y vasculogénicos. La proliferación de células del músculo liso durante el desarrollo de placas en el tejido vascular causa, por ejemplo, restenosis, retinopatías y aterosclerosis. Tanto la migración celular como la proliferación celular juegan un papel en la formación de lesiones ateroscleróticas.

Los trastornos fibróticos a menudo se deben a la formación anormal de una matriz extracelular. Los ejemplos de trastornos fibróticos incluyen la cirrosis hepática y los trastornos de las células proliferativas mesangiales. La cirrosis hepática se caracteriza por el aumento de los componentes de la matriz extracelular que da como resultado la formación de una cicatriz hepática. La cirrosis hepática puede provocar enfermedades tales como la cirrosis del

hígado. Un aumento de la matriz extracelular que da como resultado una cicatriz hepática también puede ser causado por una infección viral tal como la hepatitis. Los lipocitos parecen desempeñar un papel importante en la cirrosis hepática.

Los trastornos mesangiales son provocados por la proliferación anormal de células mesangiales. Los trastornos de las células hiperproliferativas mesangiales incluyen diversas enfermedades renales humanas, tales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefroesclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes, y las glomerulopatías.

Otra enfermedad con un componente proliferativo es la artritis reumatoide. La artritis reumatoide generalmente se considera una enfermedad autoinmune que se piensa que está asociada con la actividad de las células T autorreactivas y que es causada por autoanticuerpos producidos contra el colágeno y la IgE.

Otros trastornos que pueden incluir un componente proliferativo celular anormal incluyen el síndrome de Bechet, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la cardiopatía isquémica, el síndrome posdiálisis, la leucemia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la vasculitis, la histiocitosis lipídica, el choque séptico, y la inflamación en general.

La hipersensibilidad cutánea de contacto y el asma son sólo dos ejemplos de respuestas inmunes que pueden estar asociadas con una morbilidad significativa. Otras incluyen dermatitis atópica, eccema, síndrome de Sjögren, incluyendo queratoconjuntivitis seca como consecuencia del síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debido a reacciones a picaduras de artrópodos, enfermedad de Crohn, úlcera aftosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, colitis ulcerosa, lupus eritematoso cutáneo, esclerodermia, vaginitis, proctitis, y erupciones medicamentosas. Estas afecciones pueden provocar uno cualquiera o más de los siguientes síntomas o signos: picazón, hinchazón, enrojecimiento, ampollas, costras, ulceración, dolor, descamación, agrietamiento, pérdida de cabello, cicatrices, o supuración de líquido, que afecta la piel, los ojos o las membranas mucosas.

En la dermatitis atópica, y el eccema en general, la infiltración de leucocitos mediada inmunológicamente (en particular la infiltración de células mononucleares, linfocitos, neutrófilos, y eosinófilos) en la piel contribuye de manera importante a la patogénesis de estas enfermedades. El eccema crónico también se asocia con una hiperproliferación significativa de la epidermis. La infiltración de leucocitos mediada inmunológicamente también ocurre en otros sitios además de la piel, tales como en las vías respiratorias en el asma y en la glándula productora de lágrimas del ojo en la queratoconjuntivitis seca.

En una realización no limitativa, los compuestos de la presente invención se usan como agentes tópicos en el tratamiento de dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, psoriasis, síndrome de Sjögren, incluyendo queratoconjuntivitis seca como consecuencia del síndrome de Sjögren, alopecia areata, respuestas alérgicas debido a reacciones a picaduras de artrópodos, enfermedad de Crohn, úlcera aftosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, colitis ulcerosa, asma, asma alérgica, lupus eritematoso cutáneo, esclerodermia, vaginitis, proctitis, y erupciones medicamentosas. El nuevo método también puede ser útil para reducir la infiltración de la piel por leucocitos malignos en enfermedades tal como la micosis fungoide. Estos compuestos también se pueden usar para tratar un estado de ojo seco por deficiencia de agua (tal como la queratoconjuntivitis inmunomediada) en un paciente que lo padece, administrando el compuesto por vía tópica en el ojo.

Los estados patológicos que pueden tratarse según la presente invención incluyen, por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, diversos tipos de cáncer, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error refractivo, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, celíaca, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, (PKD1) o 4 (PKD2), síndrome de Prader-Willi, enfermedad de células falciformes, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

Otros estados o afecciones patológicos que pueden tratarse con los compuestos descritos según la presente invención incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), anorexia nerviosa, trastorno de ansiedad, aterosclerosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, trastorno bipolar, síndrome de la fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad cardíaca coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del intestino irritable, lupus, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, obesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, accidente cerebrovascular, tromboangitis obliterante, síndrome de Tourette, vasculitis.

Otros estados o afecciones patológicos adicionales que pueden tratarse con los compuestos descritos según la presente invención incluyen aceruloplasminemia, acondrogénesis tipo II, acondroplasia, acrocefalia, enfermedad de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, enfermedad de Canavan, poliposis adenomatosa de *Coli*, deficiencia de ALA deshidratasa, deficiencia de adenilosuccinato liasa, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria

de ALA-D, deficiencia de ALA deshidratasa, alcaptonuria, enfermedad de Alexander, ocronosis alcaptonúrica, deficiencia de alfa 1-antitripsina, inhibidor de alfa-1 proteinasa, enfisema, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Alström, enfermedad de Alexander, amelogénesis imperfecta, deficiencia de ALA deshidratasa, enfermedad de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidad a andrógenos, anemia angioqueratoma corporal difuso, angiomatosis de la retina (Enfermedad de von Hippel-Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, artrocalasia múltiple congénita (síndrome de Ehlers-Danlos, tipo artrocalasia), ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, hipertensión pulmonar primaria, enfermedad de Sandhoff, neurofibromatosis tipo II, síndrome de cutis gyrata de Beare-Stevenson, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Benjamin, beta-talasemia, neurofibromatosis acústica bilateral (neurofibromatosis tipo II), trombofilia del factor V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinencia pigmentaria), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), enfermedad de Bourneville (esclerosis tuberosa), enfermedad priónica, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, enfermedad de los huesos frágiles (osteogénesis imperfecta), síndrome de pulgar ancho-hallux (síndrome de Rubinstein-Taybi), diabetes bronceada/diabetes bronceada Cirrosis (hemocromatosis), atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiencia de lipoproteína lipasa), enfermedad granulomatosa crónica (EGC), displasia campomélica, deficiencia de biotinidasa, miocardiopatía (síndrome de Noonan), maullido de gato, ausencia congénita de los conductos deferentes (CAVD), síndrome cardiofacial de Caylor (CBAVD), porfiria eritropoyética congénita (CEP), fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, síndrome de condrodistrofia (acondroplasia), displasia otoespondilomegaepifisaria, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers-Danlos, displasia tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne (poliposis adenomatosa familiar), porfiria eritropoyética congénita, cardiopatía congénita, metahemoglobinemia/metahemoglobinemia congénita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de anomalía facial conotruncal, anemia de Cooley (beta-talasemia), enfermedad por almacenamiento de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedad del transporte de cobre (enfermedad de Menkes), coproporfiria hereditaria, síndrome de Cowden, disartrosis craneofacial (síndrome de Crouzon), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (enfermedad priónica), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotónica), síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, hiperoxaluria primaria, displasia espondiloepimetafisaria (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipos Duchenne y Becker (DBMD), síndrome de Usher, enfermedades nerviosas degenerativas, incluyendo el síndrome de De Grouchy y el síndrome de Dejerine-Sottas, discapacidades del desarrollo, atrofia muscular espinal distal, tipo V, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, esclerosis difusa de cuerpos globoides (Enfermedad de Krabbe), síndrome de Di George, deficiencia del receptor de dihidrotestosterona, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Down, enanismo, protoporfiria eritropoyética, deficiencia de 5-aminolevulinato sintetasa eritroide, porfiria eritropoyética, protoporfiria eritropoyética, uroporfiria eritropoyética, ataxia de Friedreich-poliserositis paroxística familiar, porfiria cutánea tardía, neuropatía sensible a la presión familiar, hipertensión pulmonar primaria (HPP), enfermedad fibroquística del páncreas, síndrome del cromosoma X frágil, galactosemia, trastornos cerebrales genéticos, hepatitis de células gigantes (hemocromatosis neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elástico), enfermedad de Gunther (porfiria eritropoyética congénita), hemocromatosis, síndrome de Hallgren, anemia de células falciformes, hemofilia, porfiria hepatoeritropoyética (HEP), enfermedad de Hippel-Lindau (enfermedad de von Hippel-Lindau), enfermedad de Huntington, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria), hiperandrogenismo, hipocondroplasia, anemia hipocrómica, trastornos del sistema inmune, incluyendo la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, enfermedades renales, incluyendo hiperoxaluria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demencia lacunar, acondrogénesis de Langer-Saldino, ataxia telangiectasia, síndrome de Lynch, deficiencia de lisil hidroxilasa, enfermedad de Machado-Joseph, trastornos metabólicos, incluyendo displasia de Kniest, síndrome de Marfan, trastornos del movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrosis quística, síndrome de Muenke, neurofibromatosis múltiple, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad renal poliquística, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune-Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatosis, síndrome de hiperuricemia primaria (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensión pulmonar primaria, demencia degenerativa senil primaria, enfermedad priónica, progeria (síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford), corea progresiva, enfermedad hereditaria crónica (enfermedad de Huntington), atrofia muscular progresiva, atrofia muscular espinal, acidemia propiónica, protoporfiria, distrofia miotónica proximal, hipertensión arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elástico), Rb (retinoblastoma), enfermedad de Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I), poliserositis recurrente, trastornos de la retina, retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de sarcoma, mama, leucemia y glándula suprarrenal (SBLA), esclerosis tuberosa (esclerosis tuberosa), SDAT, SED congénita (displasia espondiloepifisaria congénita), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick), SEDc (displasia espondiloepifisaria congénita), SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafisaria, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, trastornos de la pigmentación de la piel, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética sudafricana (porfiria variegata), parálisis espástica hereditaria ascendente de inicio infantil, trastornos del habla y de la comunicación, esfingolipidosis, enfermedad de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelosa, síndrome de Stickler, accidente cerebrovascular, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, deficiencia de tetrahidrobiopterina, beta-

talasemia, enfermedad de la tiroides, neuropatía tomaculosa (neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión).

El término "neoplasia" o "cáncer" se utiliza a lo largo de la memoria decriptiva para referirse al proceso patológico que da como resulta la formación y crecimiento de una neoplasia cancerosa o maligna, es decir, tejido anormal (sólido) o células (no sólidas) que crecen por proliferación celular, a menudo más rápidamente de lo normal, y continúan creciendo después de que cesan los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Las neoplasias malignas muestran una falta parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y la mayoría invade los tejidos circundantes, pueden hacer metástasis en varios sitios, es probable que recurran después de un intento de extirpación, y pueden causar la muerte del paciente a menos que se traten adecuadamente. Como se usa aquí, el término neoplasia se usa para describir todos los estados de enfermedad cancerosos, y abarca o engloba el proceso patológico asociado con tumores malignos hematógenos, ascíticos y sólidos. Los cánceres ejemplares que pueden tratarse con los compuestos descritos aquí, ya sea solos o en combinación con al menos un agente anticanceroso adicional, incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias; linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no de Hodgkin; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; sarcomas, incluyendo sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células pineales, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, y teratocarcinomas. Cánceres adicionales que pueden ser tratados usando los compuestos descritos según la presente invención incluyen, por ejemplo, leucemia granulocítica aguda, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), adenocarcinoma, adenosarcoma, cáncer suprarrenal, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, astrocitoma anaplásico, angiosarcoma, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, linfoma de células B, cáncer de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de médula ósea, cáncer de intestino, cáncer de cerebro, glioma del tronco encefálico, cáncer de mama, cáncer de mama triple (estrógeno, progesterona y HER-2) negativo, cáncer de mama doble negativo (dos de estrógeno, progesterona y HER-2 son negativos), simple negativo (uno de estrógeno, progesterona y HER-2 es negativo), cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama negativo para HER2, cáncer de mama negativo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama luminal A, cáncer de mama luminal B, cáncer de mama Her2-negativo, cáncer de mama HER2-positivo o negativo, cáncer de mama negativo para el receptor de progesterona, cáncer de mama positivo para el receptor de progesterona, cáncer de mama recurrente, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, condrosarcoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo, melanoma cutáneo, astrocitoma difuso, carcinoma ductal in situ (CDIS), cáncer de endometrio, ependimoma, sarcoma epitelioide, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, cáncer de trompa de Falopio, fibrosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma tumoral de células germinales multiforme (GBM), glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, hemangioendotelioma, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, carcinoma ductal infiltrante (IDC), carcinoma lobulillar infiltrante (IIC), cáncer de mama inflamatorio (IBC), cáncer intestinal, cáncer de conducto biliar intrahepático, cáncer de mama invasivo/infiltrante, cáncer de células de los islotes, cáncer de mandíbula, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leiomiosarcoma, metástasis leptomeníngeas, leucemia, cáncer de labio, liposarcoma, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ, astrocitoma de bajo grado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglio linfático, linfoma, cáncer de mama masculino, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, carcinoma de células de Merkel, condrosarcoma mesenquimatoso, mesotelioma mesenquimatoso, cáncer de mama metastásico, melanoma metastásico, cáncer de cuello escamoso metastásico, gliomas mixtos, teratoma monodérmico, cáncer de boca, carcinoma mucinoso, melanoma de la mucosa, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer de cuello, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos (NET), linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), cáncer de células de avena, cáncer ocular, melanoma ocular, oligodendroglioma, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, sarcoma osteogénico, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, carcinoma peritoneal primario de ovario, tumor del estroma del cordón sexual de ovario, enfermedad de Paget, cáncer de páncreas, carcinoma papilar, cáncer de seno paranasal, cáncer de paratiroides, cáncer pélvico, cáncer de pene, cáncer de nervios periféricos, cáncer peritoneal, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor de la región pineal, pineoblastoma, cáncer de la glándula pituitaria, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma óseo, sarcoma, cáncer de senos nasales, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico (SCLC), cáncer de intestino delgado, cáncer de columna vertebral, cáncer de columna vertebral, cáncer de médula espinal, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, linfoma de células T, cáncer testicular,

cáncer de garganta, timoma/carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de lengua, cáncer de amígdalas, cáncer de células transicionales, cáncer de trompas, carcinoma tubular, cáncer no diagnosticado, cáncer ureteral, cáncer uretral, adenocarcinoma uterino, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, leucemia linfoblástica aguda de linaje de células T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linaje de células T (T-LL), linfoma periférico de células T, leucemia de células T en adultos, LLA pre-B, linfomas pre-B, linfoma de células B grandes, linfoma de Burkitt, LLA de células B, LLA positiva al cromosoma Philadelphia, LMC positiva al cromosoma Philadelphia, leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LMA), leucemia linfocítica granular grande, leucemia crónica de células T en adultos, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular; linfoma de tejido linfático asociado a las mucosas (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma nodal de células B de la zona marginal (NMZL); linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL); linfoma intravascular de células B grandes; linfoma de derrame primario; o granulomatosis linfomatoide; leucemia prolinfocítica de células B; linfoma/leucemia esplénica, no clasificable, linfoma difuso de pulpa roja esplénico de células B pequeñas; linfoma linfoplasmocítico; enfermedades de cadena pesada, por ejemplo, enfermedad de cadena pesada alfa, enfermedad de cadena pesada gamma, enfermedad de cadena pesada Mu, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma solitario de hueso; plasmocitoma extraóseo; linfoma primario del centro del folículo cutáneo, linfoma de células B grandes rico en células T/histocitos, DLBCL asociado con inflamación crónica; virus de Epstein-Barr (VEB)+ DLBCL de ancianos; linfoma mediastínico primario de células B grandes (tímico), DLBCL cutáneo primario, tipo pierna, linfoma de células B grandes ALK+, linfoma plasmablástico; linfoma de células B grandes que surge en multicéntrico asociado a HHV8, enfermedad de Castleman; linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grandes, o linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico.

IV. TERAPIA COMBINADA

Los compuestos descritos de Fórmula I, II, III, IV, V y VI se pueden usar en una cantidad eficaz solos o en combinación con otro compuesto de la presente invención u otro agente bioactivo para tratar a un hospedante tal como un ser humano con un trastorno como se describe aquí.

La expresión "agente bioactivo" se usa para describir un agente, distinto del compuesto seleccionado según la presente invención, que se puede usar en combinación o alternancia con un compuesto de la presente invención para lograr un resultado deseado de terapia. En una realización, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran de manera que sean activos in vivo durante períodos de tiempo superpuestos, por ejemplo tengan Cmax, Tmax, AUC u otro parámetro farmacocinético superpuestos en el período de tiempo. En otra realización, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran a un hospedante que lo necesita y que no tiene parámetros farmacocinéticos superpuestos, sin embargo, uno tiene un impacto terapéutico en la eficacia terapéutica del otro.

En un aspecto de esta realización, el agente bioactivo es un modulador inmune, que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de puntos de control, que incluye, como ejemplos no limitativos, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG-3, un inhibidor de TIM-3, inhibidores del supresor de Ig del dominio V de la activación de células T (VISTA), una molécula pequeña, un péptido, un nucleótido, u otro inhibidor. En ciertos aspectos, el modulador inmunitario es un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal.

Los inhibidores de PD-1 que bloquean la interacción de PD-1 y PD-L1 mediante la unión al receptor de PD-1, y a su vez inhiben la supresión inmune, incluyen, por ejemplo, nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), pidilizumab, AMP-224 (AstraZeneca and MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company e Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro), y el inhibidor de PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.). Los inhibidores de PD-L1 que bloquean la interacción de PD-1 y PD-L1 mediante la unión al receptor de PD-L1, y a su vez inhiben la supresión inmune, incluyen, por ejemplo, atezolizumab (Tecentriq), durvalumab (AstraZeneca y MedImmune), KN035 (Alphamab), y BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). Los inhibidores del punto de control CTLA-4 que se unen a CTLA-4 e inhiben la supresión inmunitaria incluyen, pero no se limitan a, ipilimumab, tremelimumab (AstraZeneca y MedImmune), AGEN1884 y AGEN2041 (Agenus). Los inhibidores del punto de control LAG-3 incluyen, pero no se limitan a, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis), y el inhibidor dual de PD-1 y LAG-3 MGD013 (MacroGenics). Un ejemplo de un inhibidor de TIM-3 es TSR-022 (Tesaro).

En aún otra realización, uno de los compuestos activos descritos aquí se puede administrar en una cantidad eficaz para el tratamiento de tejido anormal del sistema reproductor femenino, tal como cáncer de mama, ovario, endometrio o útero, en combinación o alternancia con una cantidad eficaz de un inhibidor de estrógeno que incluye, pero no se limita a, un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), un SERD (degradador selectivo del receptor de estrógeno), un degradador completo del receptor de estrógeno, u otra forma de antagonista o agonista de estrógeno parcial o completo. Los antiestrógenos parciales como el raloxifeno y el tamoxifeno conservan algunos efectos similares a los del estrógeno, incluyendo una estimulación del crecimiento uterino similar a la del estrógeno, y también, en algunos casos, una acción similar a la del estrógeno durante la progresión del cáncer de

mama que en realidad estimula el crecimiento del tumor. Por el contrario, el fulvestrant, un antiestrógeno completo, no tiene acción similar a la del estrógeno en el útero, y es eficaz en tumores resistentes al tamoxifeno. Los ejemplos no limitativos de compuestos antiestrógenos se proporcionan en los documentos WO 2014/19176 asignados a Astra Zeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 y US2013/0178445 asignados a Olema Pharmaceuticals, y las patentes de EE. UU. números 9.078.871, 8.853.423 y 8.703, 810, así como los documentos US 2015/0005286, WO 2014/205136 y WO 2014/205138. Ejemplos adicionales no limitativos de compuestos antiestrógenos incluyen: SERM tales como anordrina, bazedoxifeno, broparestriol, clorotrianiseno, citrato de clomifeno, ciclofenilo, lasofoxifeno, ormeloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y fulvestrant; inhibidores de la aromatasa tales como aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano, y letrozol; y antigonadotropinas tales como leuprorelina, cetrorelix, alilestrenol, acetato de cloromadinona, acetato de ciproterona, acetato de delmadinona, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol, acetato de noretisterona, progesterona, y espironolactona. Otros ligandos estrogénicos que se pueden usar según la presente invención se describen en las patentes de EE. UU. núms. 4.418.068; 5.478.847; 5.393.763; y 5.457.117, el documento WO2011/156518, las patentes de EE. UU. núms. 8.455.534 y 8.299.112, las patentes de EE. UU. núms. 9.078.871; 8.853.423; 8.703.810; los documentos US 2015/0005286; and WO 2014/205138, US2016/0175289, US2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 y WO 2007/087684.

En otra realización, un compuesto activo descrito aquí se puede administrar en una cantidad eficaz para el tratamiento de tejido anormal del sistema reproductor masculino, tal como cáncer de próstata o testicular, en combinación o alternancia con una cantidad eficaz de un inhibidor de andrógenos (tal como testosterona), incluyendo, pero sin limitarse a, un modulador selectivo del receptor de andrógeno, un degradador selectivo del receptor de andrógeno, un degradador completo del receptor de andrógeno, u otra forma de antagonista parcial o completo de andrógenos. En una realización, el cáncer de próstata o testicular es resistente a los andrógenos. Se proporcionan ejemplos no limitativos de compuestos antiandrógenos en el documento WO 2011/156518 y las patentes de EE. UU. números 8.455.534 y 8.299.112. Ejemplos adicionales no limitativos de compuestos antiandrógenos incluyen: enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drospirenona, ketoconazol, topilutamida, acetato de abiraterona, y cimetidina.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de ALK. Los ejemplos de inhibidores de ALK incluyen, pero no se limitan a, crizotinib, alectinib, ceritinib, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, entrectinib (RXDX-101), y AP26113.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de EGFR. Ejemplos de inhibidores de EGFR incluyen erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif), rociletinib (CO-1686), osimertinib (Tagrisso), olmutinib (Olita), naquotinib (ASP8273), nazartinib (EGF816), PF-06747775 (Pfizer), icotinib (BPI-2009), neratinib (HKI-272; PB272); avitinib (AC0010), EAI045, tarloxotinib (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (Pfizer), tesevatinib (XI,647; EXEL-7647; KD-019), transtinib, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, y dacomitinib (PF-00299804; Pfizer).

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de HER-2. Los ejemplos de inhibidores de HER-2 incluyen trastuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansina, y pertuzumab.

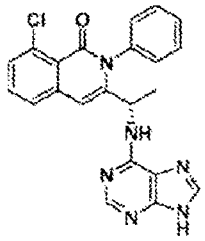
En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de CD20. Los ejemplos de inhibidores de CD20 incluyen obinutuzumab, rituximab, fatumumab, ibritumomab, tositumomab, y ocrelizumab.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de JAK3. Los ejemplos de inhibidores de JAK3 incluyen tasocitinib.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de BCL-2. Los ejemplos de inhibidores de BCL-2 incluyen venetoclax, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi]benzamida), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)fenil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbutan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonilbenzamida) (navitoclax), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-cloro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida), GX15-070 (mesilato de obatoclax, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-dimetil-H-pirrol-2-il)metiliden]-4-metoxipirrol-2-iliden]indol; ácido metanosulfónico))), 2-metoxi-antimicina A3, YC137 (4-(4,9-dioxo-4,9-dihidronafto[2,3-d]tiazol-2-ilamino)-fenil éster), pogosina, 2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato de etilo, Nilotinib-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-5-[[2-(1-metiletil)fenil]metil]benzamida), Apogossipolona (ApoG2), HA14-1, AT101, sabutoclax, ácido gambógico, o G3139 (Oblimersen).

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de cinasa. En una realización, el inhibidor de cinasa se selecciona de un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), o un inhibidor de la tirosina cinasa del bazo (Syk), o una combinación de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de la PI3 cinasa incluyen, pero no se limitan a, wortmanina, demetoxiviridina, perifosina, idelalisib, pictilisib, Palomid 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, and AEZS-136, duvelisib, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (Taselisib) (2-[4-[2-(2-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepin-9-il]pirazol-1-il]-2-metilpropanamida), MLN-1117 ((S)-metilfosfonato de hidrógeno y (2R)-1-fenoxi-2-butanilo; o Metil(oxo) {[(2R)-1-fenoxi-2-butanil]oxi}fosfonio)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-Metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-4-piridinil]-2-tiazolil]-1,2-pirrolidindicarboxamida), GSK2126458 (2,4-Difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida) (omipalisib), TGX-221 ((±)-7-Metil-2-(morfolin-4-il)-9-(1-fenilaminoetil)-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona), GSK2636771 (Dihidrocloruro de ácido 2-metil-1-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico), KIN-193 (ácido (R)-2-((1-(7-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)etil)amino)benzoico), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-mohidroxipropan-1-ona), GS-1101 (5-fluoro-3-fenil-2-([S)]-1-[9H-purin-6-ilamino]-propil)-3H-quinazolin-4-ona), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida), BAY80-6946 (2-amino-N-(7-metoxi-8-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidroimidazo[l,2-c]quinaz), AS 252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-iliden]-tiazolidin-2,4-diona), CZ 24832 (5-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida), Buparlisib (5-[2,6-Di(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)-2-piridinamina), GDC-0941 (2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]-4-(4-morfolinil)tieno[3,2-d]pirimidina), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6 il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (también conocida como RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(carboximetil)-8-(3-guanidinopropil)-17-(hidroximetil)-3,6,9,12,15-pentaoxo-1-(4-(4-oxo-8-fenil-4H-cromen-2-il)morfolin-4-io)-2-oxa-7,10,13,16-tetraazaoctadecan-18-oato), PF-05212384 84 (N-[4-[[4-(Dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-N'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea) (gedatolisib), LY3023414, BEZ235 (2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil}propanonitrilo) (dactolisib), XI,-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida) y GSK1059615 (5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilen]-2,4-tiazolidendiona), PX886 (acetato de [(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[bis(prop-2-enil)amino]metiliden]-5-hidroxi-9-(metoximetil)-9a,11a-dimetil-1,4,7-trioxo-2,3,3a,9,10,11-hexahidroindeno[4,5h]isocromen-10-ilo] (también conocido como sonolisib)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, pilaralisib, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, voxtalisib, alpelisib, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, copanlisib (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-metiladenina), AS-252424, AS-604850, apitolisib (GDC-0980; RG7422), y la estructura descrita en el documento WO2014/071109 que tiene la fórmula:



Compuesto 292

Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ibrutinib (también conocido como PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona), inhibidores basados en dianilinopirimidina, tales como AVL-101 y AVL-291/292 (N-(3-((5-fluoro-2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida) (Avila Therapeutics) (véase la publicación de patente de EE. UU. núm. 2011/0117073), Dasatinib ([N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida], LFM-A13 (alfa-ciano-beta-hidroxi-beta-metil-N-(2,5-ibromofenil)propenamida), GDC-0834 ([RN-(3-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida], CGI-560 4-(terc-butil)-N-(3-(8-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)benzamida, CGI-1746 (4-(terc-butil)-N-(2-metil-3-(4-metil-6-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)benzamida), CNX-774 (4-((4-((3-acrilamidofenil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)-N-metilpicolinamida), CTA056 (7-bencil-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-g]quinoxalin-6(5H)-ona), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (hidrocloruro de 4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida), QL-47 (1-(1-acriloilindolin-6-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[h][1,6]naftiridin-2(1H)-ona), y RN486

(6-ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona), y otras moléculas capaces de inhibir la actividad de BTK, por ejemplo los inhibidores de BTK descritos en Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59.

Los inhibidores de Syk incluyen, por ejemplo, cerdulatinib (4-(ciclopropilamino)-2-((4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida), entospletinib (6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina), fostamatinib (dihidrógeno fosfato de [6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil}amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo), sal disódica de fostamatinib (fosfato de sodio y (6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metilo), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino)-nicotinamida HCl), RO9021 (amida del ácido 6-[(1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino]-4-(5,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-piridazin-3-carboxílico), imatinib (Gleevac; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(4-metil-3-{[4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)benzamida), estaurosporina, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-(p-tolilamino)pirimidin-5-carboxamida), PP2 (1-(terc-butil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-4-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxamida), PRT-062607 (hidrocloruro de (4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida), R112 (3,3'-((5-fluoropirimidin-2,4-diil)bis(azanediil))difenol), R348 (3-etil-4-metilpiridina), R406 (6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona), piceatannol (3-hidroxiresveratol), YM193306 (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), 7-azaindol, piceatannol, ER-27319 (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), Compuesto D (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), PRT060318 (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), luteolina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), apigenina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), quercetina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), fisetina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), miricetina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), morina (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643).

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de MEK. Los inhibidores de MEK son bien conocidos, e incluyen, por ejemplo, trametinib/GSKl120212 (N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il}fenil)acetamida), selumetinib (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-3-metilbencimidazol-5-carboxamida), pimasertib/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol), refametinib/BAY869766/RDEAl 19 (N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-Dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxamida), R05126766 (3-[[3-Fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxicromen-2-ona), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinan-2il)metil)benzamida), o AZD8330 (2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2 hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, cobimetinib, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, binimetinib, SL-327, TAK-733, PD318088.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de Raf. Se conocen inhibidores de Raf e incluyen, por ejemplo, Vemurafinib (N-[3-[[5-(4-Clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil]-1-propanosulfonamida), tosilato de sorafenib (4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida;4-metilbencenosulfonato), AZ628 (3-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilamino)fenil)benzamida), NVP-BHG712 (4-metil-3-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida), RAF-265 (1-metil-5-[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-4-il]oxi-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencimidazol-2-amina), 2-bromoaldisina (2-bromo-6,7-dihidro-1H,5H-pirrolo[2,3-c]azepin-4,8-diona), inhibidor de la Raf cinasa IV (2-cloro-5-(2-fenil-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol -4-il)fenol), N-óxido de sorafenib (1-óxido de 4-[4-[[[[4-Cloro-3 (trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2piridinacarboxamida), PLX-4720, dabrafenib (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120 y GX818 (Encorafenib).

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de AKT, que incluye, pero no se limita a, MK-2206, GSK690693, Perifosina, (KRX-0401), GDC-0068, Triciribina, AZD5363, Honokiol, PF-04691502 y Miltefosina, un inhibidor de FLT-3, que incluye, pero no se limita a, P406, Dovitinib, Quizartinib (AC220), Amuvatinib (MP-470), Tandutinib (MLN518), ENMD-2076 y KW-2449, o una combinación de los mismos.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de mTOR. Los ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a, rapamicina y sus análogos, everolimus (Afinitor), temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus, y deforolimus. Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, tametinib/GSKI120212 (N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il}fenil)acetamida), selumetinob (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-3-metilbencimidazol-5-carboxamida), pimasertib/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol) (cobimetinib), refametinib/BAY869766/RDEAl19 (N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-6 carboxamida), R05126766 (3-[[3-Fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxicromen-2-ona), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinan-2 il)metil)benzamida), o AZD8330 (2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida).

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de RAS. Los ejemplos de inhibidores de RAS incluyen, pero no se limitan a, reolisina y siG12D LODER.

En una realización, el agente bioactivo es un inhibidor de HSP. Los inhibidores de HSP incluyen, pero no se limitan a, geldanamicina o 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), y radicicol.

Los compuestos bioactivos adicionales incluyen, por ejemplo, everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de aFLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de Aurora cinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de IGFR-TK inhibidor, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de la Map cinasa cinasa (mek), un anticuerpo trampa de VEGF, pemetrexed, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR$_1$ KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentán, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES(dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinametil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido suberoil analina hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna de *Bacillus* Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cremofor, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetan, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de

arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposomal, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, y mezclas de los mismos.

En una realización, el agente bioactivo se selecciona de, pero no se limitan a, Mesilato de Imatinib (Gleevac®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®), Bosutinib (Bosulif®), Trastuzumab (Herceptin®), trastuzumab-DM1, Pertuzumab (PerjetaTM), Lapatinib (Tykerb®), Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Cetuximab (Erbitux®), Panitumumab (Vectibix®), Vandetanib (Caprelsa®), Vemurafenib (Zelboraf®), Vorinostat (Zolinza®), Romidepsin (Istodax®), Bexaroteno (Tagretin®), Alitretinoína (Panretin®), Tretinoína (Vesanoid®), Carfilizomib (KyprolisTM), Pralatrexato (Folotyn®), Bevacizumab (Avastin®), Ziv-aflibercept (Zaltrap®), Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®), Pazopanib (Votrient®), Regorafenib (Stivarga®), y Cabozantinib (CometriqTM).

En ciertos aspectos, el agente bioactivo es un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un radioterapéutico, un agente terapéutico adicional, o un agente inmunosupresor.

Los agentes bioactivos quimioterapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, una molécula radiactiva, una toxina, también denominada citotoxina o agente citotóxico, que incluye cualquier agente que sea perjudicial para la viabilidad de las células, y liposomas u otras vesículas que contienen compuestos quimioterapéuticos. Los agentes farmacéuticos anticancerígenos generales incluyen: Vincristina (Oncovin®) o vincristina liposomal (Marqibo®), Daunorubicina (daunomycin or Cerubidine®) o doxorubicina (Adriamycin®), Citarabina (arabinósido de citosina, ara-C, o Cytosar®), L-asparaginasa (Elspar®) o PEG-L-asparaginasa (pegaspargasa o Oncaspar®), Etopósido (VP-16), Tenipósido (Vumon®), 6-mercaptopurina (6-MP o Purinethol®), Metotrexato, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Prednisona, Dexametasona (Decadron), imatinib (Gleevec®), dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®), bosutinib (Bosulif®), y ponatinib (Iclusig™). Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados adicionales incluyen, pero no se limitan a, 1-deshidrotestosterona, 5-fluorouracil decarbazina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, actinomicina D, adriamicina, aldesleuquina, un agente alquilante, alopurinol sódico, altretamina, amifostina, anastrozol, antramicina (AMC)), un agente antimitótico, cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), diamino dicloro platino, antraciclina, un antibiótico, un antimetabolito, asparaginasa, BCG vivo (intravesical), fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona, bicalutamida, sulfato de bleomicina, busulfán, leucoborina cálcica, caliqueamicina, capecitabina, carboplatino, lomustina (CCNU), carmustina (BSNU), clorambucilo, cisplatino, cladribina, colchicina, estrógenos conjugados, ciclofosfamida, ciclotosfamida, citarabina, citarabina, citocalasina B, citoxano, dacarbazina, dactinomicina, dactinomicina (anteriormente actinomicina), daunirubicina HCL, citrato de daunorrubicina, denileuquina diftitox, dexrazoxano, dibromomanitol, dihidroxiantracin diona, docetaxel, mesilato de dolasetrón, doxorubicina HCL, dronabinol, L-asparaginasa de *E. coli*, emetina, epoetina-α, L-asparaginasa de *Erwinia*, estrógenos esterificados, estradiol, fosfato sódico de estramustina, Bromuro de etidio, etinilestradiol, etidronato, factor de etopósido citrororum, fosfato de etopósido, Filgrastim, Floxuridina, fluconazol, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, gemcitabina HCL, glucocorticoides, acetato de goserelina, gramicidina D, granisetrón HCL, hidroxiurea, idarrubicina HCL, ifosfamida, interferón α-2b, irinotecán HCL, letrozol, leucovorina cálcica, acetato de leuprolida, levamisol HCL, lidocaína, lomustina, maitansinoide, mecloretamina HCL, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán HCL, mercaptipurina, mesna, metotrexato, metiltestosterona, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, acetato de octreotida, ondansetrón HCL, paclitaxel, pamidronato disódico, pentostatina, pilocarpina HCL, plimicina, polifeprosan 20 con implante de carmustina, porfímero sódico, procaína, procarbazina HCL, propranolol, rituximab, sargramostim, estreptozotocina, tamoxifeno, taxol, tenipósido, tenopósido, testolactona, tetracaína, tiotepa clorambucilo, tioguanina, tiotepa, topotecán HCL, citrato de toremifeno, trastuzumab, tretinoína, valrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, y tartrato de vinorelbina.

Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden administrar en combinación con un degronímero descrito aquí pueden incluir bevacizumab, sutinib, sorafenib, 2-metoxiestradiol o 2ME2, finasunato, vatalanib, vandetanib, aflibercept, volociximab, etaracizumab (MEDI-522), cilengitida, erlotinib, cetuximab, panitumumab, gefitinib, trastuzumab, dovitinib, figitumumab, atacicept, rituximab, alemtuzumab, aldesleukina, atlizumab, tocilizumab, temsirolimus, everolimus, lucatumumab, dacetuzumab, HLL1, huN901-DM1, atiprimod, natalizumab, bortezomib, carfilzomib, marizomib, tanespimycin, mesilato de saquinavir, ritonavir, mesilato de nelfinavir, sulfato de indinavir, belinostat, panobinostat, mapatumumab, lexatumumab, dulanermina, ABT-737, oblimersen, plitidepsina, talmapimod, P276-00, enzastaurina, tipifarnib, perifosina, imatinib, dasatinib, lenalidomida, talidomida, simvastatina, celecoxib, bazedoxifeno, AZD4547, rilotumumab, oxaliplatino (Eloxatin), PD0332991, ribociclib (LEE011), amebaciclib (LY2835219), HDM201, fulvestrant (Faslodex), exemestano (Aromasin), PIM447, ruxolitinib (INC424), BGJ398, necitumumab, pemetrexed (Alimta), y ramucirumab (IMC-1121B).

En un aspecto de la invención, el compuesto descrito se administra en combinación con un agente antiinfeccioso, por ejemplo, pero sin limitarse a, un agente anti-VIH, un agente anti-VHC, un agente anti-VHB, u otro agente antiviral o anti-bacteriano. En una realización, el agente anti-VIH puede ser, pero no se limita a, por ejemplo, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (NRTI), otro inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la fusión, entre otros. Los inhibidores de la transcriptasa inversa

nucleótidos/nucleósidos (NRTI) incluyen, pero no se limitan a, abacavir o ABC (Ziagen), didanosina o ddI (Videx), emtricitabina o FTC (Emtriva), lamivudina o 3TC (Epivir), ddC (zalcitabina), estavudina o d4T (Zerit), tenofovircor TDF (Viread), D-D4FC (Reverset), y zidovudina o AZT o ZDV (Retrovir). Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) incluyen, pero no se limitan a, delavirdina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), etravirina (Intelence), nevirapina (Viramune), y rilpivirina (Edurant). Los inhibidores de la proteasa (IP) anti-VIH incluyen, pero no se limitan a, atazanavir o ATV (Reyataz), darunavir or DRV (Prezista), fosamprenavir o FPV (Lexiva), indinavir o IDV (Crixivan), lopinavir + ritonavir, o LPV/r (Kaletra), nelfinavir o NFV (Viracept), ritonavir o RTV (Norvir), saquinavir o SQV (Invirase), tipranavir, o TPV (Aptivus), cobicistat (Tybost), atazanavir + cobicistat, o ATV/COBI (Evotaz), darunavir + cobicistat, o DRV/COBI (Prezcobix). Los inhibidores de la fusión anti-VIH incluyen, pero no se limitan a, enfuvirtida o ENF o T-20 (Fuzeon). Los tratamientos anti-VIH también incluyen, pero no se limitan a, Maraviroc o MVC (Selzentry). Los inhibidores de la integrasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir (Vitekta) y Raltegravir (Isentress). Los agentes combinados contra el VIH incluyen abacavir + dolutegravir + lamivudina o ABC/DTG/3TC (Triumeq), abacavir + lamivudina o ABC/3TC (Epzicom), abacavir + lamivudina + zidovudina o ABC/3TC/ZDV (Trizivir), efavirenz + emtricitabina + tenofovir o EFV/FTC/TDF (Atripla, Tribuss), elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida o EVG/COBI/FTC/TAF o ECF/TAF (Genvoya; (Stribild), emtricitabina + rilpivirina + tenofovir o FTC/RPV/TAF (Odefsey); emtricitabina + rilpivirina + tenofovir o FTC/RPV/TDF (Complera), emtricitabina + tenofovir o TAF/FTC (Descovy), emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (Truvada) y lamivudina + zidovudina o 3TC/ZDV (Combivir). Otros compuestos anti-VIH incluyen, pero no se limitan a, Racivir, L-FddC, L-FD4C, SQVM (mesilato de saquinavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), inhibidores de fusión tal como T20, entre otros, Fuseon y mezclas de los mismos, incluidos compuestos anti-VIH actualmente en ensayos clínicos o en desarrollo.

Otros agentes anti-VIH que pueden usarse en coadministración con los compuestos descritos según la presente invención. Los INNTI pueden seleccionarse del grupo que consiste en nevirapina (BI-R6-587), delavirdina (U-90152S/T), efavirenz (DMP-266), UC-781 (N-[4-cloro-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]-2metil3-furancarbotiamida), etravirina (TMC125), trovirdina (Ly300046.HCl), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, rilpivirina (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, baicalina (TJN-151), ADAM-II (3',3'-dicloro-4',4''-dimetoxi-5',5''-bis(metoxicarbonil)-6,6-difenilhexenoato de metilo), 3-bromo-5-(1-5-bromo-4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil)hept-1-enil)-2-metoxibenzoato de metilo (análogo de alquenildiarilmetano, análogo de Adam), (5-cloro-3-(fenilsulfinil)-2'-indolcarboxamida), AAP-BHAP (U-104489 o PNU-104489), capravirina (AG-1549, S-1153), atevirdina (U-87201E), ácido aurin tricarboxílico (SD-095345), 1-[(6-ciano-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[5-[[N-(metil)metilsulfonilamino]-2-indolilcarbonil-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[3-(etilamino)-2-[piridinil]-4-[(5-hidroxi-2-indolil)carbonil]piperazina, 1-[(6-formil-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[[5-(metilsulfoniloxi)-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, U88204E, Bis(2-nitrofenil)sulfona (NSC 633001), Calanolida A (NSC675451), Calanolida B, 6-Bencil-5-metil-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-ona (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, Foscarnet (Foscavir), HEPT (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina), HEPT-M (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(3-metilfenil)tio)timina), HEPT-S (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)-2-tiotimina), Inophyllum P, L-737,126, Michellamina A (NSC650898), Michellamina B (NSC649324), Michellamina F, 6-(3,5-Dimetilbencil)-1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-isopropiluracilo, 6-(3,5-Dimetilbencil)-1-(etioximetil)-5-isopropiluracilo, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), Oltipraz (4-Metil-5-(pirazinil)-3H-1,2-ditiol-3-tiona), N-{2-(2-Cloro-6-fluorofenetil]-N'-(2-tiazolil)tiourea (derivado de PETT Cl, F), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-bromopiridilo)]tiourea {derivado de PETT), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-metilpiridil]tiourea {derivado piridílico de PETT), N-[2-(3-Fluorofuranil)etil]-N'-[2-(5-cloropiridil)]tiourea, N-[2-(2-Fluoro-6-etoxifenetil)]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea, N-(2-Fenetil)-N'-(2-tiazolil)tiourea (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 342-(4,7-Difluorobenzoxazol-2-il)etil}-5-etil-6-metil(piridina-2(1H)-tiona (derivado de 2-piridinona), 3-[[(2-Metoxi-5,6-dimetil-3-piridil)metil]amina]-5-etil-6-metil(piridin-2(1H)-tiona, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (Lovirida), R90385, S-2720, Suramina sódica, TBZ (Tiazolobencimidazol, NSC 625487), Tiazoloisoindol-5-ona, (+)(R)-9b-(3,5-Dimetilfenil-2,3-dihidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, Tivirapina (R86183), UC-38 y UC-84, entre otros.

En un aspecto de la invención, el compuesto descrito, cuando se usa para tratar una infección por VHC, se puede administrar en combinación con otro agente anti-VHC. Los agentes anti-VHC son conocidos en la técnica. Hasta la fecha, se han aprobado varias combinaciones de fármacos de dosis fijas para el tratamiento del VHC. Harvoni® (Gilead Sciences, Inc.) contiene el inhibidor de NS5A ledipasvir y el inhibidor de NS5B sofosbuvir. TechnivieTM (AbbVie, Inc.) es una combinación de dosis fija que contiene ombitasvir, un inhibidor de NS5A; paritaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A; y ritonavir, un inhibidor de CYP3A. DaklinzaTM (daclatasvir, Bristol-Myers Squibb) es un inhibidor de NS5A del VHC, indicado para su uso con sofosbuvir para el tratamiento de la infección crónica de genotipo 3. ZepatierTM (Merck & Co.) se ha aprobado recientemente para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 del VHC crónico. ZepatierTM es un producto combinado de dosis fija que contiene elbasvir, un inhibidor de NSSA del VHC, y grazoprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. ZepatierTM está indicado con o sin ribavirina. Epclusa® (Gilead Sciences, Inc.) es un comprimido combinado de dosis fija que contiene sofosbuvir y velpatasvir. Los agentes anti-VHC adicionales y sus combinaciones incluyen los descritos en las patentes de EE. UU. núms.: 9.382.218; 9.321.753; 9.249.176; 9.233.974; 9.221.833; 9.211.315; 9.194.873; 9.186.369; 9.180.193; 9.156.823; 9.138.442; 9.133.170; 9.108.999; 9.090.559; 9.079.887; 9.073.943; 9.073.942; 9.056.090; 9.051.340; 9.034.863; 9.029.413; 9.011.938; 8.987.302; 8.945.584; 8.940.718; 8.927.484; 8.921.341; 8.884.030; 8.841.278; 8.822.430; 8.772.022; 8.765.722; 8.742.101; 8.741.946; 8.674.085; 8.673.288; 8.669.234; 8.663.648; 8.618.275; 8.580.252; 8.575.195; 8.575.135; 8.575.118; 8.569.302; 8.524.764; 8.513.298; 8.501.714; 8.404.651; 8.273.341; 8.257.699;

8.197.861; 8.158.677; 8.105.586; 8.093.353; 8.088.368; 7.897.565; 7.871.607; 7.846.431; 7.829.081; 7.829.077; 7.824.851; 7.572.621; y 7.326.536; patentes asignadas a Alios: patentes de EE. UU. núms.: 9.365.605; 9.346.848; 9.328.119; 9.278.990; 9.249.174; 9.243.022; 9.073.960; 9.012.427; 8.980.865; 8.895.723; 8.877.731; 8.871.737; 8.846.896 and 8.772.474; Achillion 9.273.082; 9.233.136; 9.227.952; 9.133.115; 9.125.904; 9.115.175; 9.085.607; 9.006.423; 8.946.422; 8.835.456; 8.809.313; 8.785.378; 8.614.180; 8.445.430; 8.435.984; 8.183.263; 8.173.636; 8.163.693; 8.138.346; 8.114.888; 8.106.209; 8.088.806; 8.044.204; 7.985.541; 7.906.619; 7.902.365; 7.767.706; 7.741.334; 7.718.671; 7.659.399; 7.476.686; 7.439.374; 7.365.068; 7.199.128; y 7.094.807; Cocrystal Pharma Inc. 9.181.227; 9.173.893; 9.040.479 y 8.771.665; Gilead Sciences 9.353.423; 9.346.841; 9.321.800; 9.296.782; 9.296.777; 9.284.342; 9.238.039; 9.216.996; 9.206.217; 9.161.934; 9.145.441; 9.139.604; 9.090.653; 9.090.642; 9.085.573; 9.062.092; 9.056.860; 9.045.520; 9.045.462; 9.029.534; 8.980.878; 8.969.588; 8.962.652; 8.957.046; 8.957.045; 8.946.238; 8.933.015; 8.927.741; 8.906.880; 8.889.159; 8.871.785; 8.841.275; 8.815.858; 8.809.330; 8.809.267; 8.809.266; 8.779.141; 8.765.710; 8.759.544; 8.759.510; 8.735.569; 8.735.372; 8.729.089; 8.722.677; 8.716.264; 8.716.263; 8.716.262; 8.697.861; 8.664.386; 8.642.756; 8.637.531; 8.633.309; 8.629.263; 8.618.076; 8.592.397; 8.580.765; 8.569.478; 8.563.530; 8.551.973; 8.536.187; 8.513.186; 8.513.184; 8.492.539; 8.486.938; 8.481.713; 8.476.225; 8.420.597; 8.415.322; 8.338.435; 8.334.270; 8.329.926; 8.329.727; 8.324.179; 8.283.442; 8.263.612; 8.232.278; 8.178.491; 8.173.621; 8.163.718; 8.143.394; las patentes asignadas a Idenix, adquiridas por Merck, incluyen las patentes de EE. UU. núms.: 9.353.100; 9.309.275; 9.296.778; 9.284.307; 9.249.173; 9.243.025; 9.211.300; 9.187.515; 9.187.496. 9.109.001; 8.993.595; 8.951.985; 8.691.788; 8.680.071; 8.637.475; 8.507.460; 8.377.962; 8.362.068; 8.343.937; 8.299.038; 8.193. 372; 8.093.379; 7.951.789; 7.932.240; 7.902.202; 7.662.798; 7.635.689; 7.625.875; 7.608.600; 7.608.597; 7.582.618; 7.547.704; 7.456.155; 7.384.924; 7.365.057; 7.192.936; 7.169.766; 7.163.929; 7.157.441; 7.148.206; 7.138.376; 7.105.493; 6.914.054 y 6.812.219; las patentes concedidas a Merck incluyen las patentes de EE. UU. núms.: 9.364.482; 9.339.541; 9.328.138; 9.265.773; 9.254.292; 9.243.002; 9.242.998; 9.242.988; 9.242.917; 9.238.604; 9.156.872; 9.150.603; 9.139.569; 9.120.818; 9.090.661; 9.073.825; 9.061.041; 8.987.195; 8.980.920; 8.927.569; 8.871.759; 8.828.930; 8.772.505; 8.715.638; 8.697.694; 8.637.449; 8.609.635; 8.557.848; 8.546.420; 8.541.434; 8.481.712; 8.470.834; 8.461.107; 8.404.845; 8.377.874; 8.377.873; 8.354.518; 8.309.540; 8.278.322; 8.216.999; 8.148.349; 8.138.164; 8.080.654; 8.071.568; 7.973.040; 7.935.812; 7.915.400; 7.879.815; 7.879.797; 7.632.821; 7.569.374; 7.534.767; 7.470.664 y 7.329.732; publicación de solicitud de patente US 2013/0029904 de Boehringer Ingelheim GMBH, y documento US 2014/0113958 de Stella Aps.

En una realización, la terapia adicional es un anticuerpo monoclonal (mAb). Algunos mAbs estimulan una respuesta inmune que destruye las células cancerosas. De manera similar a los anticuerpos producidos naturalmente por las células B, estos mAbs pueden "recubrir" la superficie de la célula cancerosa, desencadenando su destrucción por parte del sistema inmune. Por ejemplo, bevacizumab se dirige contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína segregada por las células tumorales y otras células en el microambiente del tumor que promueve el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales. Cuando se une a bevacizumab, VEGF no puede interactuar con su receptor celular, lo que impide la señalización que conduce al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. De manera similar, cetuximab y panitumumab se dirigen contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y trastuzumab se dirige contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Los mAbs que se unen a los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular impiden que los receptores diana envíen sus señales normales de promoción del crecimiento. También pueden desencadenar la apoptosis y activar el sistema inmune para destruir las células tumorales.

En un aspecto de la presente invención, el agente bioactivo es un agente inmunosupresor. El agente inmunosupresor puede ser un inhibidor de la calcineurina, por ejemplo una ciclosporina o una ascomicina, por ejemplo ciclosporina A (NEORAL®), FK506 (tacrolimus), pimecrolimus, un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo sirolimus (RAPAMUNE®), everolimus (Certican®), temsirolimus, zotarolimus, biolimus-7, biolimus-9, un rapálogo, por ejemplo ridaforolimus, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor S1P, por ejemplo fingolimod o un análogo del mismo, un anticuerpo anti IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo sal sódica, o un profármaco del mismo, por ejemplo micofenolato mofetilo (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar sódico, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxiespergualina, tresperimus, leflunomida ARAVA®, CTLAI-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), belatacept, LFA3Ig, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), enlimomab, gavilimomab, inmunoglobulina antitimocítica, siplizumab, alefacept efalizumab, pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato, fenbufeno, naprosina, diclofenaco, etodolaco e indometacina, aspirina e ibuprofeno.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de Fórmula I, II, VI, V y VI, como se describe aquí, se pueden administrar como el producto químico puro, pero más típicamente se administran como una composición farmacéutica, que incluye una cantidad eficaz para un hospedante, típicamente un ser humano, que necesita tal tratamiento para cualquiera de los trastornos descritos aquí. En consecuencia, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto

con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para cualquiera de los usos descritos aquí. La composición farmacéutica puede contener el compuesto o sal descritos como único agente activo, o, en una realización alternativa, el compuesto descrito y al menos un agente activo adicional.

Los compuestos descritos aquí se pueden administrar por cualquier vía adecuada deseada por el proveedor de atención médica, incluyendo por vía oral, tópica, sistémica, parenteral, por inhalación o pulverización, sublingual, mediante implante, incluyendo el implante ocular, transdérmica, mediante administración bucal, rectal, como una disolución oftálmica, inyección, incluyendo inyección ocular, intravenosa, intraarterial, intraaórtica, intracraneal, subdérmica, intraperitoneal, subcutánea, transnasal, sublingual o rectal o por otros medios, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

En general, las composiciones de la descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el modo de administración deseado. Los intervalos de dosificación adecuados dependen de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del médico implicado. Una persona con conocimientos normales en la técnica para tratar tales enfermedades podrá, sin experimentación excesiva y confiando en su conocimiento personal y en la descripción de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de la descripción para una enfermedad determinada.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 10, 25, 50 o 100 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, o de alrededor de 50 a 500, 75 a 500, o 200 mg a alrededor de 600 mg de los compuestos activos, y opcionalmente, por ejemplo, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 10, 25, 50 o 100 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 50 a 500, 75 a 500, de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, o de alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. Los ejemplos son formas de dosificación con al menos 0,1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 750 u 800 mg de compuesto activo, o su sal.

La dosis terapéuticamente eficaces de cualquier compuesto activo descrito aquí se determinará por el médico dependiendo de la condición, el tamaño y la edad del paciente, así como de la vía de administración. En una realización no limitada, una dosis de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente alrededor de 0,1 mg/kg hasta alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 o 30 mg/kg, en al menos una dosis. En algunas realizaciones, la dosis puede ser la cantidad de compuesto necesaria para proporcionar una concentración sérica del compuesto activo de hasta alrededor de 10 nM, 50 nM, 100 nM, 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM, 30 µM o 40 µM.

La composición farmacéutica puede formularse como cualquier forma farmacéuticamente útil, por ejemplo como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una disolución inyectable o de infusión, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico, un parche subcutáneo, un polvo seco, una formulación para inhalación, en un dispositivo médico, un supositorio, una formulación bucal o sublingual, una formulación parenteral, o una disolución oftálmica. Algunas formas de dosificación, tales como comprimidos y cápsulas, se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.ª edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, se puede usar disolución salina estéril y disolución salina amortiguada con fosfato a pH fisiológico. Se pueden proporcionar en la composición farmacéutica conservantes, estabilizadores, colorantes, e incluso agentes aromatizantes. Por ejemplo, como conservantes, se pueden añadir benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. Id. en 1449. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. *Id.* Los vehículos incluyen excipientes que deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para su administración al paciente que se está tratando. El vehículo puede ser inerte, o puede poseer beneficios farmacéuticos propios. La cantidad de vehículo empleada junto con el compuesto descrito es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto, como se describe con más detalle aquí.

Las clases de vehículos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes amortiguadores, agentes colorantes, diluyentes, disgregantes, emulsionantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivo, agentes de formación de comprimidos, y agentes humectantes. Algunos vehículos pueden figurar en más de una clase; por ejemplo, el aceite vegetal se puede usar como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras. Los vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, y aceites vegetales. Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieran sustancialmente con la actividad de los compuestos descritos de la presente invención.

Además, en tales vehículos pueden estar presentes sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias amortiguadoras biológicas, tensioactivos, y similares. Un amortiguador biológico puede ser cualquier disolución que sea farmacológicamente aceptable y que proporcione a la formulación el pH deseado, es decir, un pH en el intervalo fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de disoluciones amortiguadoras incluyen disolución salina, disolución salina amortiguada con fosfato, disolución salina amortiguada con Tris, disolución salina amortiguada de Hank, y similares.

Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones, o similares, preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Las composiciones incluirán una cantidad eficaz del fármaco seleccionado en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y además pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, amortiguadores, y similares.

Por tanto, las composiciones de la descripción pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para administración oral (incluida bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluida intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa), o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es intravenosa u oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de aflicción.

Para composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, y similares, un compuesto activo como se describe aquí y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tales como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de este modo una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina acetato de sodio, oleato de trietanolamina, y similares. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos o resultarán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, mencionado anteriormente.

En aún otra realización, se usan excipientes mejoradores de la permeación, que incluyen polímeros tales como: policationes (quitosano y sus derivados de amonio cuaternario, poli-L-arginina, gelatina aminada); polianiones (*N*-carboximetilquitosano, poliácido acrílico); y polímeros tiolados (carboximetilcelulosa-cisteína, policarbofilo-cisteína, quitosano-tiobutilamidina, quitosano-ácido tioglicólico, conjugados de quitosano-glutationa).

Para la administración oral, la composición generalmente tomará la forma de un comprimido, cápsula, una cápsula de gelatina blanda, o puede ser una disolución acuosa o no acuosa, una suspensión o un jarabe. Los comprimidos y las cápsulas son las formas de administración oral preferidas. Los comprimidos y cápsulas para uso oral pueden incluir uno o más vehículos comúnmente uaados, tales como lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Normalmente, las composiciones de la descripción se pueden combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, de tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

Cuando se usan suspensiones líquidas, el agente activo se puede combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares, y con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para incorporar en una formulación oral aquí incluyen, pero no se limitan a, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y similares.

Las formulaciones parenterales se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solubilización o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Preferiblemente, las suspensiones inyectables estériles se formulan según técnicas conocidas en la técnica usando vehículos, agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La formulación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden

emplear están el agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, como disolventes o medios de suspensión, convencionalmente se emplean aceites fijos, ésteres grasos o polioles, estériles. Además, la administración parenteral puede implicar el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosis.

La administración parenteral incluye las vías intraarticular, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, e incluye disoluciones de inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores, y conservantes. La administración a través de ciertas vías parenterales puede implicar introducir las formulaciones de la descripción en el cuerpo de un paciente a través de una aguja o un catéter, impulsadas por una jeringa estéril o algún otro dispositivo mecánico, tal como un sistema de infusión continua. Una formulación proporcionada por la descripción se puede administrar usando una jeringa, un inyector, una bomba o cualquier otro dispositivo reconocido en la técnica para la administración parenteral.

Preferiblemente, las suspensiones inyectables estériles se formulan según técnicas conocidas en la técnica usando vehículos, agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La formulación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, como disolventes o medios de suspensión, convencionalmente se emplean aceites fijos, ésteres grasos o polioles, estériles. Además, la administración parenteral puede implicar el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosis.

Las preparaciones según la descripción para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Estas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes esterilizantes a las composiciones, irradiando las composiciones, o calentando las composiciones. También se pueden fabricar usando agua estéril o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes del uso.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando uno o más de los compuestos de la descripción en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado a vacío y de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una disolución previamente esterilizada y filtrada del mismo. Así, por ejemplo, una composición parenteral adecuada para administración por inyección se prepara agitando 1,5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La disolución se hace isotónica con cloruro de sodio, y se esteriliza.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal típicamente se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estos se pueden preparar mezclando el compuesto activo descrito con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y después dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel toman preferiblemente la forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, espray, aerosol, o aceite. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica también se pueden administrar mediante iontoforesis (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)), y normalmente toman la forma de una disolución acuosa opcionalmente amortiguada del compuesto activo. En una realización, se proporcionan parches o dispositivos de microagujas para administrar fármacos a través o dentro del tejido biológico, particularmente la piel. Los parches o dispositivos de microagujas permiten la administración de fármacos a velocidades clínicamente relevantes a través o dentro de la piel u otras barreras tisulares, con un daño, dolor o irritación mínimos o nulos en el tejido.

Las formulaciones adecuadas para administración a los pulmones se pueden administrar mediante una amplia gama de inhaladores de polvo seco (DPI) de dosis única o múltiple, accionados por respiración pasiva o por potencia activa. Los dispositivos más comúnmente usados para la administración respiratoria incluyen

nebulizadores, inhaladores de dosis medida, e inhaladores de polvo seco. Hay varios tipos de nebulizadores disponibles, incluyendo nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, y nebulizadores de malla vibratoria. La selección de un dispositivo de administración pulmonar adecuado depende de parámetros tales como la naturaleza del fármaco y su formulación, el sitio de acción, y la fisiopatología del pulmón.

Ejemplos adicionales no limitativos de dispositivos y métodos de administración de fármacos incluyen, por ejemplo, el documento US20090203709 titulado "Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor" (Abbott Laboratories); documento US20050009910 titulado "Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug", documento US 20130071349 titulado "Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure", documento US 8.481.069 titulado "Tyrosine kinase microspheres", documento US 8.465.778 titulado "Method of making tyrosine kinase microspheres", documento US 8.409.607 titulado "Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods", documentos US 8.512.738 y US 2014/0031408 titulado "Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants", documento US 2014/0294986 titulado "Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release", documento US 8.911.768 titulado "Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect" (Allergan, Inc.); documento US 6.495.164 titulado "Preparation of injectable suspensions having improved injectability" (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); documento WO 2014/047439 titulado "Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material" (Akina, Inc.); documento WO 2010/132664 titulado "Compositions And Methods For Drug Delivery" (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA); documento US20120052041 titulado "Polymeric nanoparticles with enhanced drug loading and methods of use thereof' (The Brigham and Women's Hospital, Inc.); documento US20140178475, US20140248358, y US20140249158 titulado "Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same" (BIND Therapeutics, Inc.); documento US 5.869.103 titulado "Polymer microparticles for drug delivery" (Danbiosyst UK Ltd.); documento US 8628801 titulado "Pegylated Nanoparticles" (Universidad de Navarra); documento US2014/0107025 titulado "Ocular drug delivery system" (Jade Therapeutics, LLC); documento US 6.287.588 titulado "Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof, documento US 6.589.549 titulado "Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles" (Macromed, Inc.); documento US 6.007.845 y US 5.578.325 titulado "Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilic hydrophobic multiblock copolymers" (Massachusetts Institute of Technology); documento US20040234611, US20080305172, US20120269894, y US20130122064 titulado "Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration (Novartis Ag); documento US 6.413.539 titulado "Block polymer" (Poly-Med, Inc.); documento US 20070071756 titulado "Delivery of an agent to ameliorate inflammation" (Peyman); documento US 20080166411 titulado "Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles" (Pfizer, Inc.); documento US 6.706.289 titulado "Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules" (PR Pharmaceuticals, Inc.); y documento US 8.663.674 titulado "Microparticle containing matrices for drug delivery" (Surmodics).

VI. SÍNTESIS GENERAL

Compuestos de la presente invención sin estereocentros para mayor comodidad. Un experto en la técnica reconocerá que los enantiómeros y diastereómeros puros se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos incluyen al menos los siguientes.

i) separación física de cristales: una técnica mediante la cual se separan manualmente los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales. Esta técnica se puede usar si existen cristales de los enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea: una técnica mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una disolución del racemato, posible sólo si este último es un conglomerado en estado sólido;

iii) resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la cual se produce la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis enzimática asimétrica: una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;

v) síntesis química asimétrica: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que puede lograrse usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;

vi) separaciones de diastereómeros: una técnica mediante la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral), que convierte los enantiómeros individuales

en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan entonces mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más claras, y el auxiliar quiral se elimina posteriormente para obtener el enantiómero deseado;

vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden: una técnica mediante la cual los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en disolución del diastereómero del enantiómero deseado, o en la que la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal manera que eventualmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera después del diastereómero;

viii) resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere al logro de una resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico, en condiciones cinéticas;

ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales, y en la que la integridad estereoquímica no se ve comprometida o sólo se ve mínimamente comprometida a lo largo de la síntesis;

x) cromatografía de líquidos quiral: una técnica mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria (incluyendo mediante HPLC quiral). La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral, o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía de gases quiral: una técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;

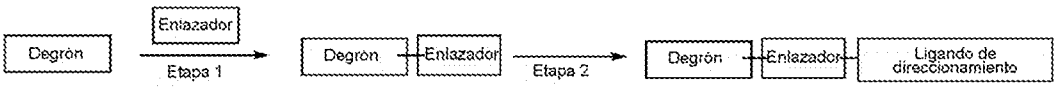
xii) extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la cual los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular;

xiii) transporte a través de membranas quirales: una técnica mediante la cual un racemato se coloca en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora, tal como la concentración o la diferencia de presión, provoca el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que sólo pase un enantiómero del racemato.

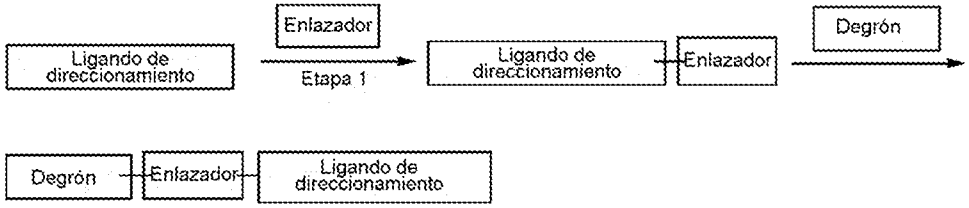
xiv) en una realización se usa cromatografía de lecho móvil simulado. Una amplia variedad de fases estacionarias quirales están disponibles comercialmente.

Los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. En un ejemplo no limitativo, los compuestos descritos se pueden preparar mediante los siguientes esquemas.

Esquema 1



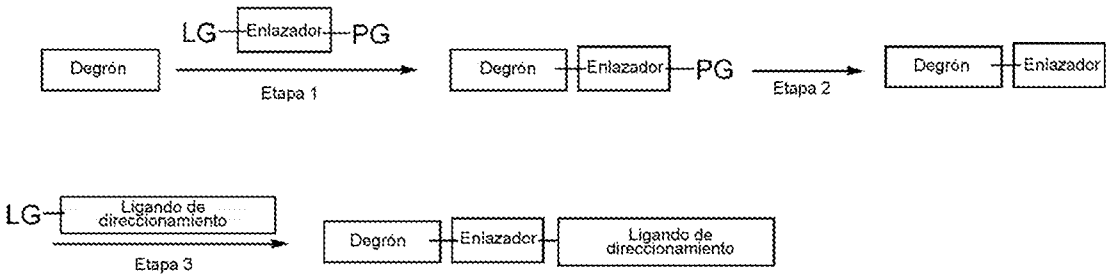
Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos para uso en la presente invención se pueden preparar combinando químicamente un degrón y un enlazador, seguido de la adición posterior de un ligando de direccionamiento. De manera similar, en el Esquema 2, los compuestos para uso en la presente invención se preparan combinando químicamente primero un ligando de direccionamiento y un enlazador, seguido de la adición

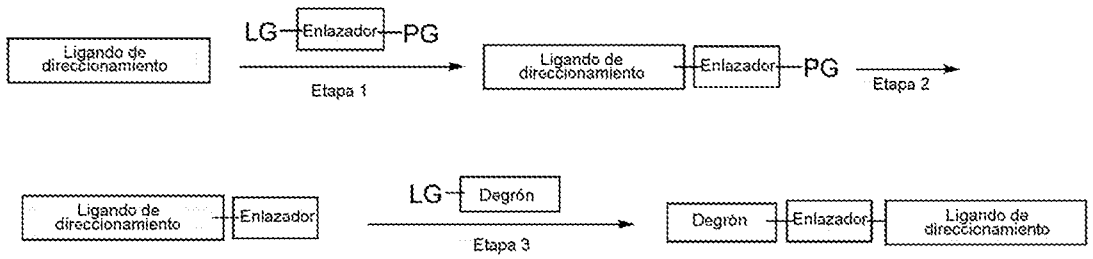
posterior de un degrón. Como se ilustra en los esquemas anteriores y siguientes, los compuestos para uso en la presente invención se pueden sintetizar fácilmente por un experto en la técnica mediante una variedad de métodos y reacciones químicas.

Esquema 3



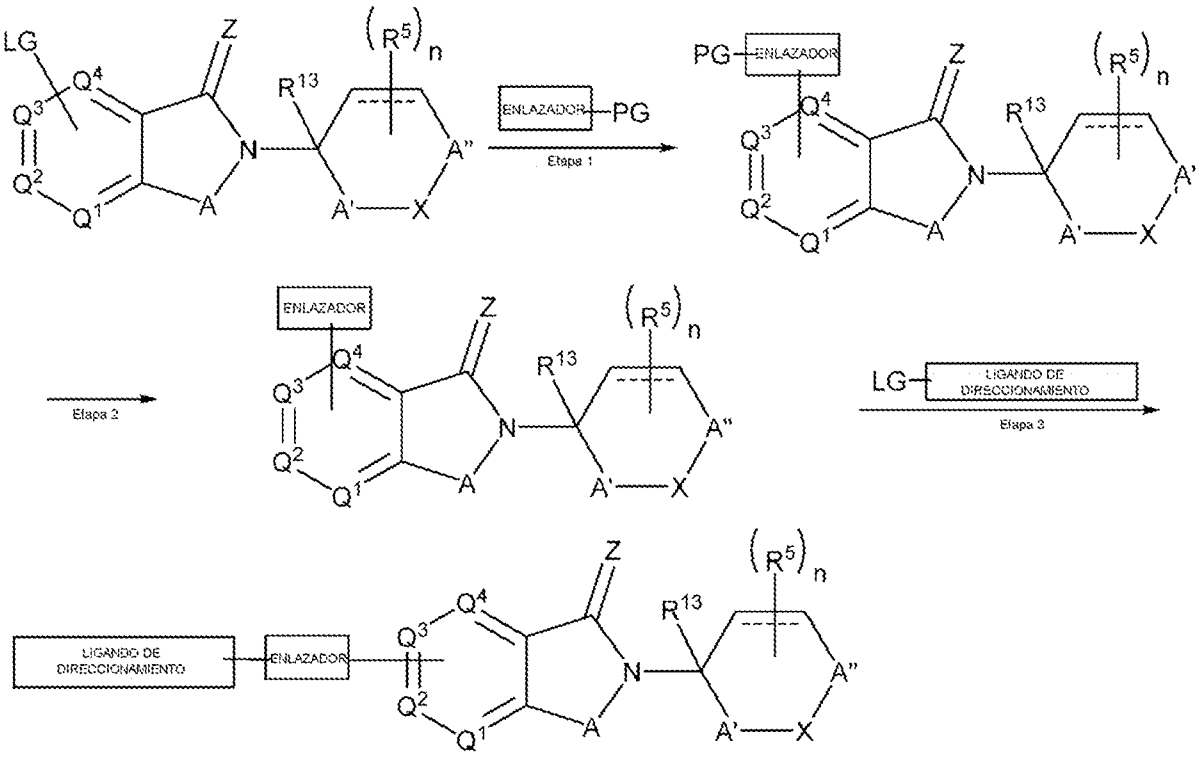
Esquema 3: En la etapa 1, un degrón nucleófilo desplaza un grupo saliente en el enlazador para formar un fragmento de degrón enlazador. En la etapa 2, el grupo protector se elimina mediante métodos conocidos en la técnica, para liberar un sitio nucleófilo en el enlazador. En la etapa 3, el fragmento de degrón enlazador nucleófilo desplaza un grupo saliente en el ligando de direccionamiento para formar un compuesto para uso en la presente invención. En una realización alternativa, la Etapa 1 y/o la Etapa 2 se logran mediante una reacción de acoplamiento, en lugar de un ataque nucleófilo.

Esquema 4

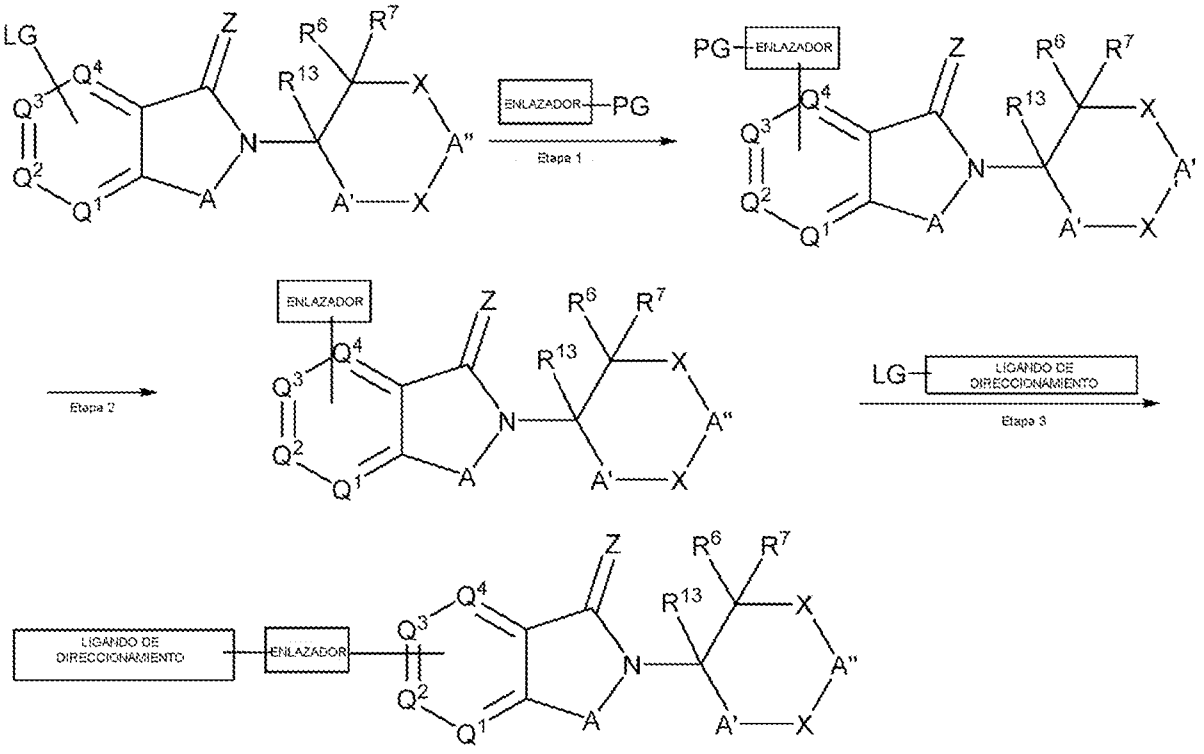


Esquema 4: En la etapa 1, un ligando de direccionamiento nucleófilo desplaza un grupo saliente en el enlazador para formar un fragmento de ligando de direccionamiento-enlazador. En la etapa 2, el grupo protector se elimina mediante métodos conocidos en la técnica, para liberar un sitio nucleófilo en el enlazador. En la etapa 3, el fragmento de ligando de direccionamiento-enlazador nucleófilo desplaza un grupo saliente en el degrón para formar un compuesto para uso en la presente invención. En una realización alternativa, la Etapa 1 y/o la Etapa 2 se logran mediante una reacción de acoplamiento, en lugar de un ataque nucleófilo.

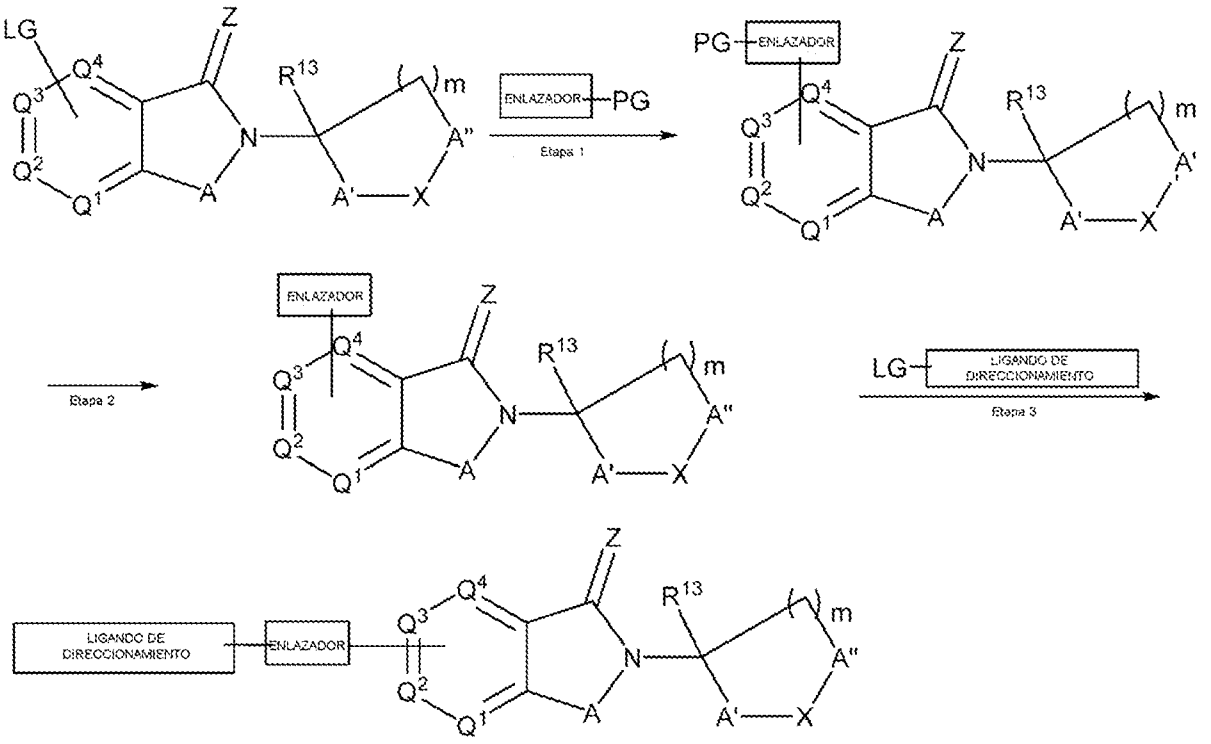
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7

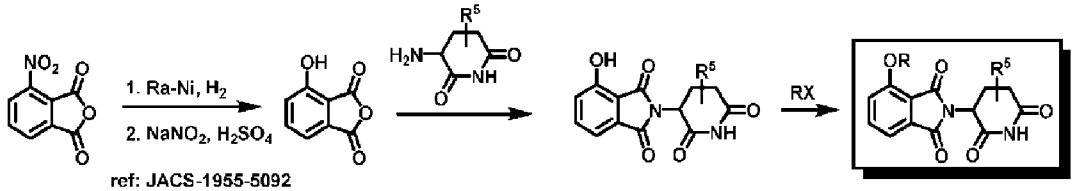


Esquema 5, Esquema 6, y Esquema 7: En la etapa 1, un enlazador nucleófilo desplaza un grupo saliente en el degrón para formar un fragmento de degrón-enlazador. En la etapa 2, el grupo protector se elimina mediante métodos conocidos en la técnica, para liberar un sitio nucleófilo en el enlazador. En la etapa 3, el fragmento de degrón-enlazador nucleófilo desplaza un grupo saliente en el ligando de direccionamiento para formar un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III. En una realización alternativa, la Etapa 1 y/o la Etapa 2 se logran mediante una reacción de acoplamiento, en lugar de un ataque nucleófilo.

VII. SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

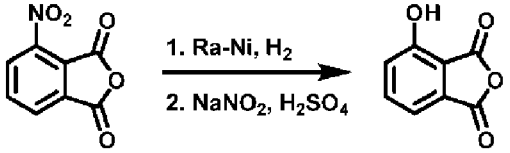
La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras/ejemplos que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

En los Esquemas siguientes, R es el punto de unión al enlazador.



ref: JACS-1955-5092

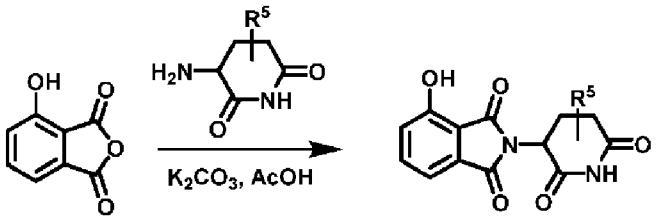
Anhídrido 3-hidroftálico



Una disolución de anhídrido 3-nitroftálico (1 equiv.) en acetona se somete a reducción catalítica bajo hidrógeno (60 psi) en presencia de níquel Raney y sulfato de magnesio anhidro. Después de 2-3 horas, la disolución se calienta hasta 50 ºC, se trata con Norite, se filtra, y se concentra a vacío a temperatura ambiente. El residuo se trata con acetato de etilo, se enfría, y se recoge para dar anhídrido 3-aminoftálico. Se enfría ácido sulfúrico 15 N a 0 ºC, y se añade gradualmente anhídrido 3-aminoftálico (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade

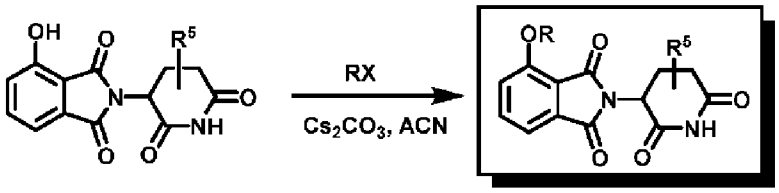
lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra, y el ácido 3-hidroxiftálico bruto resultante sublima a alrededor de 160-180 ºC (0,2 mm) para dar anhídrido 3-hidroxiftálico. (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77 (19), p. 5092-5095)

4-Hidroxitalidomida



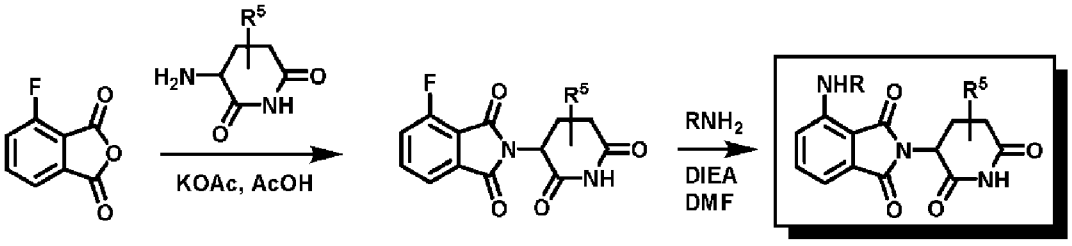
Una mezcla de anhídrido 3-hidroxiftálico (1 equiv.), sal de HCl de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-hidroxitalidomida.

4-Alcoxitalidomida

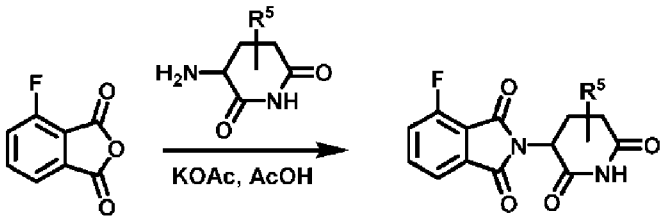


El haluro de alquilo (1 equiv.) se disuelve en MeCN. Se añaden 4-hidroxitalidomida (1,1 equiv.) y carbonato de cesio (2,75 equiv.) y la mezcla se calienta a 80 ºC durante la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con cloroformo y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-alcoxitalidomida. (Science 2015, 348 (6241), 1376-1381)

Procedimiento general para preparar derivados de pomalidomida:

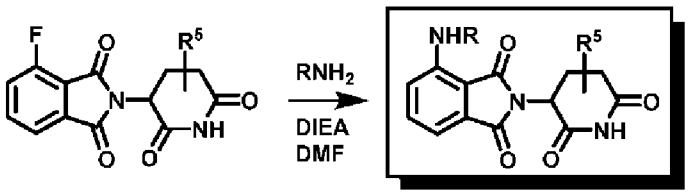


4-Fluorotalidomida



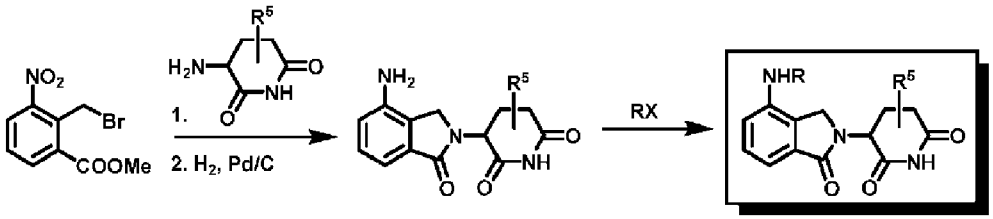
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), sal de HCl de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluorotalidomida.

Análogos de pomalidomida

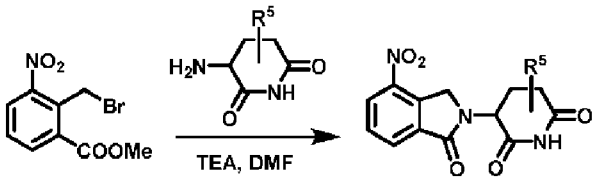


Una mezcla de amina (1 equiv.), 4-fluorotalidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener análogos de pomalidomida. *(*Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

Procedimiento general para preparar derivados de lenalidomida:

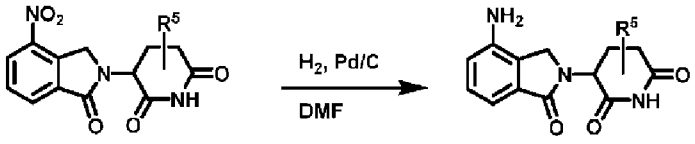


3-(7-Nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

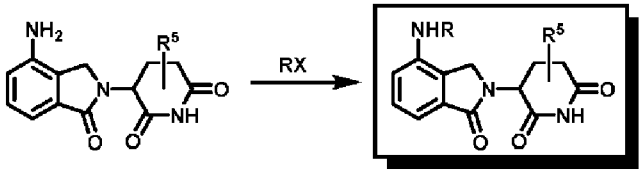


A una disolución de α-aminoglutarimida (1,0 equiv.) y 2-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,3 equiv.) en DMF se añade trietilamina (3,0 equiv.), se calienta hasta 75 ºC, y se agita durante 20 h. Después se enfría hasta TA y se vierte en LiCl (5% en H_2O). Se extrae con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavan con LiCl (5% en H_2O) y NaCl acuoso saturado, se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(7-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. *(*Org. Lett., 2013, 15(17), pp. 4312-4315)

Lenalidomida



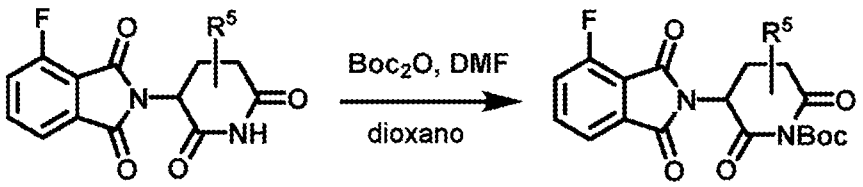
Una mezcla de 3-(7-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener lenalidomida. Análogos de lenalidomida



El haluro de alquilo (1 equiv.) se disuelve en DMF. Se añaden lenalidomida (1,1 equiv.) y carbonato de potasio (2 equiv.), y la mezcla se agita a t.a. durante la noche. La mezcla se diluye en agua y se extrae con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener análogos de lenalidomida.

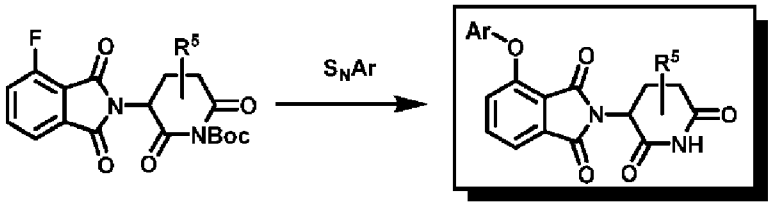
Procedimiento general para preparar glutarimida protegida con Boc:



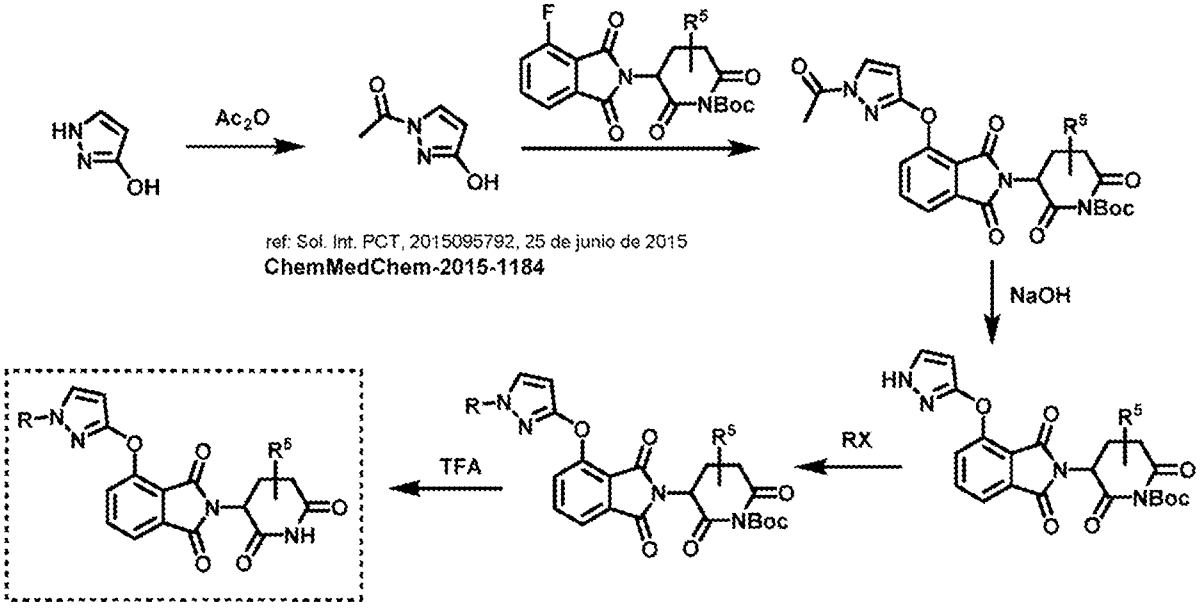
A una disolución agitada de 4-fluorotalidomida (1,0 equiv.) en DMF se añade carbonato de potasio (2,0 equiv.). La disolución resultante se enfría hasta 0-5 ºC, y se añade lentamente anhídrido de Boc (3,0 equiv.) como una disolución en 1,4-dioxano (también enfriado). La mezcla resultante se agita a 0 ºC durante 1 hora y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después se añade agua, y la capa acuosa se extrae 2 veces con DCM y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-Boc 4-fluorotalidomida. (documento WO 2014/147531 A2)

Análogos de Thal/Pom/Len con variación en el resto de ftalimida

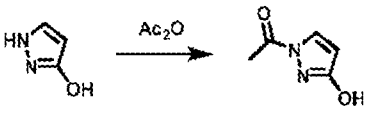
Procedimiento general para preparar O-aril talidomida:



Ejemplo 1 de Procedimiento General: O-pirazol talidomida



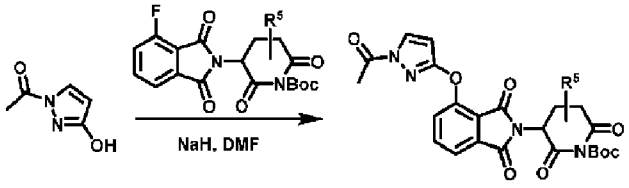
1-(3-Hidroxi-1H-pirazol-1-il)etanona



Una disolución de 3-hidroxi-1H-pirazol (1 equiv.) se calienta en piridina hasta 95 ºC. Se añade durante 20 min una mezcla que consiste en anhídrido acético (1,05 equiv.) y piridina. Después de agitar a 95 ºC durante 2 h, todos los

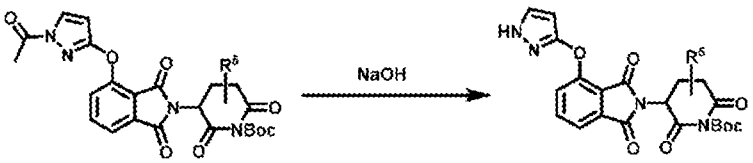
volátiles se eliminan a vacío, y se añade Et_2O al residuo. La suspensión se agita durante la noche a t.a. El sólido se separó por filtración, y se lavó con Et_2O para dar la 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etanona. (ChemMedChem 2015, 10, 1184 - 1199)

3-(4-((1-Acetil-1H-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



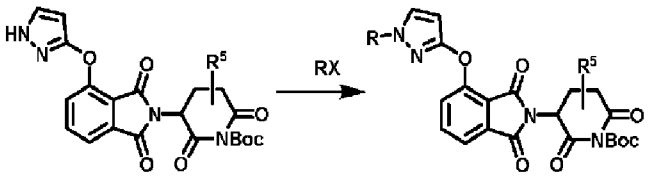
La 1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etanona (1 equiv.) se disuelve en DMF. Se añade lentamente NaH (1,5 equiv.), y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade 4-fluorotalidomida (1 equiv.), y la disolución se agita a t.a. o 90 ºC hasta que se consumen los materiales de partida. La reacción se paraliza con metanol, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4-((1-acetil-1H-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. (Sol. Int. PCT, 2015087234, 18 jun 2015)

3-(4-((1H-Pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



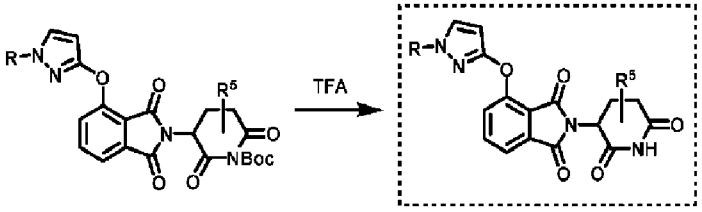
El 3-(4-((1-acetil-1H-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en una mezcla de MeOH/THF (2:3). Se añade NaOH al 10%, y la disolución se agita a t.a. durante 5 h. Después, todos los componentes volátiles se eliminan a vacío. El residuo se diluye con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y se secan (Na_2SO_4). La evaporación de todos los volátiles produce 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. (Sol. Int. PCT, 2015087234, 18 jun 2015)

3-(4-((1-Alquil-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El 3-(4-((1H-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluro de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. durante la noche. La reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4-((1-alquil-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

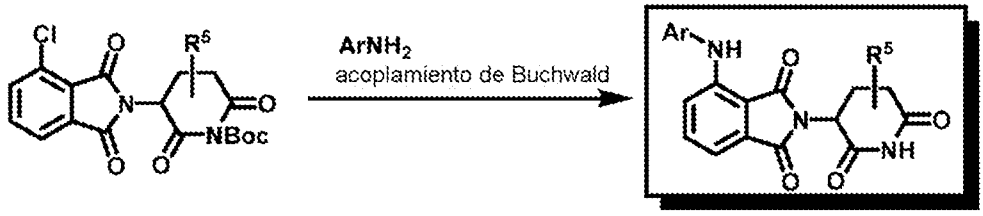
4-((1-Alquil-pirazol-3-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



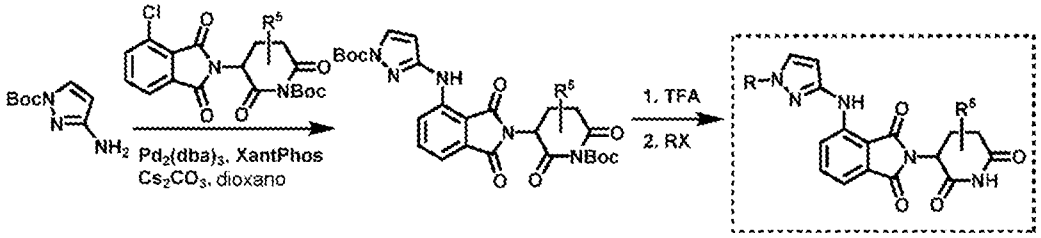
Una disolución de 3-(4-((1-alquil-pirazol-3-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-((1-alquil-pirazol-3-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona.

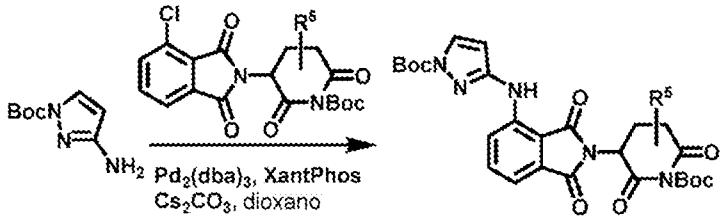
Procedimiento general para preparar N-aril pomalidomida:



Ejemplo 2 de Procedimiento General: N-pirazol pomalidomida

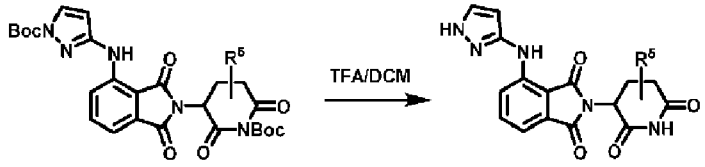


3-(4-((1-(terc-Butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



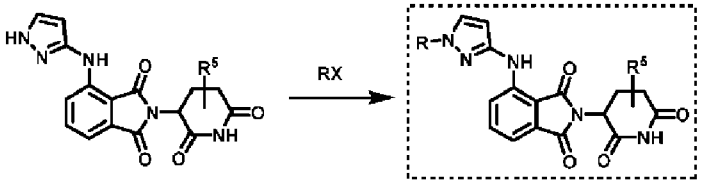
Se disuelven 4-clorotalidomida (1 equiv.) y 3-amino-1-Boc-pirazol (2 equiv.) en dioxano. Se añaden XantPhos (0,1 equiv.) y Cs_2CO_3 (2,5 equiv.), y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. Se añade $Pd_2(dba)_3$ (0.05 equiv.), y la mezcla se sella y se calienta a 80 ºC durante la noche. La reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

4-((1H-Pirazol-3-il)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



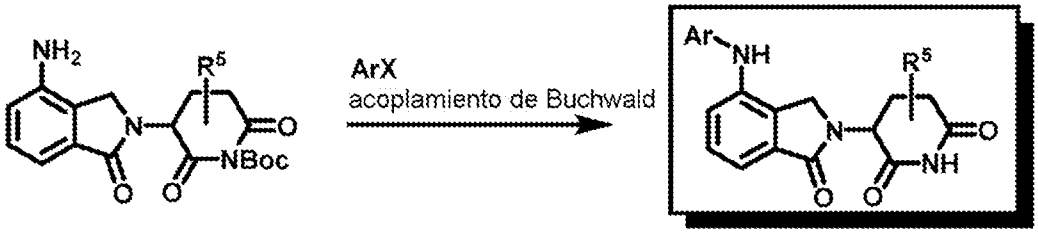
Una disolución de 3-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-((1H-pirazol-3-il)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona.

4-((1-Alquil-pirazol-3-il)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

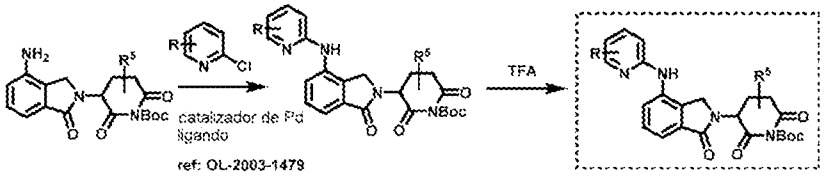


La 4-((1H-pirazol-3-il)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (1,2 equiv.), seguido de haluro de alquilo (1 equiv.). La mezcla se agita a t.a. durante la noche. La reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-((1-alquil-pirazol-3-il)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona.

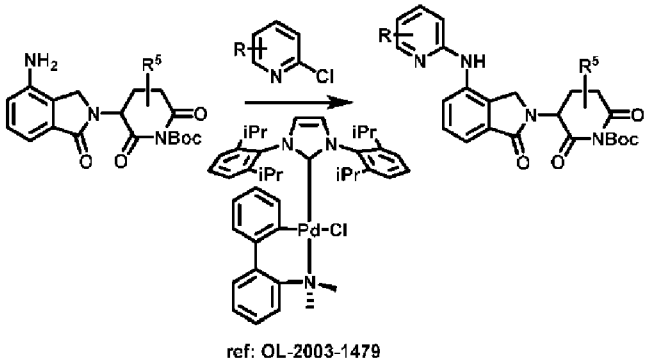
Procedimiento general para preparar N-aril lenalidomida:



Ejemplo 3 de Procedimiento General: N-Piridil lenalidomida

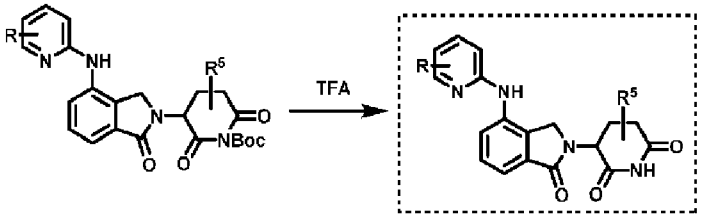


N-Piridil-Boc-lenalidomida



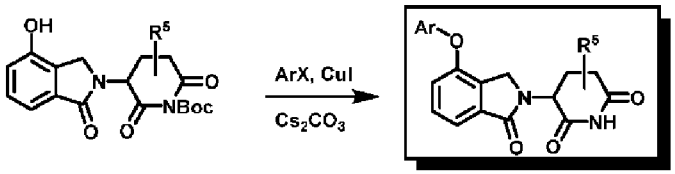
Bajo argón, se cargan 2-cloropiridina sustituida (1 equiv.) y lenalidomida (1,1 equiv.) en viales secados al horno, seguido de la adición de catalizador de paladio (1% en moles), NaOtBu (1,1 equiv.) y dioxano seco. La reacción se lleva a cabo a 70 ºC. Una vez que se han consumido los reactivos o no se ha producido ninguna conversión adicional, la reacción se paraliza con una disolución acuosa de NH_4Cl, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-piridil-Boc-lenalidomida. (Org. Lett. 2003, 5, 1479-1482)

N-Piridil-lenalidomida

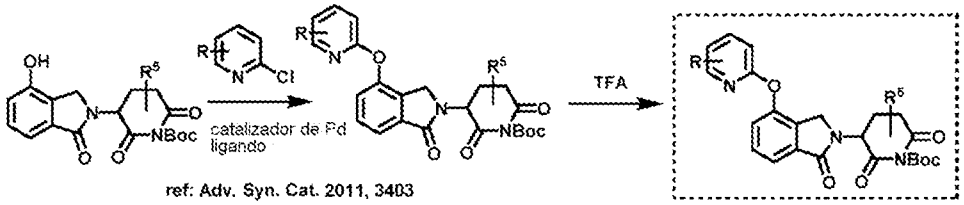


Una disolución de N-piridil-Boc-lenalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-piridil-lenalidomida.

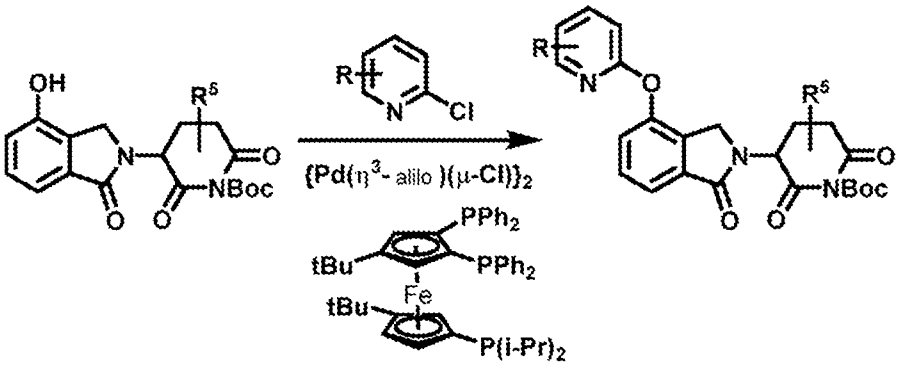
Procedimiento general para preparar O-aril lenalidomida:



Ejemplo 4 de Procedimiento General: O-Piridil-lenalidomida

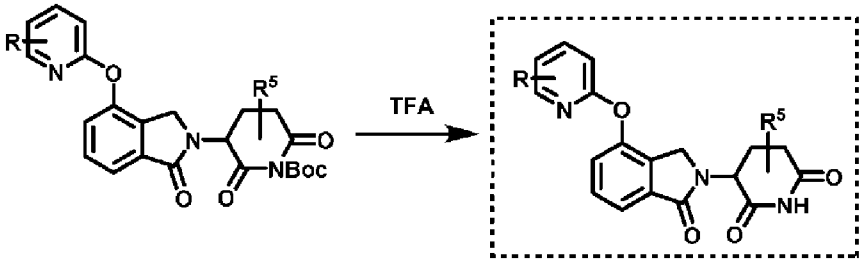


O-Piridil-Boc-lenalidomida



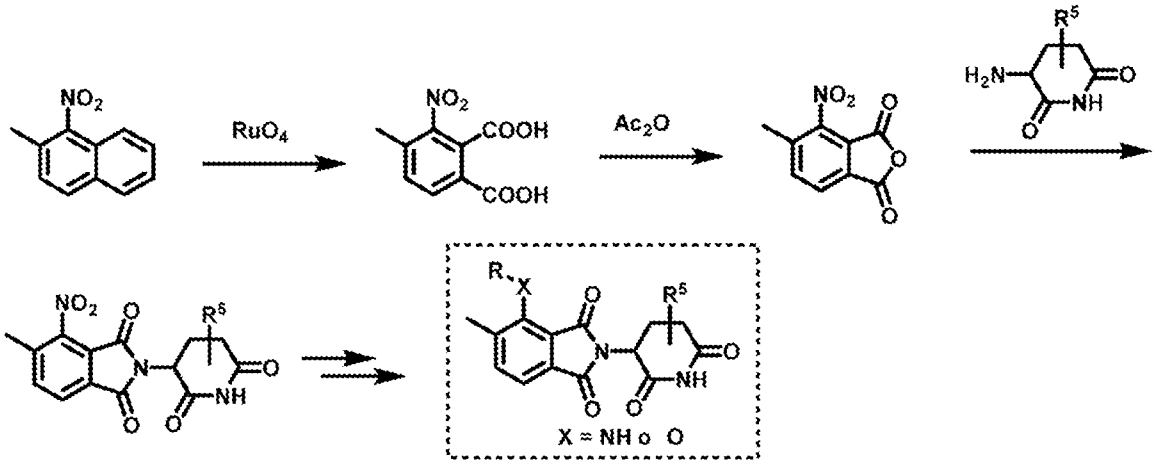
Se introducen 2-cloropiridina sustituida (1 equiv.), 4-hidroxilenalidomida (1 equiv.) y K_3PO_4 (2 equiv.) bajo argón en un tubo Schlenk, equipado con una barra agitadora magnética. Se añaden el catalizador [{Pd(η^3-alil)(μ-Cl)}$_2$]/ligando de ferrocenilo (relación 1:2, 0,2% en moles de Pd) y tolueno, y el tubo Schlenk se purga varias veces con argón. La reacción se calienta a 115 ºC durante 20 h. Se elimina el disolvente, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar O-piridil-Boc-lenalidomida. (Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 3403 - 3414)

O-Piridil-lenalidomida

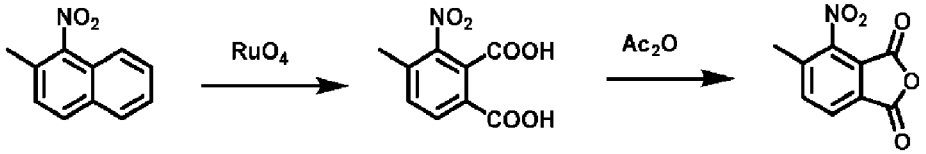


Una disolución de O-piridil-Boc-lenalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar O-piridil-lenalidomida.

Derivados de 5-metiltalidomida:



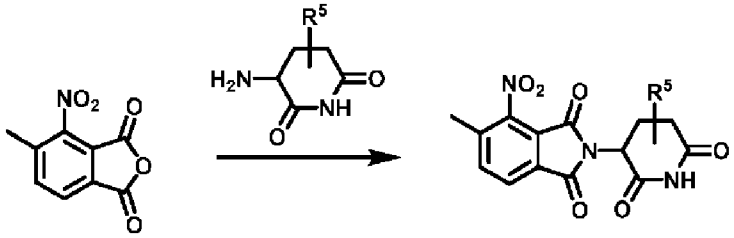
Anhídrido 4-metil-3-nitroftálico



La oxidación del dióxido de rutenio a tetraóxido de rutenio se lleva a cabo con hipoclorito de sodio acuoso (lejía doméstica, concentración del 5,25%). En un matraz de tres bocas de 3 l, equipado con agitador mecánico y condensador de aire, se añaden tetracloruro de carbono, $RuO_2 \cdot H_20$, y lejía. La reacción se agita hasta que todo el dióxido de rutenio negro insoluble se convierte en tetraóxido de rutenio amarillo soluble. Mientras se agita la mezcla bifáscia, se añade 1-nitro-2-metilnaftaleno (1 equiv.). La reacción se deja agitar hasta que el color negro del dióxido de rutenio comience a persistir. Se añade más lejía, y se continúa agitando. A continuación, la reacción se deja agitar durante unas 20 h. La fase acuosa se separa de la fase orgánica, se concentra, y se extrae con éter dietílico. La capa de éter se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se disuelve en éter y se filtra, lo que deja una gran cantidad de sales extraídas. El producto en disolución de éter se lleva nuevamente hasta sequedad completa, y se disuelve en acetona. La disolución de acetona se concentra, y se añade agua para retener cualquier sal no deseada restante. Se deja que el producto ácido 4-metil-3-nitroftálico precipite de la disolución de acetona y agua.

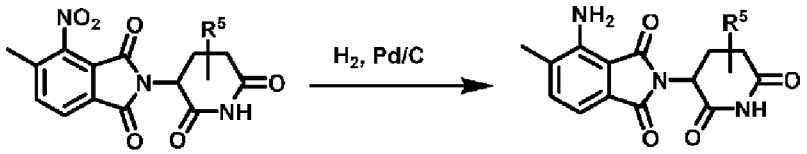
Se añade un exceso de anhídrido acético al ácido 4-metil-3-nitroftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se disuelve completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 4-metil-3-nitroftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

5-Metil-4-nitrotalidomida



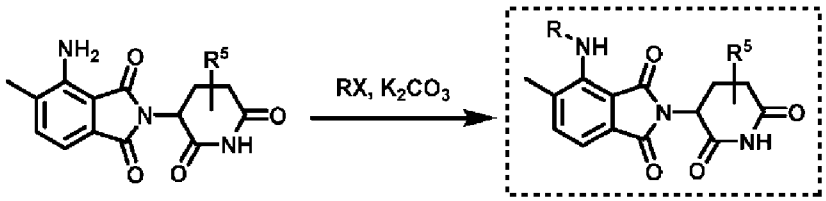
Una mezcla de anhídrido 4-metil-3-nitroftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 5-metil-4-nitrotalidomida.

5-Metilpomalidomida



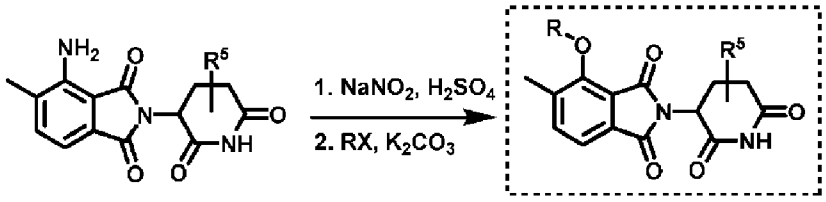
Una mezcla de 5-metil-4-nitrotalidomida (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener 5-metilpomalidomida.

Ejemplo 5 de Procedimiento General: Derivados de 5-metilpomalidomida unidos a N



La 5-metilpomalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 5-metilpomalidomida unidos a N.

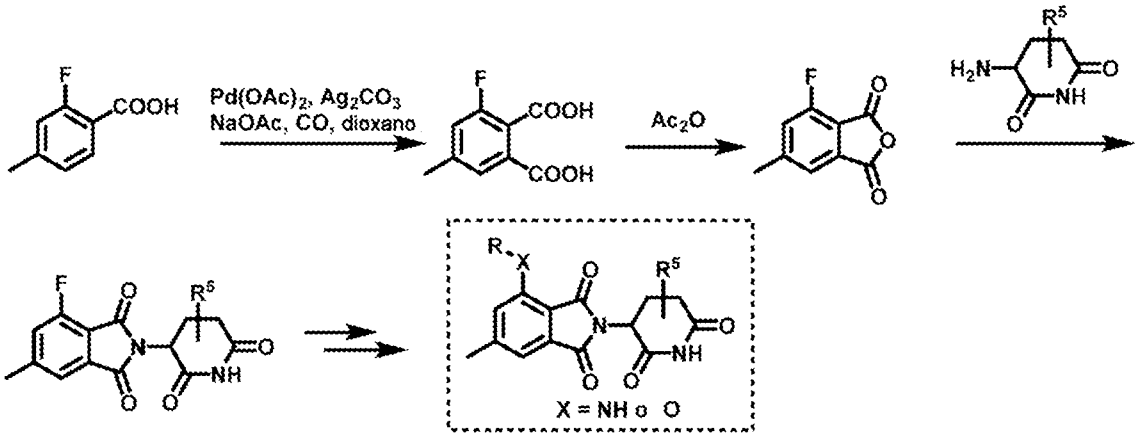
Ejemplo 6 de Procedimiento General: Derivados de 5-metiltalidomida unidos a O



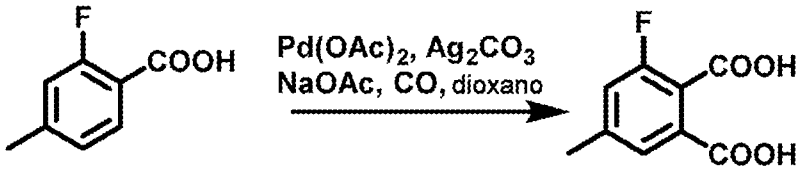
Se enfría ácido sulfúrico 15 N a 0 ºC, y se añade gradualmente 5-metilpomalidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 5-metil-4-hidroxitalidomida. (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77 (19), p. 5092-5095)

La 5-metil-4-hidroxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 5-metiltalidomida unidos a O.

Derivados de 6-metiltalidomida:



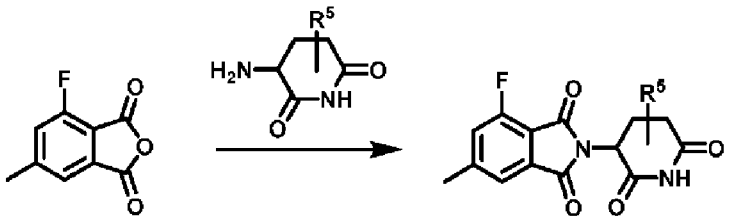
Ácido 3-fluoro-5-metilftálico



Se añade 1,4-dioxano a una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (10% en moles), ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (1 equiv.), Ag_2CO_3 (2 equiv.) y NaOAc (2 equiv.) en un tubo Schlenk que contiene una válvula Hi-Vac. El tubo Schlenk se desgasifica a alto vacío, y se llena con monóxido de carbono a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 130 ºC con agitación vigorosa. Después de 18-48 h, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica con HCl 2 N, y se extrae completamente con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se combinan, el disolvente se elimina en un evaporador rotatorio, y el producto se purifica en una columna de gel de sílice para proporcionar ácido 3-fluoro-5-metilftálico. (J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (43), págs. 14082-14083)
Anhídrido 3-fluoro-5-metilftálico

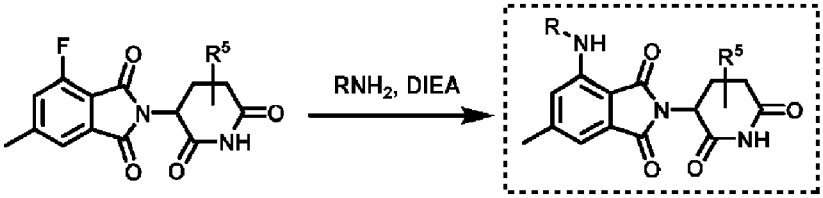
Se añade un exceso de anhídrido acético a ácido 3-fluoro-5-metilftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se consume completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 3-fluoro-5-metilftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

4-Fluoro-6-metiltalidomida



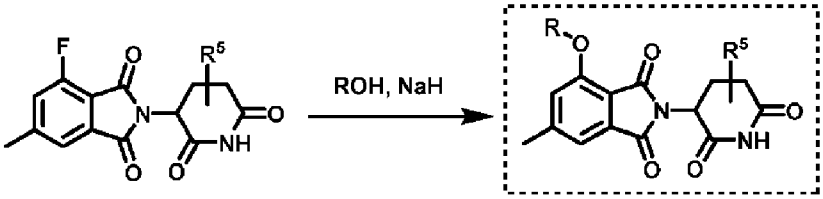
Una mezcla de anhídrido 3-fluoro-5-metilftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-6-metiltalidomida.

Ejemplo 7 de Procedimiento General: Derivados de 6-metilpomalidomida unidos a N



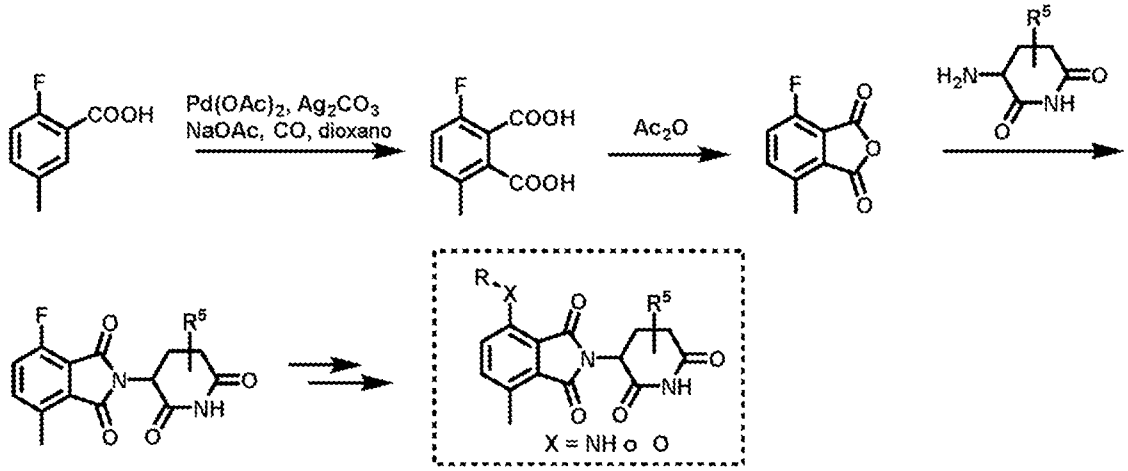
Una mezcla de 4-fluoro-6-metiltalidomida (1 equiv.), alquilamina (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 6-metilpomalidomida unidos a N. (Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

Ejemplo 8 de Procedimiento General: Derivados de 6-metiltalidomida unidos a O

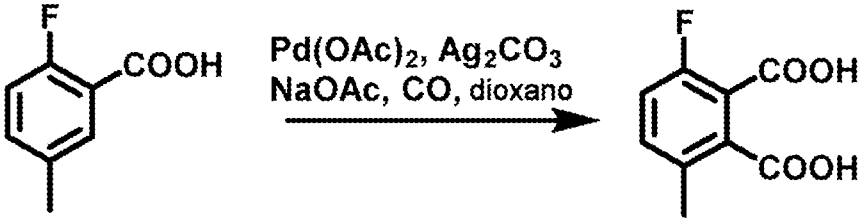


A una disolución enfriada de alcohol (1,2 equiv.) en DMF se añade NaH (1,3 equiv.) y se agita a 0 ºC durante 30 min. Se añade 4-fluoro-6-metiltalidomida (1 equiv.), y la mezcla se calienta a 80 ºC durante la noche. La reacción se enfría, y se paraliza con metanol. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 6-metiltalidomida unidos a O.

Derivados de 7-metiltalidomida:



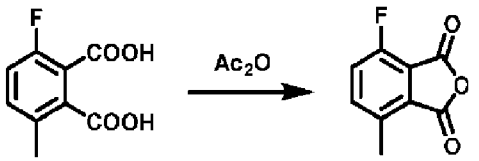
Ácido 3-fluoro-6-metilftálico



Se añade 1,4-dioxano a una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (10% en moles), ácido 2-fluoro-5-metilbenzoico (1 equiv.), Ag_2CO_3 (2 equiv.) y NaOAc (2 equiv.) en un tubo Schlenk que contiene una válvula Hi-Vac. El tubo Schlenk se desgasifica a alto vacío, y se llena con monóxido de carbono a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 130 ºC con agitación vigorosa. Después de 18-48 h, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente,

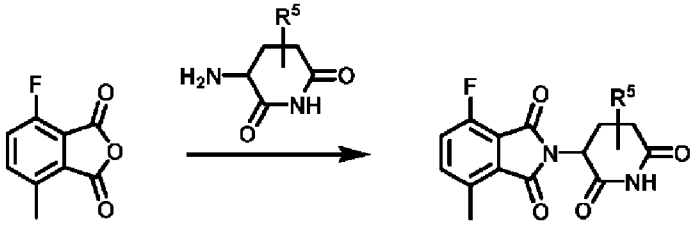
se acidifica con HCl 2 N, y se extrae completamente con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se combinan, el disolvente se elimina en un evaporador rotatorio, y el producto se purifica en una columna de gel de sílice para proporcionar ácido 3-fluoro-6-metilftálico. (J. Am. Chem. Soc., 2008, 130 (43), pp. 14082-14083)

Anhídrido 3-fluoro-6-metilftálico



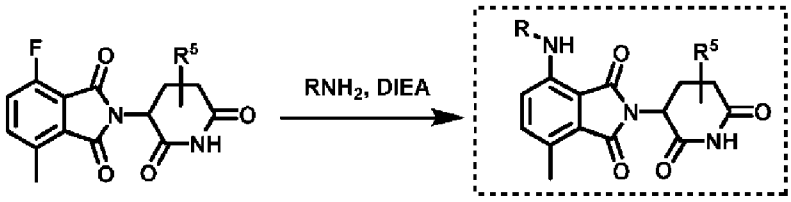
Se añade un exceso de anhídrido acético a ácido 3-fluoro-6-metilftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se consume completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 3-fluoro-6-metilftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

4-Fluoro-7-metiltalidomida



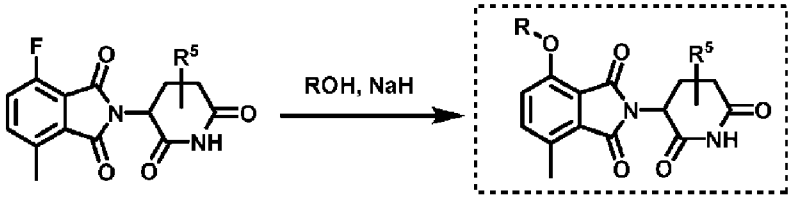
Una mezcla de anhídrido 3-fluoro-6-metilftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-7-metiltalidomida.

Ejemplo 9 de Procedimiento General: Derivados de 7-metilpomalidomida unidos a N



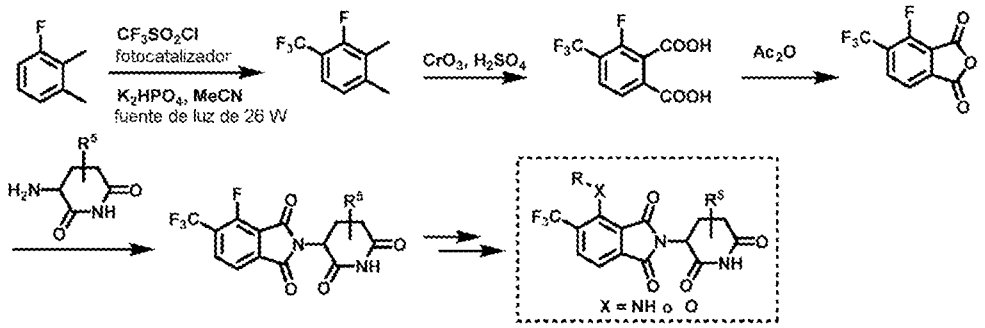
Una mezcla de 4-fluoro-7-metiltalidomida (1 equiv.), alquilamina (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 7-metilpomalidomida unidos a N. (Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

Ejemplo 10 de Procedimiento General: Derivados de 7-metiltalidomida unidos a O

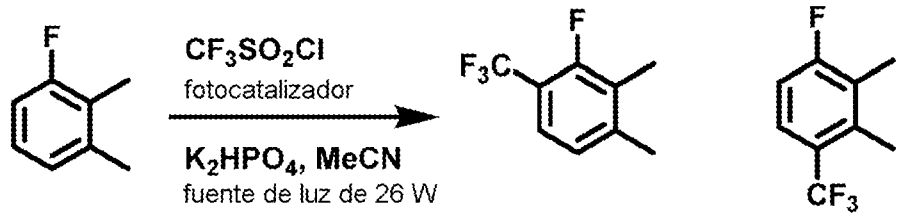


A una disolución enfriada de alcohol (1,2 equiv.) en DMF se añade NaH (1,3 equiv.) y se agita a 0 ºC durante 30 min. Se añade 4-fluoro-7-metiltalidomida (1 equiv.), y la mezcla se calienta a 80 ºC durante la noche. La reacción se enfría, y se paraliza con metanol. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 7-metiltalidomida unidos a O.

Derivados de 5-trifluorometiltalidomida:

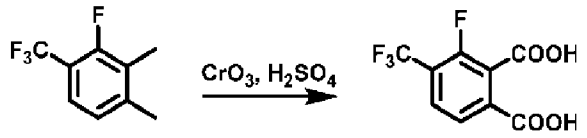


2-Fluoro-3,4-dimetil-1-(trifluorometil)benceno



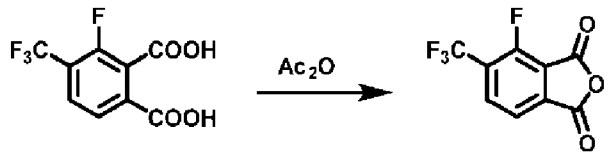
Un vial secado al horno se llena con $Ru(phen)_3Cl_2$ (1-2% en moles), K_2HPO_4 seco (3 equiv.), 1-fluoro-2,3-dimetilbenceno (1 equiv.) y MeCN (0,125 M), y se desgasifica alternando la evacuación a vacío y el llenado con argón a -78 ºC. A continuación, se añade el cloruro de triflilo (1-4 equiv.), y la disolución se agita a temperatura ambiente junto a una bombilla fluorescente compacta de 26 W. Después de 24 h, la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-fluoro-3,4-dimetil-1-(trifluorometil)benceno y 1-fluoro-2,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno. Lo anterior es llevado para proceder a las siguientes etapas. (Nature 2011, 480, 224)

Ácido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico



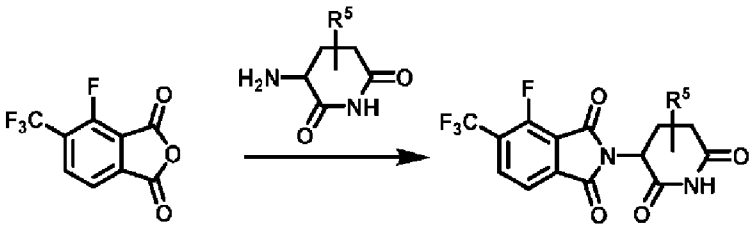
El 2-fluoro-3,4-dimetil-1-(trifluorometil)benceno (1 equiv.) se disuelve en ácido acético glacial (0,045 M). A esta disolución, se añade ácido sulfúrico al 96% aproximadamente (1/5 volumen de AcOH), y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 15 ºC en un baño de hielo, bajo agitación. Se añade trióxido de cromo (VI) (4,6 equivalentes) por etapas durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición, el baño de hielo se retira, y se deja que la mezcla alcance aproximadamente la temperatura ambiente, y después se calienta hasta alrededor de 35 ºC durante alrededor de 20 horas. Posteirormente, la mezcla se diluye aproximadamente 1,5 veces con agua, y se añade metanol con cuidado para destruir el exceso de CrO_3. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x) y se secan sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el disolvente se evapora completamente a vacío, y el bruto se recristaliza entolueno para proporcionar ácido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico. (Sol. Int. PCT, 2012061344, 10 mayo 2012)

Anhídrido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico



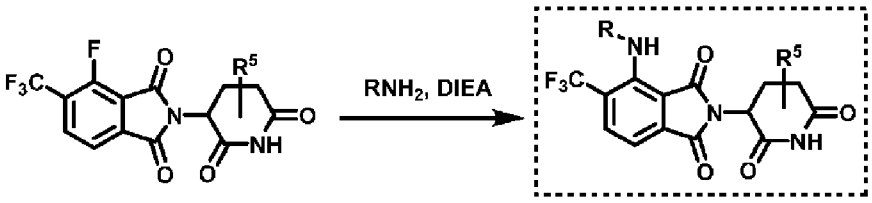
Se añade un exceso de anhídrido acético a ácido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se consume completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

4-Fluoro-5-trimetilfluorotalidomida



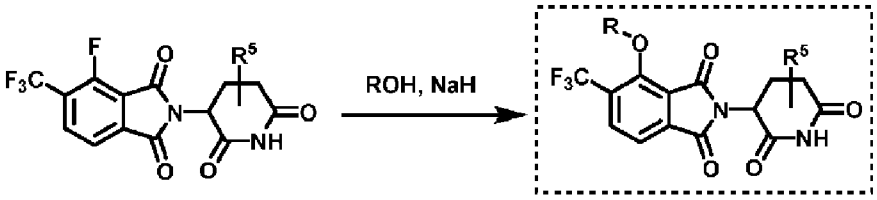
Una mezcla de anhídrido 3-fluoro-4-trifluorometilftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-5-trimetilfluorotalidomida.

Ejemplo 11 de Procedimiento General: Derivados de 5-trimetilfluoropomalidomida unidos a N



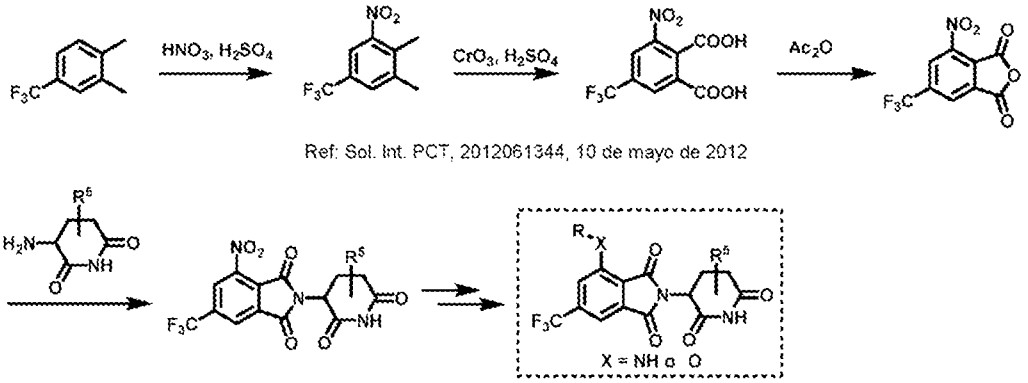
Una mezcla de 4-fluoro-5-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.), alquilamina (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 5-trimetilfluoropomalidomida unidos a N. (Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

Ejemplo 12 de Procedimiento General: Derivados de 5-trimetilfluorotalidomida unidos a O



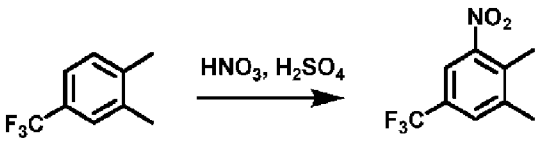
A una disolución enfriada de alcohol (1,2 equiv.) en DMF se añade NaH (1,3 equiv.) y se agita a 0 ºC durante 30 min. Se añade 4-fluoro-5-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.), y la mezcla se calienta a 80 ºC durante la noche. La reacción se enfría, y se paraliza con metanol. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 5-trimetilfluorotalidomida unidos a O.

Derivados de 6-trifluorometiltalidomida:



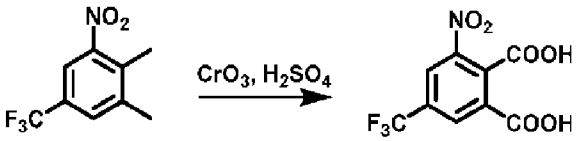
Ref: Sol. Int. PCT, 2012061344, 10 de mayo de 2012

1,2-Dimetil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno



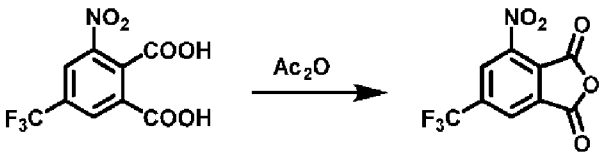
En particular, se añade una mezcla de ácido sulfúrico al 96% (42 equiv.) y ácido nítrico fumante (14 equiv.) bajo agitación a 1,2-dimetil-4-(trifluorometil)benceno (1 equiv.), y se calienta hasta aproximadamente 60 ºC durante alrededor de 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre hielo picado. La disolución lechosa se extrae entonces con CH_2Cl_2 (2 x). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con disolución de Na_2CO_3 al 3% (2 x) y después con agua (2 x). La disolución orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se evapora a vacío. El bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,2-dimetil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno. (Sol. Int. PCT, 2012061344, 10 mayo 2012)

Ácido 3-nitro-5-trifluorometilftálico



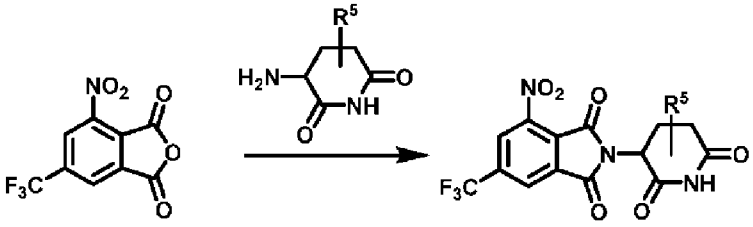
El 1,2-dimetil-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (1 equiv.) se disuelve en ácido acético glacial (0,045 M). A esta disolución, se añade ácido sulfúrico al 96% aproximadamente (1/5 volumen de AcOH), y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 15 ºC en un baño de hielo, bajo agitación. Se añade trióxido de cromo (VI) (4,6 equivalentes) por etapas durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición, el baño de hielo se retira, y se deja que la mezcla alcance aproximadamente la temperatura ambiente, y después se calienta hasta alrededor de 35 ºC durante alrededor de 20 horas. Posteirormente, la mezcla se diluye aproximadamente 1,5 veces con agua, y se añade metanol con cuidado para destruir el exceso de CrO_3. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x) y se secan sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el disolvente se evapora completamente a vacío, y el bruto se recristaliza en tolueno para proporcionar ácido 3-nitro-5-trifluorometilftálico. (Sol. Int. PCT, 2012061344, 10 mayo 2012)

Anhídrido 3-nitro-5-trifluorometilftálico



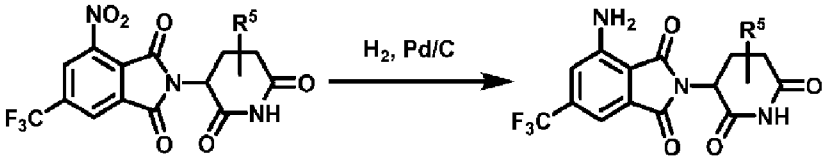
Se añade un exceso de anhídrido acético al ácido 3-nitro-5-trifluorometilftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se consume completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 3-nitro-5-trifluorometilftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

4-Nitro-6-trimetilfluorotalidomida



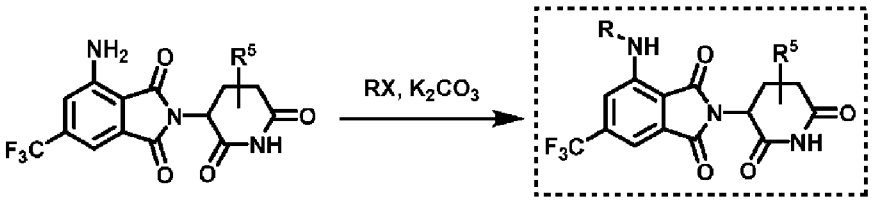
Una mezcla de anhídrido 3-nitro-5-trifluorometilftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-nitro-6-trimetilfluorotalidomida.

4-Amino-6-trimetilfluorotalidomida



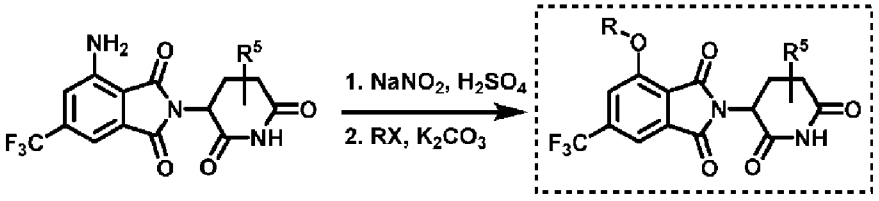
Una mezcla de 4-nitro-6-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener 4-amino-6-trimetilfluorotalidomida.

Ejemplo 13 de Procedimiento General: Derivados de 6-trimetilfluoropomalidomida unidos a N



La 4-amino-6-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 6-trimetilfluoropomalidomida unidos a N.

Ejemplo 14 de Procedimiento General: Derivados de 6-trifluorometiltalidomida unidos a O

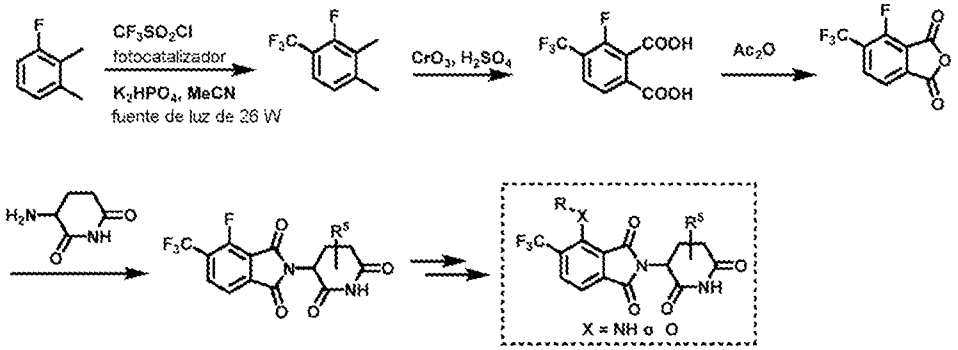


Se enfría ácido sulfúrico 15 N hasta 0 ºC, y se añade gradualmente 4-amino-6-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 4-hidroxi-6-trimetilfluorotalidomida. (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77 (19), pp. 5092-5095)

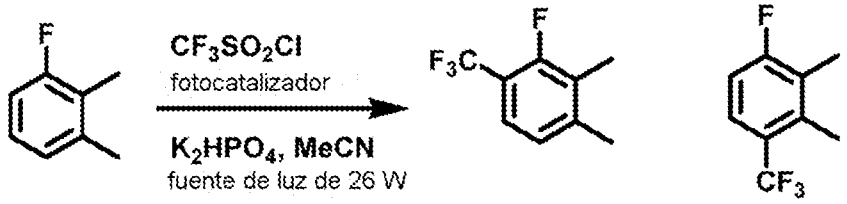
La 4-hidroxi-6-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El

residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 6-trifluorometiltalidomida unidos a O.

Derivados de 7-trifluorometiltalidomida:

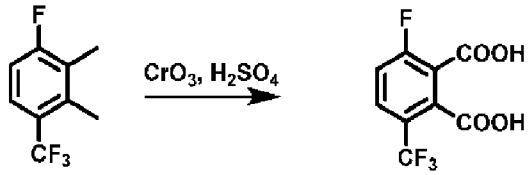


1-Fluoro-2,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno



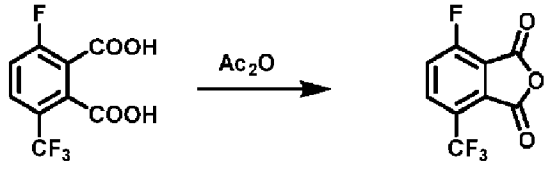
Un vial secado al horno se llena con $Ru(phen)_3Cl_2$ (1-2% en moles), K_2HPO_4 seco (3 equiv.), 1-fluoro-2,3-dimetilbenceno (1 equiv.) y MeCN (0,125 M), y se desgasifica alternando la evacuación a vacío y el llenado con argón a -78 ºC. A continuación, se añade el cloruro de triflilo (1-4 equiv.), y la disolución se agita a temperatura ambiente junto a una bombilla fluorescente compacta de 26 W. Después de 24 h, la mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-fluoro-3,4-dimetil-1-(trifluorometil)benceno y 1-fluoro-2,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno. Lo anterior es llevado para proceder a las siguientes etapas. (Nature 2011, 480, 224)

Ácido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico



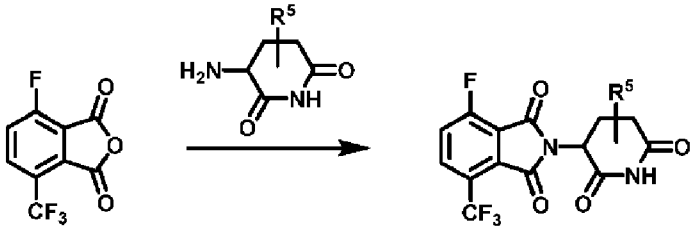
El 1-fluoro-2,3-dimetil-4-(trifluorometil)benceno (1 equiv.) se disuelve en ácido acético glacial (0,045 M). A esta disolución, se añade ácido sulfúrico al 96% aproximadamente (1/5 volumen de AcOH), y la mezcla se enfría hasta aproximadamente 15 ºC en un baño de hielo, bajo agitación. Se añade trióxido de cromo (VI) (4,6 equivalentes) por etapas durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición, el baño de hielo se retira, y se deja que la mezcla alcance aproximadamente la temperatura ambiente, y después se calienta hasta alrededor de 35 ºC durante alrededor de 20 horas. Posteirormente, la mezcla se diluye aproximadamente 1,5 veces con agua, y se añade metanol con cuidado para destruir el exceso de CrO_3. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x) y se secan sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el disolvente se evapora completamente a vacío, y el bruto se recristaliza en tolueno para proporcionar ácido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico. (Sol. Int. PCT, 2012061344, 10 mayo 2012)

Anhídrido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico



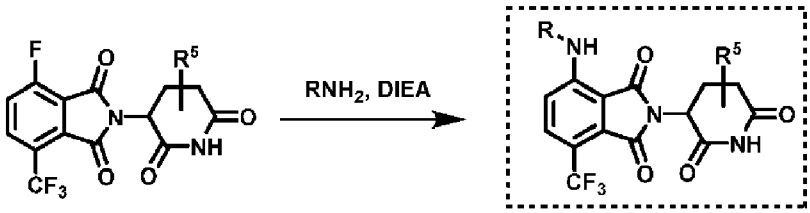
Se añade un exceso de anhídrido acético a ácido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico. La mezcla se calienta a reflujo suave hasta que el ácido ftálico se consume completamente. Se continúa el reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el exceso de anhídrido acético se deja evaporar bajo una corriente suave de aire seco, para dar anhídrido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico. (J. Agric. Food Chem. 1991, 39, 554-559)

4-Fluoro-7-trimetilfluorotalidomida



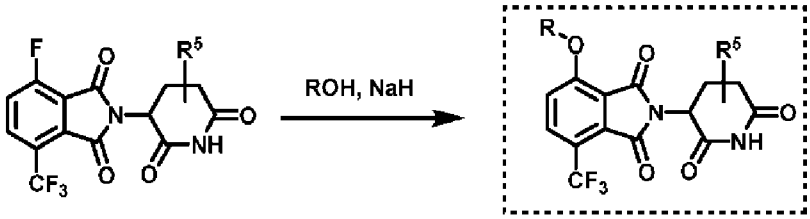
Una mezcla de anhídrido 3-fluoro-6-trifluorometilftálico (1 equiv.), sal de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-7-trimetilfluorotalidomida.

Ejemplo 15 de Procedimiento General: Derivados de 7-trimetilfluoropomalidomida unidos a N



Una mezcla de 4-fluoro-7-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.), alquilamina (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 7-trimetilfluoropomalidomida unidos a N. (Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

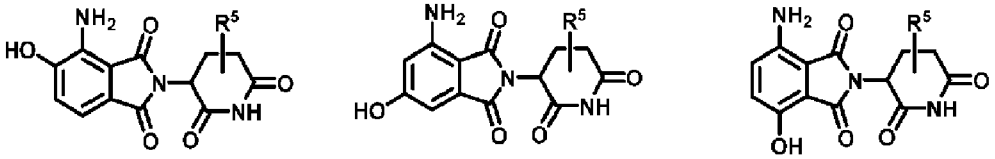
Ejemplo 16 de Procedimiento General: Derivados de 7-trimetilfluorotalidomida unidos a O



A una disolución enfriada de alcohol (1,2 equiv.) en DMF se añade NaH (1,3 equiv.) y se agita a 0 ºC durante 30 min. Se añade 4-fluoro-7-trimetilfluorotalidomida (1 equiv.), y la mezcla se calienta a 80 ºC durante la noche. La reacción se enfría, y se paraliza con metanol. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 7-trimetilfluorotalidomida unidos a O.

5,6,7 - Hidroxitalidomida/pomalidomida:

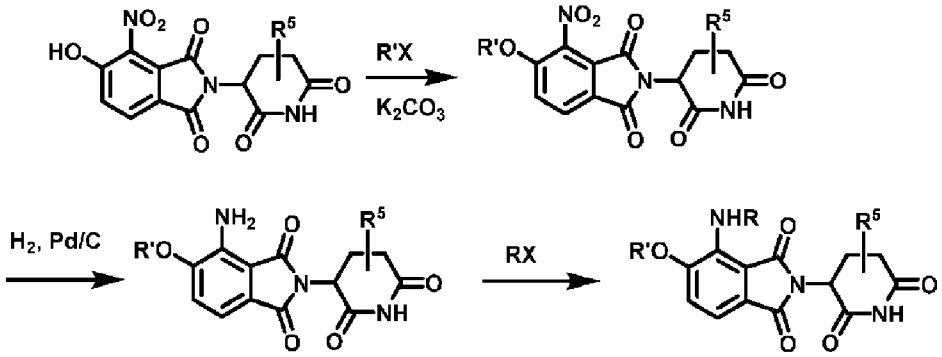
La 5,6,7-hidroxipomalidomida y sus intermedios se dan a conocer en la patente de Celgene (documento WO-2014018866-A1):



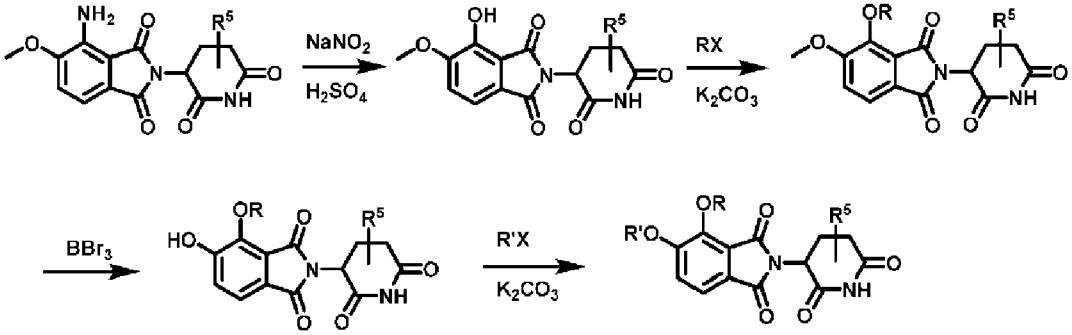
5,6,7-Alcoxitalidomida/pomalidomida

Los materiales de partida se encuentran en la patente de Celgene (documento WO-2014018866-A1)

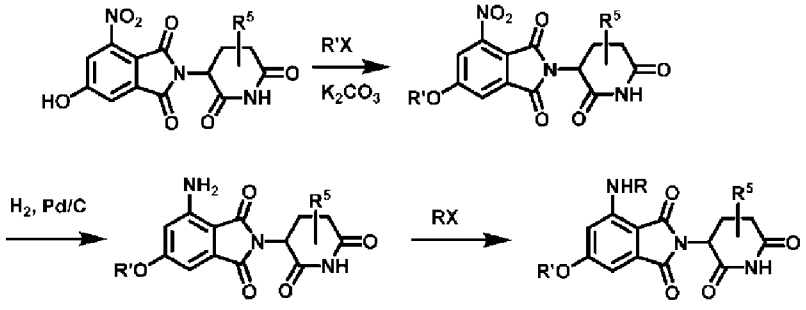
5-alcoxipomalidomida unida a N



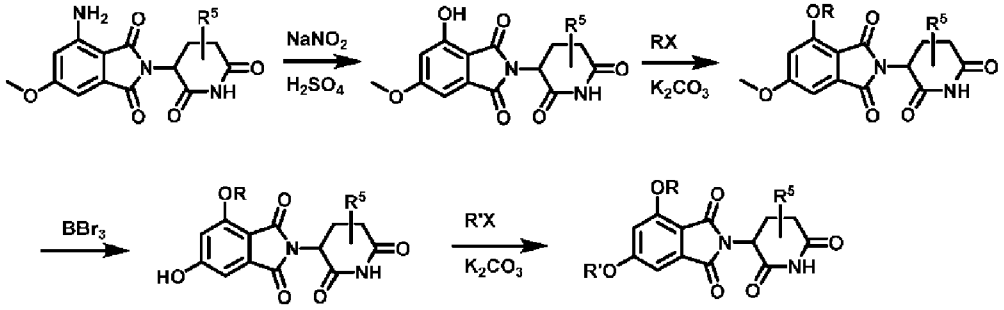
5-alcoxitalidomida unida a O



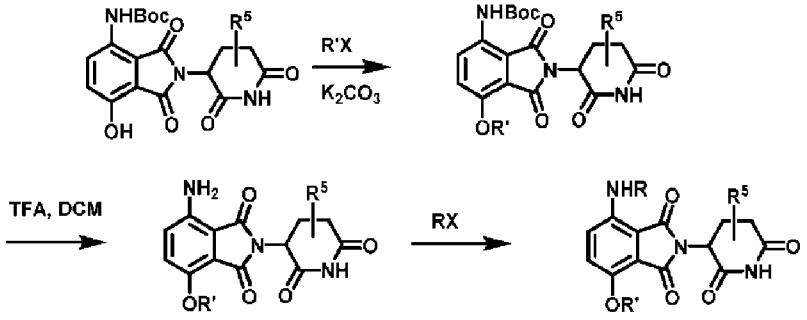
6-alcoxipomalidomida unida a N



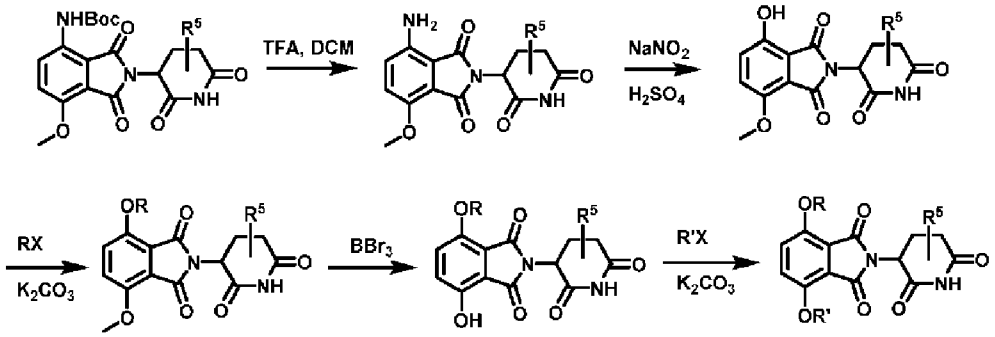
6-alcoxitalidomida unida a O



7-alcoxipomalidomida unida a N

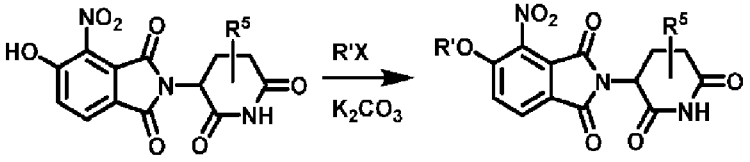


7-alcoxitalidomida unida a O



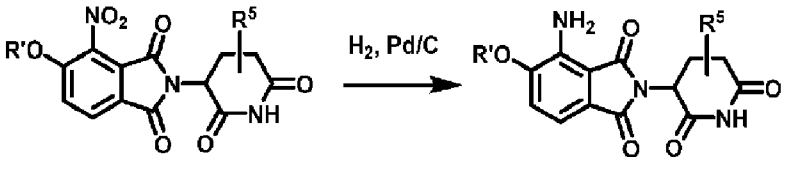
Ejemplo 17 de Procedimiento General: Derivados de 5-alcoxipomalidomida unidos a N

5-Alcoxi-4-nitrotalidomida



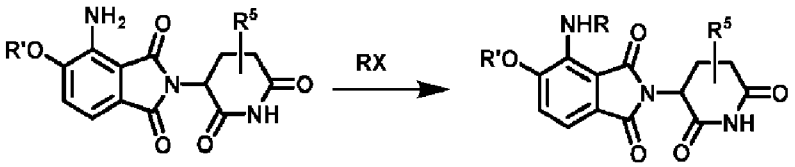
La 5-hidroxi-4-nitrotalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 5-alcoxi-4-nitrotalidomida.

4-Amino-5-alcoxitalidomida



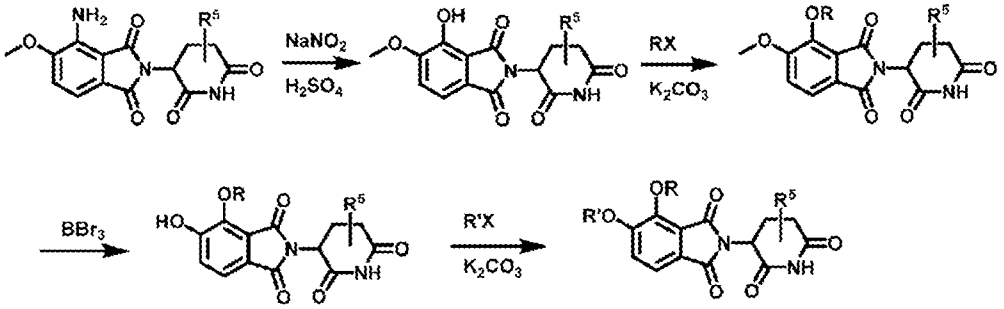
Una mezcla de 5-alcoxi-4-nitrotalidomida (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener 4-amino-5-alcoxitalidomida.

Derivados de 5-alcoxipomalidomida unidos a N

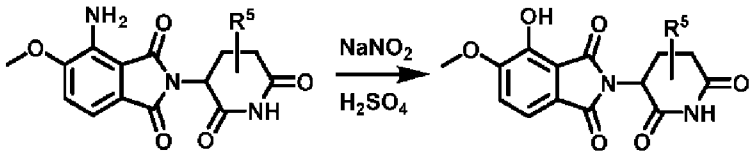


La 4-amino-5-alcoxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 5-alcoxipomalidomida unidos a N.

Ejemplo 18 de Procedimiento General: Derivados de 5-alcoxitalidomida unidos a O

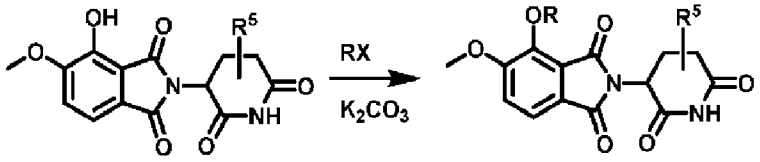


4-Hidroxi-5-metoxitalidomida



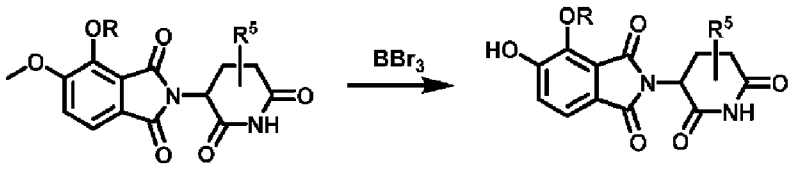
Se enfría ácido sulfúrico 15 N hasta 0 ºC, y se añade gradualmente 4-amino-5-metoxitalidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 4-hidroxi-5-metoxitalidomida.

4-Alcoxi-5-metoxitalidomida

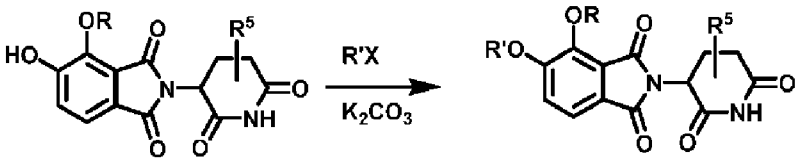


La 4-hidroxi-5-metoxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 4-alcoxi-5-metoxitalidomida.

4-Alcoxi-5-hidroxitalidomida



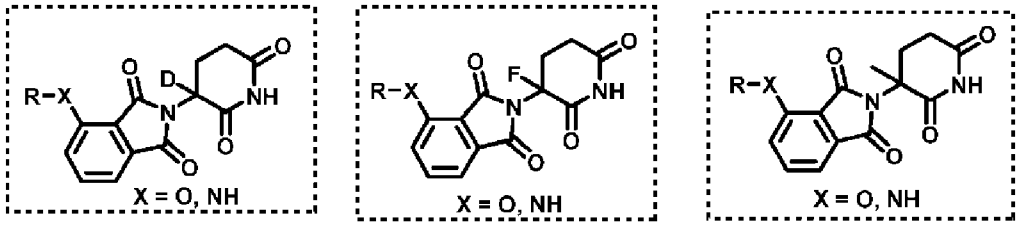
A una disolución de 4-alcoxi-5-metoxitalidomida (1 equiv.) en DCM se añade BBr_3 (10 equiv.). La mezcla se agita a t.a. durante 12 h. La reacción se paraliza añadiendo DCM y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar 4-alcoxi-5-hidroxitalidomida. Derivados de 5-alcoxitalidomida unidos a O



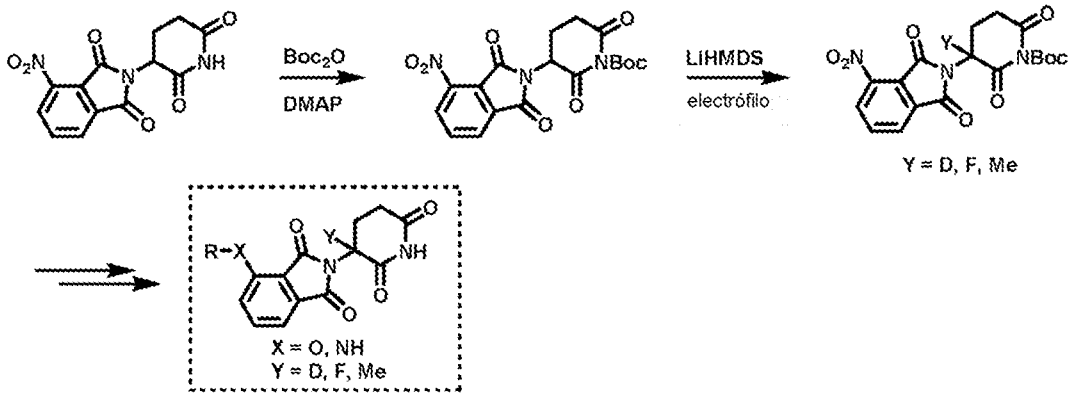
La alcoxi-5-hidroxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de 5-alcoxitalidomida unidos a O.

Análogos de Thal/Pom/Len con variación en el resto de glutarimida

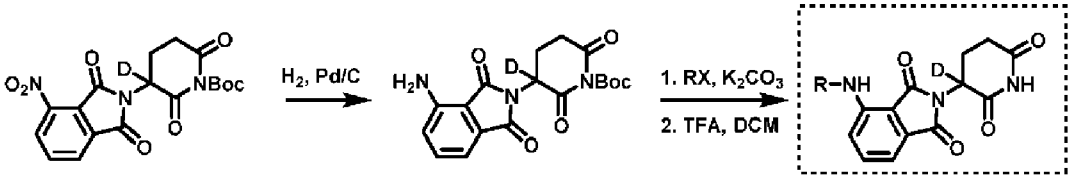
Talidomida/pomalidomida α-fluoro, metil, deutero sustituida



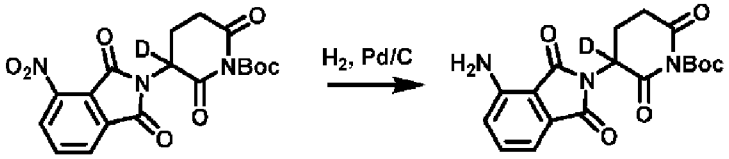
Esquema general:



Ejemplo 19 de Procedimiento General: Derivados de α-D pomalidomida unidos a N

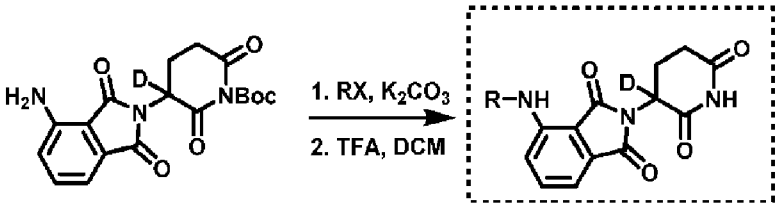


α-D N-Boc-pomalidomida



Una mezcla de α-D N-Boc-4-nitrotalidomida (compuesto conocido informado en BMCL, 2003, 13, 3415) (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener α-D N-Boc-pomalidomida.

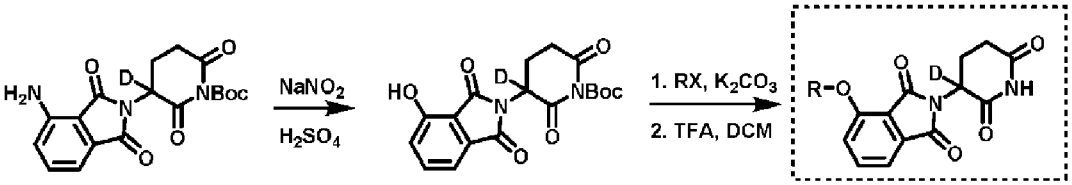
Derivados de α-D pomalidomida unidos a N



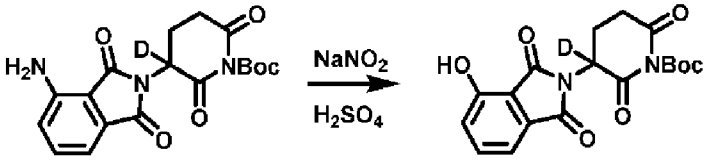
La α-D N-Boc-pomalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener derivados de α-D N-Boc-pomalidomida.

Una disolución de derivados de α-D N-Boc-pomalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de α-D pomalidomida unidos a N.

Ejemplo 20 de Procedimiento General: Derivados de α-D talidomida unidos a O

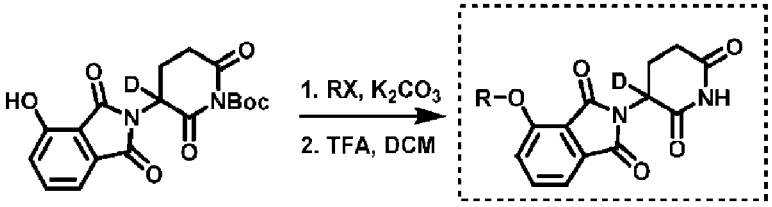


α-D N-Boc-4-hidroxitalidomida



Se enfría ácido sulfúrico 15 N a 0 ºC, y se añade gradualmente α-D N-Boc-pomalidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar α-D N-Boc-4-hidroxitalidomida.

Derivados de α-D talidomida unidos a O



La α-D N-Boc-4-hidroxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de α-D N-Boc-4-hidroxitalidomida.

Una disolución de derivados de α-D N-Boc-4-hidroxitalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de α-D talidomida unidos a O.

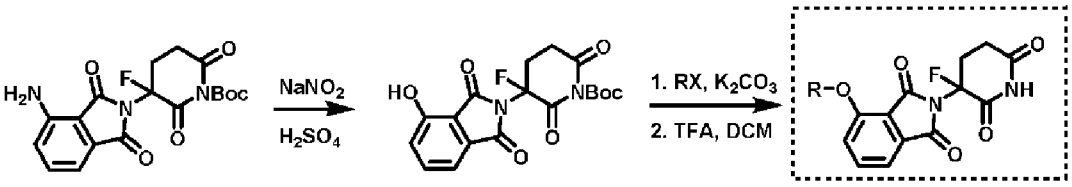
Ejemplo 21 de Procedimiento General: Derivados de α-F pomalidomida unidos a N



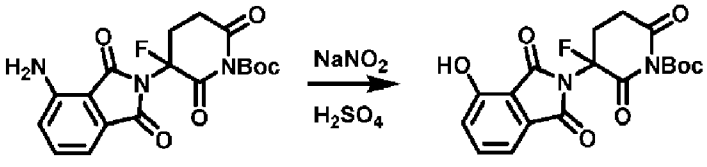
La α-F N-Boc-pomalidomida (compuesto conocido informado en BMCL, 2003, 13, 3415) (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de α-F N-Boc-pomalidomida.

Una disolución de derivados de α-F N-Boc-pomalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1: 1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de α-F pomalidomida unidos a N.

Ejemplo 22 de Procedimiento General: Derivados de α-F talidomida unidos a O

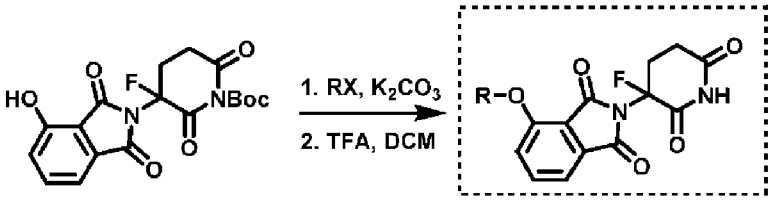


α-F N-Boc-4-hidroxitalidomida



Se enfría ácido sulfúrico 15 N a 0 ºC, y se añade gradualmente α-F N-Boc-pomalidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar α-F N-Boc-4-hidroxitalidomida.

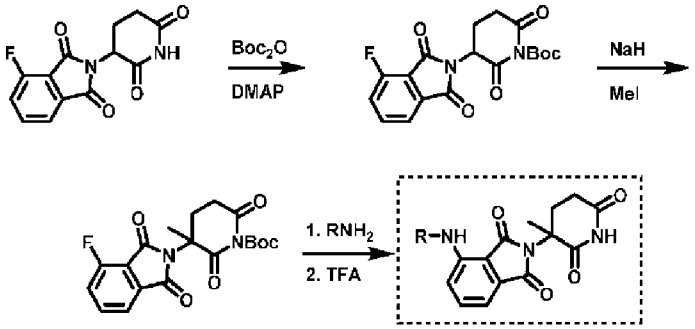
Derivados de α-F talidomida unidos a O



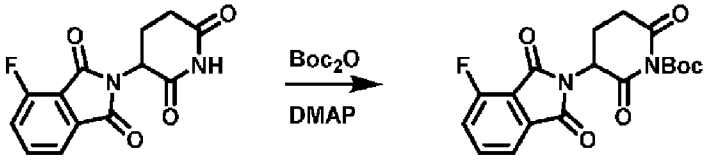
La α-F N-Boc-4-hidroxitalidomida (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade K_2CO_3 (2 equiv.), seguido de haluros de alquilo (1,2 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar derivados de α-F N-Boc-4-hidroxitalidomida.

Una disolución de derivados de α-F N-Boc-4-hidroxitalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de α-F talidomida unidos a O.

Ejemplo 23 de Procedimiento General: Derivados de α-metilpomalidomida unidos a N

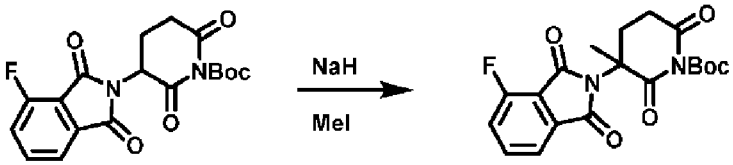


N-Boc 4-Fluorotalidomida



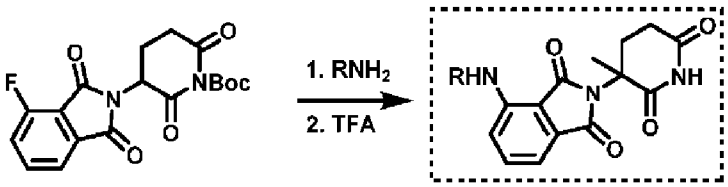
A una disolución agitada de 4-fluorotalidomida (1,0 equiv.) en DMF se añade carbonato de potasio (2,0 equiv.). La disolución resultante se enfría hasta 0-5 ºC, y se añade lentamente anhídrido de Boc (3,0 equiv.) como una disolución en 1,4-dioxano (también enfriado). La mezcla resultante se agita a 0 ºC durante 1 hora y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después se añade agua, y la capa acuosa se extrae 2 veces con DCM y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-Boc 4-fluorotalidomida.

N-Boc 4-Fluoro-α-metiltalidomida



A una disolución de N-Boc 4-fluorotalidomida (1 equiv.) en DMF se añade lentamente hidruro de sodio (2 equiv.) a 0 ºC. La mezcla se agita a 0 ºC durante 30 min, y se añade gota a gota yoduro de metilo (1,1 equiv.). La mezcla se agita a t.a. hasta que se consume el material de partida, y después se enfría con metanol. La mezcla se diluye con $NaHCO_3$ saturado, se extrae con EtOAc, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-Boc 4-fluoro-α-metiltalidomida.

Derivados de α-metilpomalidomida unidos a N

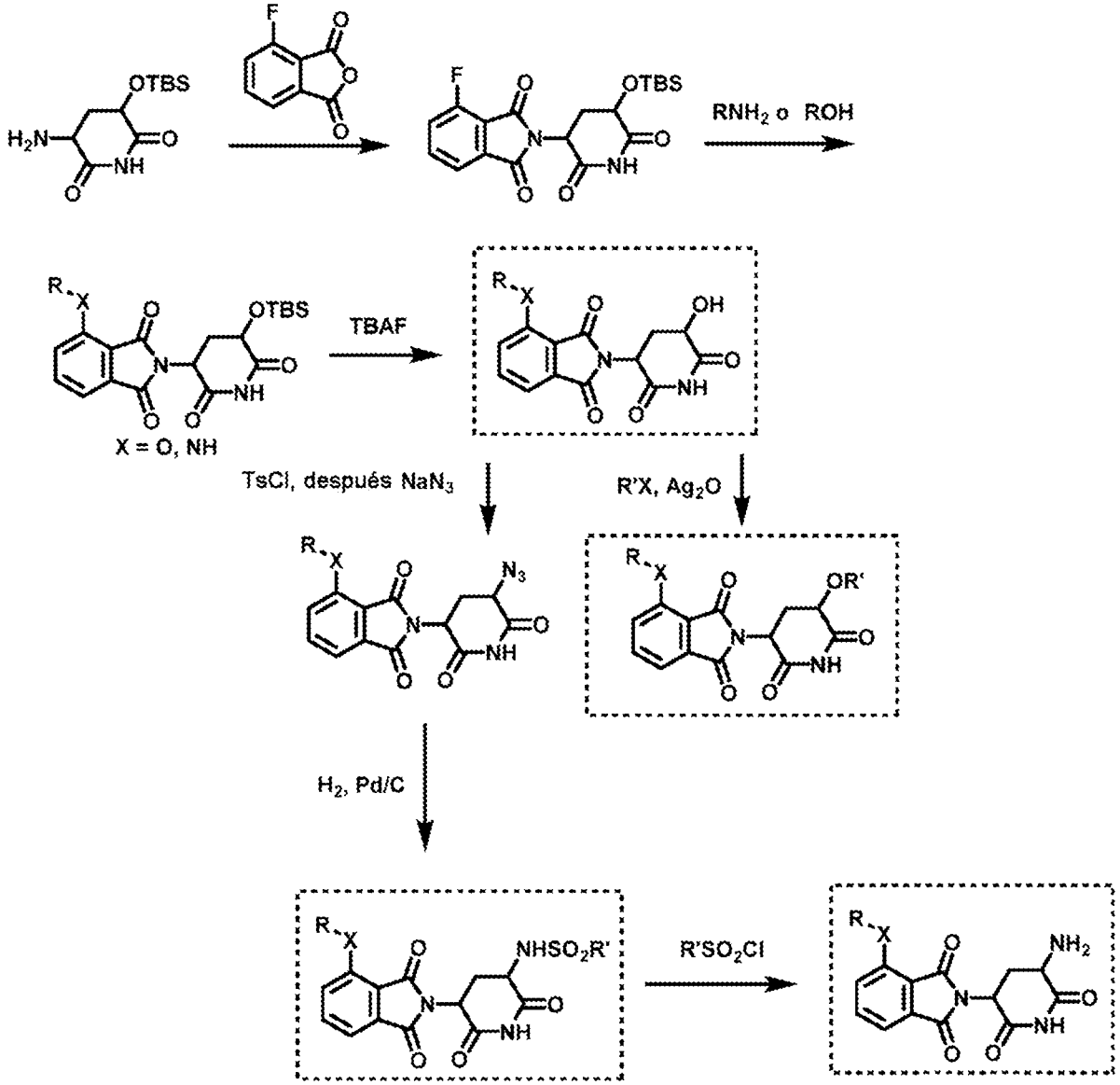


Una mezcla de N-Boc 4-fluoro-a-metiltalidomida (1 equiv.), alquilamina (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de N-Boc α-metilpomalidomida. (ref: Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

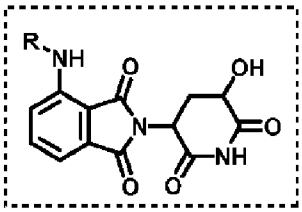
Una disolución de derivados de N-Boc α-metilpomalidomida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de α-metilpomalidomida unidos a N.

Glutarimida sustituida con 5'-hidroxilo, alcoxilo, amino, sulfonamida

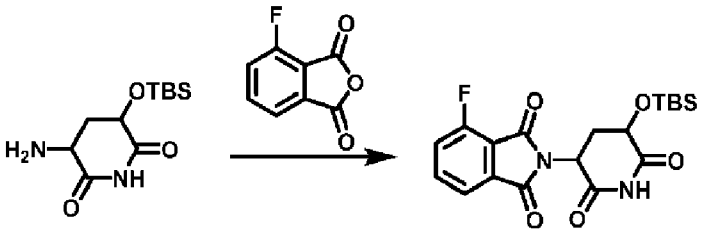
Esquema general:



Ejemplo 24 de Procedimiento General: Derivados de pomalidomida sustituidos con 5'-hidroxilo

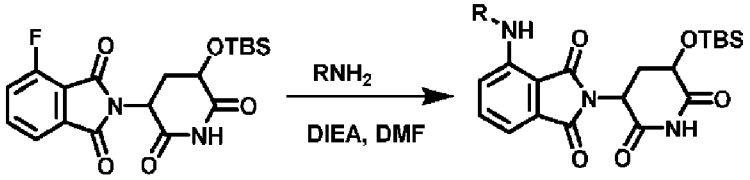


5'-terc-Butildimetilsililoxi-4-fluorotalidomida



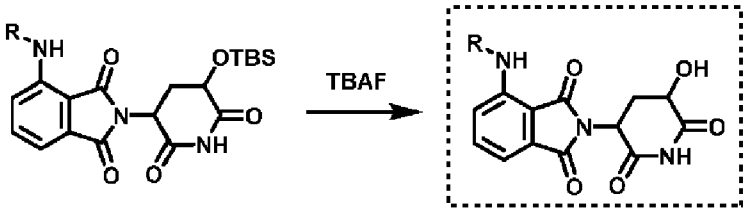
Una mezcla de 3-amino-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piperidin-2,6-diona (compuesto conocido informado en Chem. Pharm. Bull. (2006, 54, 1709) (1 equiv.), sal de HCl de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1 equiv.), y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 5'-terc-butildimetilsililoxi-4-fluorotalidomida.

Derivados de 5'-terc-butildimetilsililoxi-pomalidomida



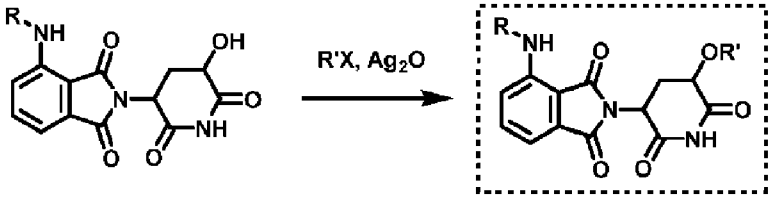
Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 5'-terc-butildimetilsililoxi-4-fluorotalidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 5'-terc-butildimetilsililoxi-pomalidomida. (Chem Biol. 2015 Jun 18;22(6):755-63.)

Derivados de 5'-hidroxi pomalidomida



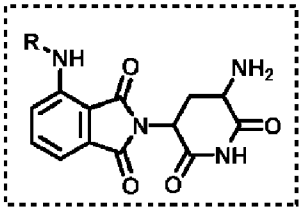
A una disolución de derivados de 5'-terc-butildimetilsililoxi-pomalidomida (1 equiv.) en THF seco se añade TBAF (1,1 equiv.) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agita a 0 ºC durante 40 min, y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade $CHCl_3$, y la mezcla se lava con HCl 0,5 M y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 5'-hidroxil pomalidomida. (Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 1709)

Ejemplo 25 de Procedimiento General: Derivados de pomalidomida sustituidos con 5'-alcoxi

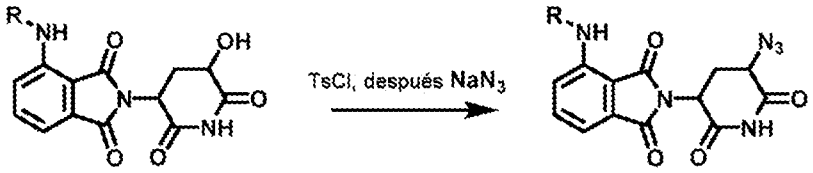


A una disolución de derivados de 5'-hidroxi pomalidomida (1 equiv.) y haluro de alquilo (2 equiv.) en Et_2O (0,05 M) bajo una atmósfera de nitrógeno se añade Ag_2O (2 equiv.) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita en la oscuridad a temperatura ambiente durante 16 h, después se filtra a través de una capa de Celite® usando Et_2O como eluyente. El residuo se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 5'-alcoxi pomalidomida. (Org. Lett. 2013, 15, 5878)

Ejemplo 26 de Procedimiento General: Derivados de pomalidomida sustituidos con 5'-amino



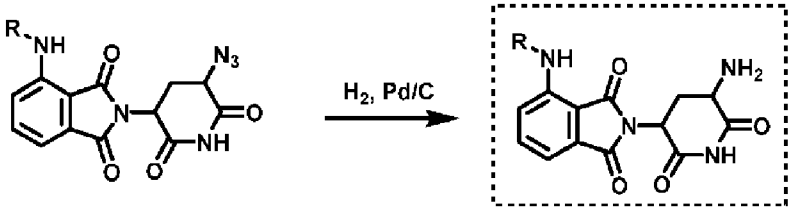
Derivados de 5'-azido pomalidomida



Los derivados de 5'-hidroxi pomalidomida (1 equiv.) se disuelven en 1,4-dioxano anhidro bajo nitrógeno. Se añade una disolución hexánica de n-butillitio 1,4 M (5 equiv.) diluida con 1,4-dioxano, y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo en 1,4-dioxano, y se agita durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se paraliza con cloruro de amoniaco acuoso y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar derivados de 5'-tosiloxi-pomalidomida, que se usan en la siguiente reacción sin purificación adicional. (Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 2009215195, 24 Sep 2009)

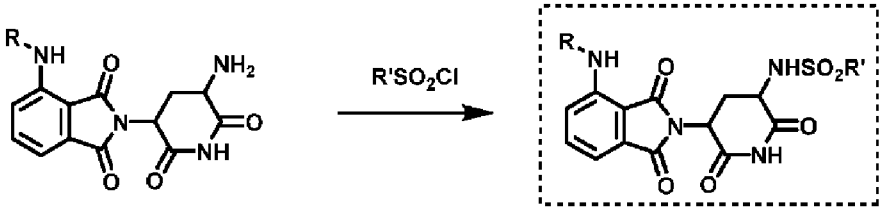
A una disolución agitada de derivados de 5'-tosiloxi-pomalidomida (1 equiv.) en DMF anhidro a 70 ºC bajo una atmósfera de N_2 se añade NaN_3 (5 equiv.). La mezcla se deja agitar entonces a 70 ºC durante 6 h, y después se enfría con H_2O fría, y se extrae con EtOAc (2 ×). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H_2O fría y salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran y purifican mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar derivados de 5'-azido pomalidomida. (Synthesis 2013, 45, 3383-3386)

Derivados de 5'-amino pomalidomida



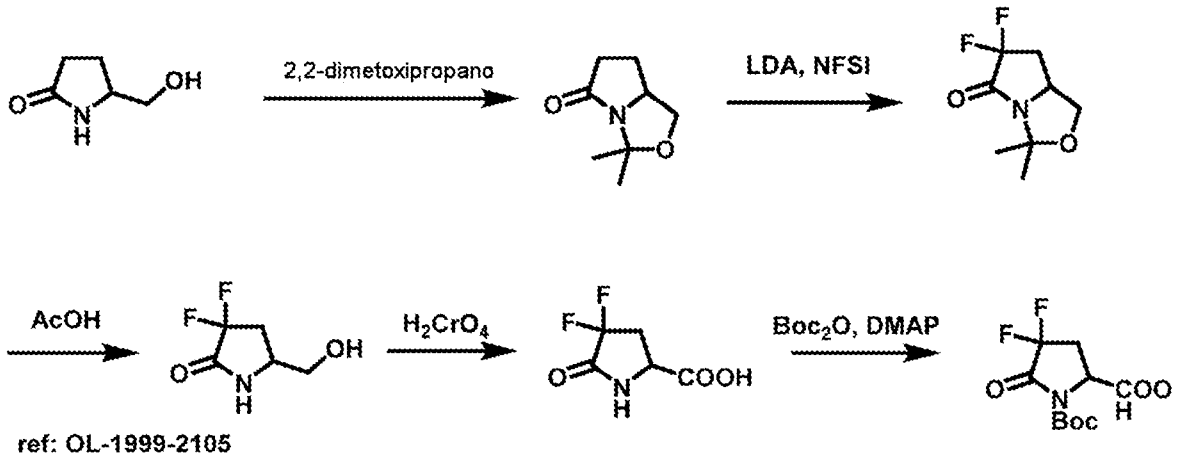
Una mezcla de azida (1 equiv.) y Pd/C 10% p/p en MeOH se agita bajo hidrógeno durante 8 h. Después, la mezcla se filtra y se concentra para dar la amina bruta, que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar derivados de 5'-amino pomalidomida.

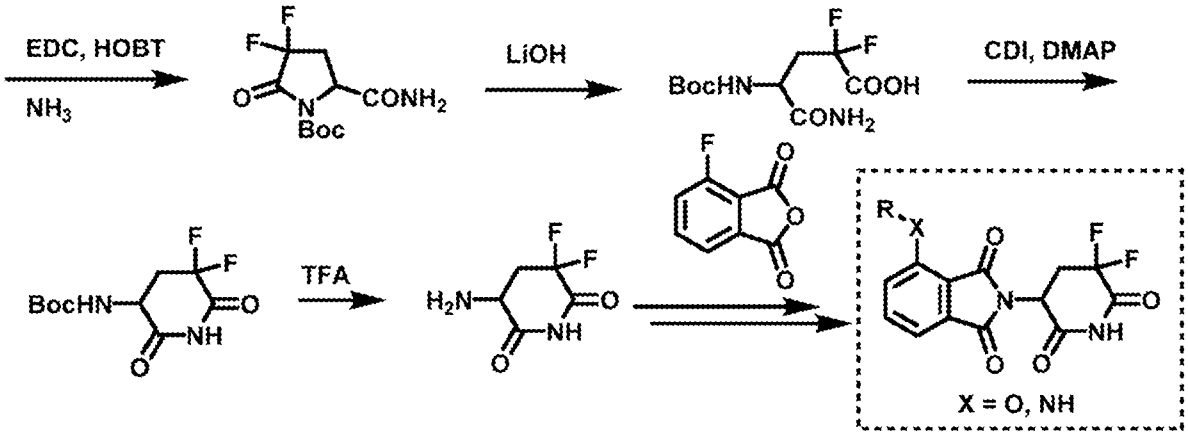
Ejemplo 27 de Procedimiento General: Pomalidomida sustituida con 5'-sulfonamida



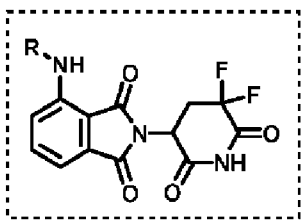
A una disolución de derivados de 5'-amino pomalidomida (1 equiv.), trietilamina (2 equiv.) en cloroformo se añade cloruro de sulfonilo (1,1 equiv.). La reacción se agita hasta el consumo del material de partida. La mezcla se extrae entonces con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener derivados de 5'-sulfonamida pomalidomida.

Glutarimida sustituida con 5',5'-difluoro

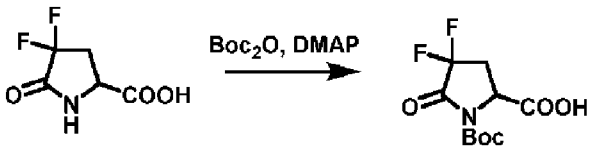




Ejemplo 28 de Procedimiento General: Derivados de pomalidomida sustituidos con 5',5'-difluoro

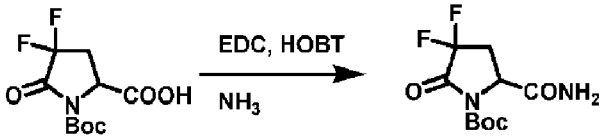


Ácido N-Boc-4,4-difluoropiroglutámico



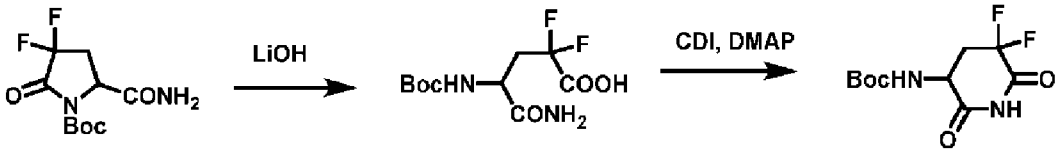
A una disolución agitada de ácido 4,4-difluoropiroglutámico (compuesto conocido informado en Org. Lett. 1999, 1, 2105) (1,0 equiv.) en DMF se añade anhídrido de Boc (2,0 equiv.), seguido de DMAP (0,1 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después se añade agua, y la capa acuosa se extrae 2 veces con DCM y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener ácido N-Boc-4,4-difluoropiroglutámico.

N-Boc-4,4-Difluoropiroglutamida



A una disolución de ácido N-Boc-4,4-difluoropiroglutámico (1 equiv.) en CH_3CN seco se añade EDCI·HCl (1,2 equiv.) y HOBT (1,2 equiv.) a 0 ºC. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, después se enfría hasta 0 ºC, y se añade cuidadosamente amoníaco acuoso al 28% (exceso). Se continuó agitando a 0 ºC durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, después el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-Boc-4,4-difluoropiroglutamida. (Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 1709)

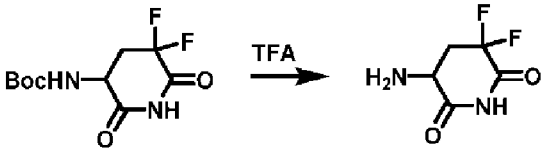
3-N-Boc-Amino-5,5-difluoroglutarimida



Una disolución de N-Boc-4,4-difluoropiroglutamida (1 equiv.) se agita en THF seco a 0 ºC, y se añade con cuidado LiOH acuoso 1,0 M (3 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 0 ºC durante 3 h, después se acidifica mediante adición de HCl acuoso 2,0 M, y se extrae 3 veces con $CHCl_3$. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra para obtener ácido 5-amino-4-(N-Boc-amino)-2,2-difluoro-5-oxopentanoico, que se usa directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

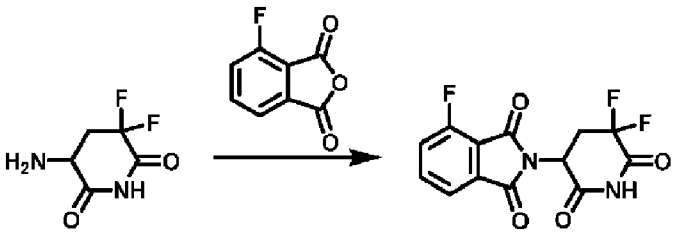
A una disolución de ácido 5-amino-4-(N-Boc-amino)-2,2-difluoro-5-oxopentanoico (1 equiv.) en DCM seco se añaden CDI (1,15 equiv.), DMAP (0,1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) a 0 ºC. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 días, después se lava con HCl acuoso 0,5 M y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 3-N-Boc-amino-5,5-difluoroglutarimida. (Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 1709)

3-Amino-5,5-difluoroglutarimida



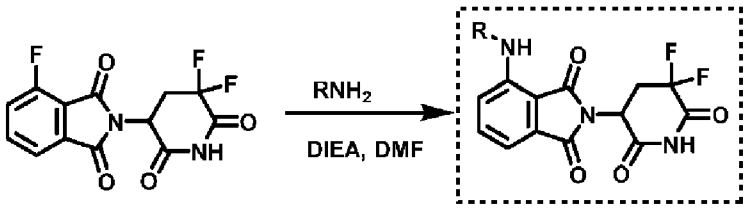
Una disolución de 3-N-Boc-amino-5,5-difluoroglutarimida (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) se agita a t.a. durante la noche. El disolvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3-amino-5,5-difluoroglutarimida.

5',5'-Difluoro-4-fluorotalidomida



Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 3-amino-5,5-difluoroglutarimida (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 5',5'-difluoro-4-fluorotalidomida.

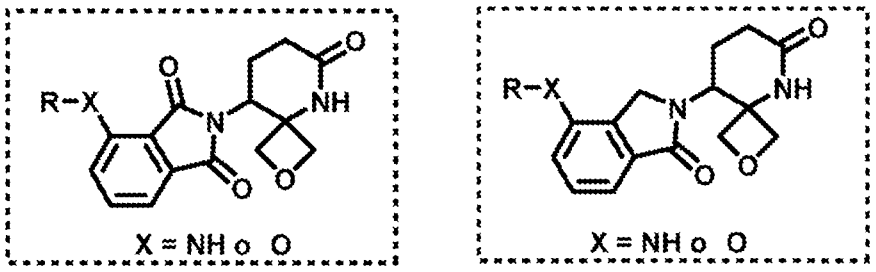
Derivados de 5',5'-difluoropomalidomida



Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 5',5'-difluoro-4-fluorotalidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 5',5'-difluoropomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

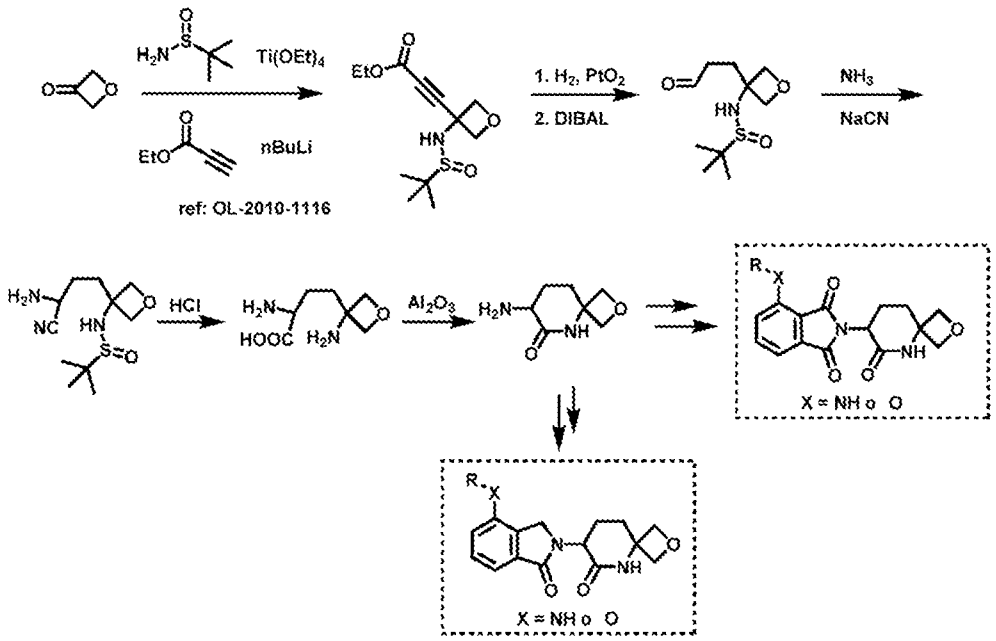
Oxetano glutarimida

Erick M. Carreira informó sobre la 2'-oxetanotalidomida/lenalidomida (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

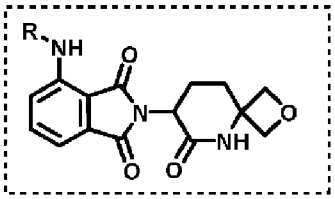


OL-2013-4312

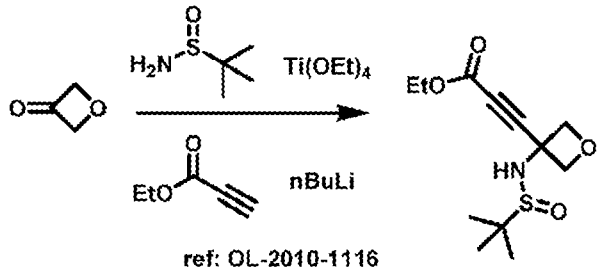
6'-Oxetanotalidomida/pomalidomida/lenalidomida



Ejemplo 29 de Procedimiento General: 6'-Oxetanopomalidomida

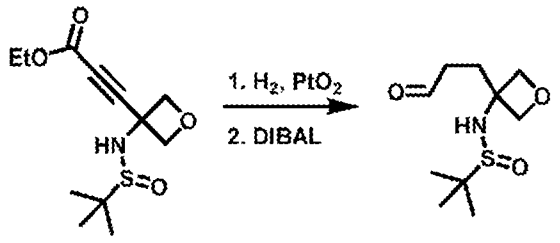


3-(3-((terc-Butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propiolato de etilo



Compuesto conocido y procedimiento informado en Org. Lett. 2010, 12, 1116.

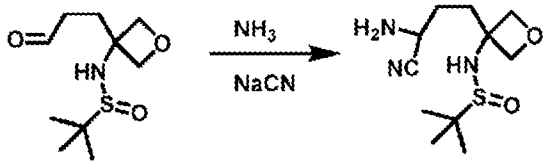
2-Metil-N-(3-(3-oxopropil)oxetan-3-il)propano-2-sulfinamida



A una disolución de 3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propiolato de etilo (1 equiv.) en EtOAc se añade PtO_2/C (0,1 equiv. en peso). La vasija de reacción se purga tres veces con hidrógeno, y se calienta bajo hidrógeno hasta que se consume el material de partida. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite®, y se concentra para dar 3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propanoato de etilo, que se usa directamente sin purificaciones adicionales.

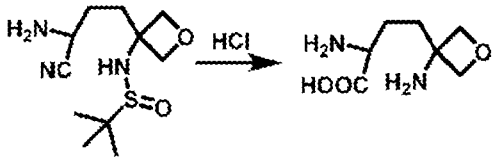
El éster obtenido anteriormente se disuelve en THF y se enfría hasta -78 ºC. Se añade DIBAL (1,0 equiv.) con cuidado mientras se monitoriza la conversión del material de partida. Cuando se forma una cantidad considerable de aldehído, la reacción se paraliza con cloruro de amonio saturado, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El aldehído se usa directamente o se purifica mediante cromatografía en columna.

N-(3-(3-Amino-3-cianopropil)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



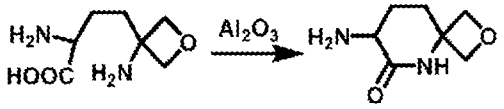
A una mezcla de sulfato de magnesio (0,5 equiv.), cloruro de amonio (0,5 equiv.) y cianuro de sodio (1 equiv.) se añade amoniaco 7 M en metanol (4 equiv.). La mezcla se agita y se enfría hasta 0 ºC. Después de 10 min, la suspensión resultante se añade a aldehído (1 equiv.). La mezcla se agita durante 1 h a 0 ºC, después se aumenta hasta TA, y se continúa reaccionando durante 4 h. Después, el solvente se elimina a presión reducida mientras se mantiene la temperatura interna <30 ºC hasta que se elimina casi todo el metanol y el amoníaco. La suspensión resultante de sales inorgánicas y el producto se diluye con MTBE, se agita a TA durante 30 minutos, y se filtra. La torta húmeda inorgánica se lava con MTBE, y el disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar N-(3-(3-amino-3-cianopropil)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (ACSMed. Chem. Lett. 2014, 5, 1152-1155).

Ácido 2-amino-4-(3-aminooxetan-3-il)butanoico



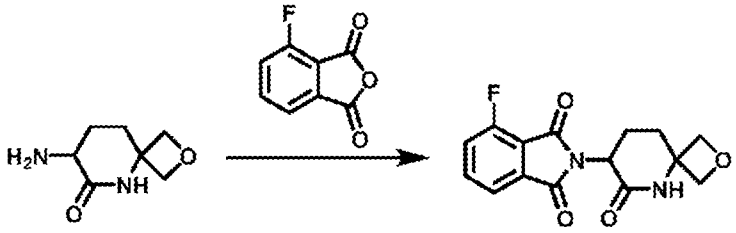
N-(3-(3-Amino-3-cianopropil)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 equiv.) se disuelve en HCl 12 M (exceso), y se agita durante 48 horas a 100 ºC en un vial cerrado. El disolvente se elimina entonces a vacío para proporcionar ácido 2-amino-4-(3-aminooxetan-3-il)butanoico. (Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 557)

7-Amino-2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-6-ona



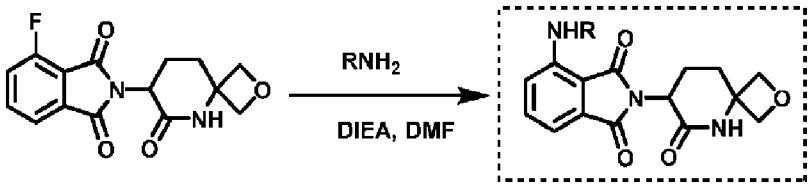
Una mezcla de ácido 2-amino-4-(3-aminooxetan-3-il)butanoico (1 equiv.) y alúmina (3 equiv. en peso) en tolueno se calienta a reflujo durante 1,5 h. El agua producida durante la reacción se recoge en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se deja enfriar, y la alúmina se separa por filtración y se lava con MeOH/CH_2Cl_2 al 10%. La filtración se combina, y el disolvente se elimina a vacío para proporcionar 7-amino-2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-6-ona. (Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 7624-7627)

4-Fluoro-6'-oxetano-talidomida



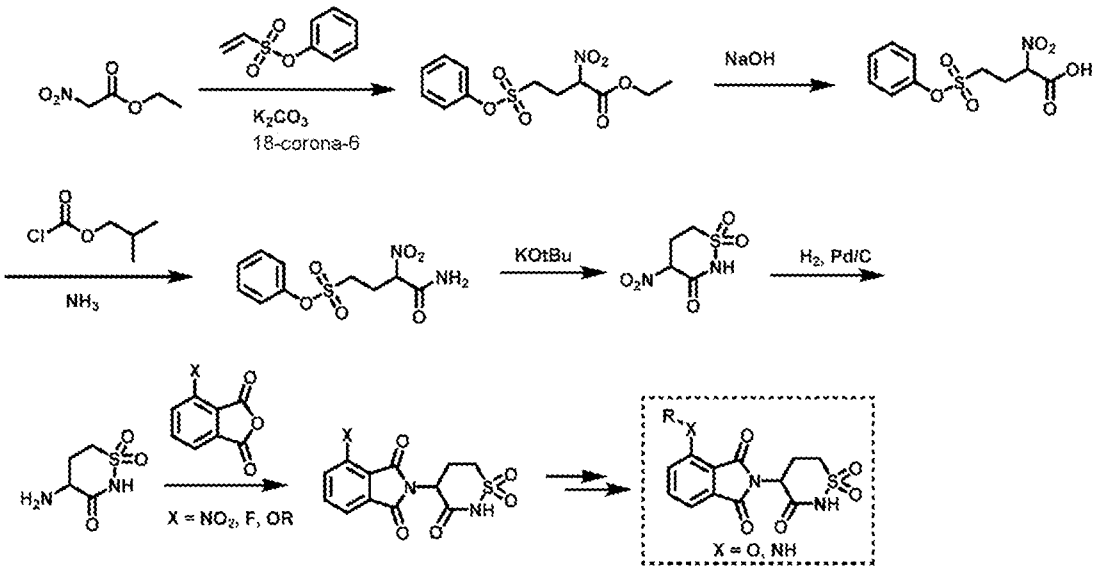
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 7-amino-2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-6-ona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-6'-oxetano-talidomida.

Derivados de 6'-oxetano-pomalidomida



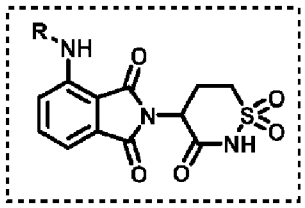
Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 4-fluoro-6'-oxetano-talidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 6'-oxetano-pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

6'-Sulfonil glutarimida

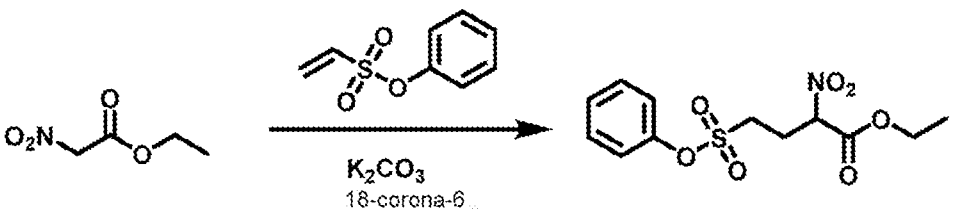


Ref. Sol. Int. PCT, 2000006537, 10 de febrero de 2000

Ejemplo 30 de Procedimiento General: Derivados de 6'-sulfonil pomalidomida



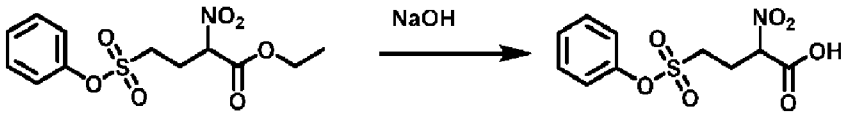
2-Nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoato de etilo



Una mezcla de 2-nitroacetato de etilo (2 equiv.), carbonato de potasio (1 equiv.) y 18-corona-6 (0,5 equiv.) en tolueno se calienta hasta 90 ºC, y se añade gota a gota durante una hora vinilsulfonato de fenilo (1 equiv.) en tolueno. La mezcla se calienta durante 16 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La mezcla se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con

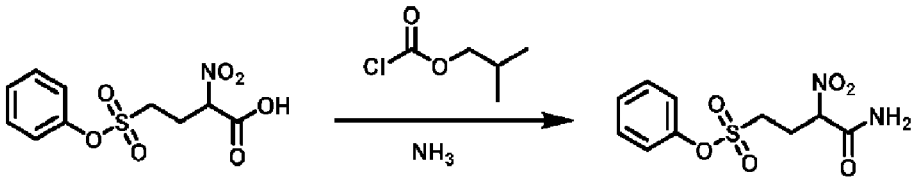
acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoato de etilo. (Sol. Int. PCT, 2000006537, 10 feb 2000)

Ácido 2-nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoico



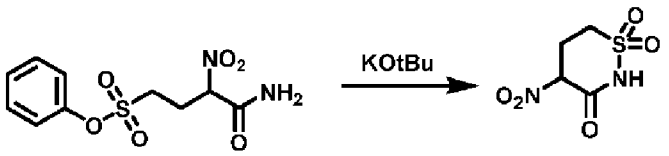
Una mezcla de 2-nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoato (1 equiv.), NaOH 1 M (exceso) en metanol se agita a t.a. durante 2 h. La reacción se neutraliza con HCl 1 M, y se concentra para proporcionar ácido 2-nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoico.

4-Amino-3-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato de fenilo



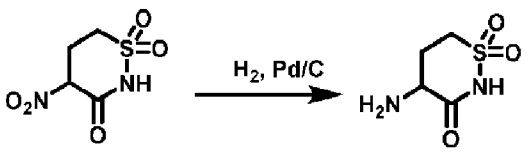
A una disolución de ácido 2-nitro-4-(fenoxisulfonil)butanoico (1 equiv.) en CH_3CN seco se añade EDCI·HCl (1,2 equiv.) y HOBT (1,2 equiv.) a 0 ºC. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, después se enfría hasta 0 ºC, y se añade cuidadosamente amoníaco acuoso al 28% (exceso). Se continuó agitando a 0 ºC durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 1 h. El material insoluble se eliminó por filtración, después el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-amino-3-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato de fenilo. (Chem. Pharm. Bull. 2006, 54, 1709)

1,1-Dióxido de 4-nitro-1,2-tiazinan-3-ona



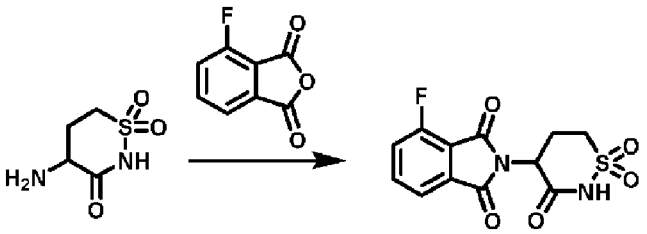
A una disolución a 0 ºC de disolución en THF 1,0 M de terc-butóxido de potasio (2 equiv.) en THF se añade una disolución de 4-amino-3-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato (1 equiv.) en THF gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a 0 ºC durante 2 h, se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con éter etílico. La porción acuosa se acidifica hasta pH 2 con bisulfato de sodio acuoso al 10%, y se extrae cuatro veces con 20 ml cada una de acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,1-dióxido de 4-nitro-1,2-tiazinan-3-ona. (Sol. Int. PCT, 2000006537, 10 feb 2000)

1,1-Dióxido de 4-amino-1,2-tiazinan-3-ona



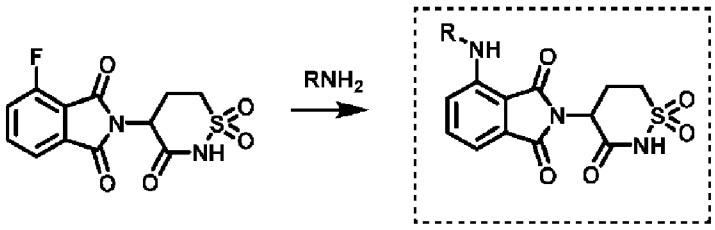
Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-nitro-1,2-tiazinan-3-ona (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener 1,1-dióxido de 4-amino-1,2-tiazinan-3-ona.

4-Fluoro-6'-sulfonil-talidomida



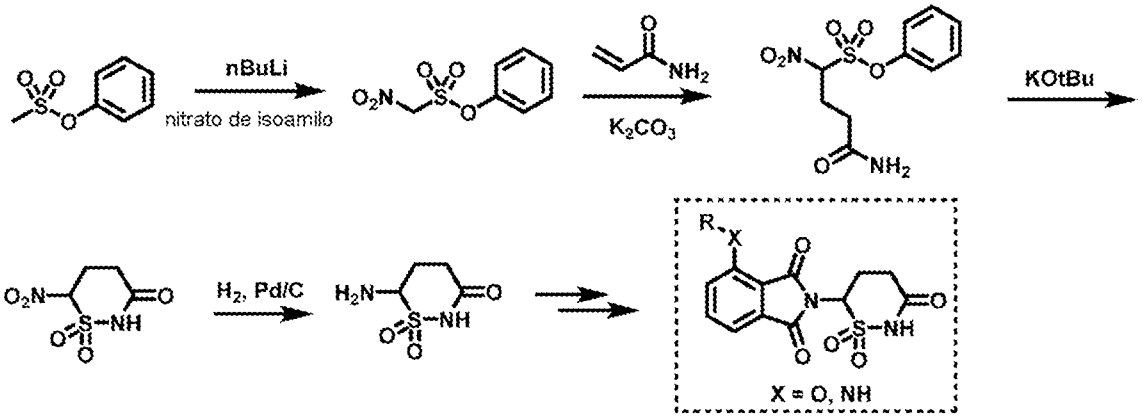
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1,1-dióxido de 4-amino-1,2-tiazinan-3-ona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-6'-sulfonil-talidomida.

Derivados de 6'-sulfonil pomalidomida

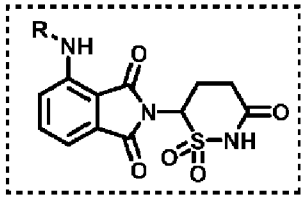


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 4-fluoro-6'-sulfonil-talidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 6'-sulfonil pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

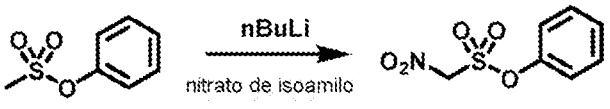
2'-Sulfonil glutarimida



Ejemplo 31 de Procedimiento General: Derivados de 2'-sulfonil pomalidomida

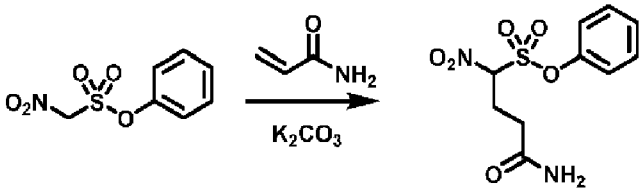


Nitrometanosulfonato de fenilo



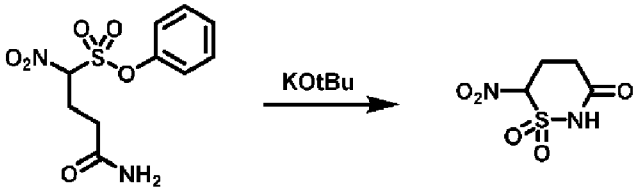
A una disolución seca de THF que contiene metanosulfonato de fenilo (1 equiv.) a -10 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota n-BuLi 1,6 M en hexano (2,4 equiv.). La mezcla se agita durante 10 minutos, y después se enfría hata -30 ºC, y se añade gota a gota nitrato de isoamilo (2,2 equiv.). Después de agitar durante 4 h a la misma temperatura, la reacción se paraliza con agua, y los volátiles se evaporan a vacío. Se añade NaOH 1 M (2 equiv.) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lava con éter etílico. La capa acuosa se acidifica con ácido acético (pH = 5) y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar nitrometanosulfonato de fenilo. (Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 2167-2173)

4-Amino-1-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato de fenilo



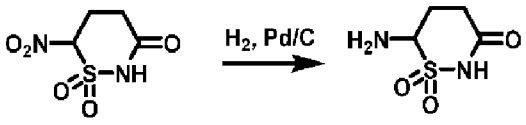
Una mezcla de nitrometanosulfonato de fenilo (1 equiv.), carbonato de potasio (1 equiv.) y 18-corona-6 (0,5 equiv.) se agita en tolueno, y se añade acrilamida (1 equiv.) gota a gota. La mezcla se agita durante 16 horas y se diluye con acetato de etilo. La mezcla se lava con salmuera saturada. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-amino-1-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato de fenilo.

1,1-Dióxido de 6-nitro-1,2-tiazinan-3-ona



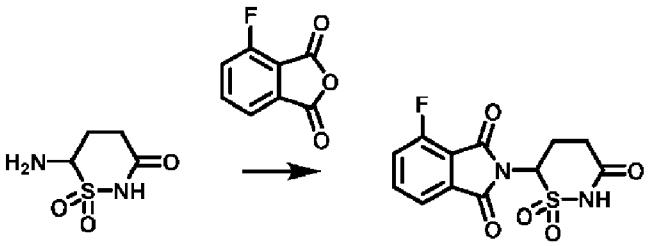
A una disolución a 0 ºC de disolución en THF 1,0 M de terc-butóxido de potasio (2 equiv.) en THF se añade una disolución de 4-amino-1-nitro-4-oxobutano-1-sulfonato de fenilo (1 equiv.) en THF gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar a 0 ºC durante 2 h, se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con éter etílico. La porción acuosa se acidifica hasta pH 2 con bisulfato de sodio acuoso al 10%, y se extrae cuatro veces con 20 ml cada una de acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,1-dióxido de 6-nitro-1,2-tiazinan-3-ona. (Sol. Int. PCT, 2000006537, 10 feb 2000)

1,1-Dióxido de 6-amino-1,2-tiazinan-3-ona



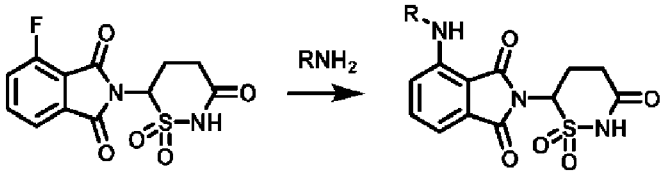
Una mezcla de 1,1-dióxido de 6-nitro-1,2-tiazinan-3-ona (1 equiv.) y paladio sobre carbón activado (10% en peso) en THF se hidrogena hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se filtra a través de Celite®, y se concentra para obtener 1,1-dióxido de 6-amino-1,2-tiazinan-3-ona.

4-Fluoro-2'-sulfonil-talidomida



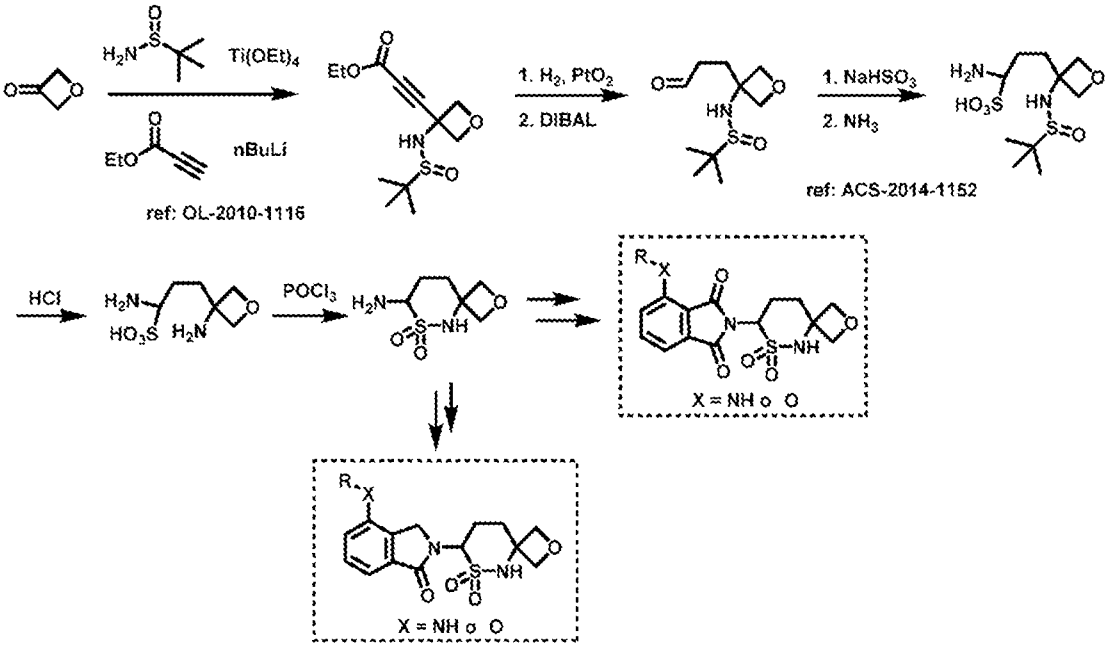
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1,1-dióxido de 6-amino-1,2-tiazinan-3-ona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-2'-sulfonil-talidomida.

Derivados de 2'-sulfonil pomalidomida

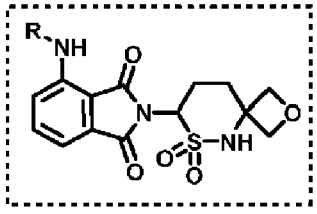


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 4-fluoro-2'-sulfonil-talidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 2'-sulfonil pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

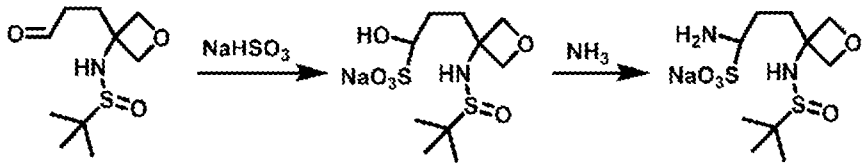
Derivados de oxetano sulfonamida glutarimida



Ejemplo 32 de Procedimiento General: Derivados de 6'-oxetano-2'-sulfonil pomalidomida



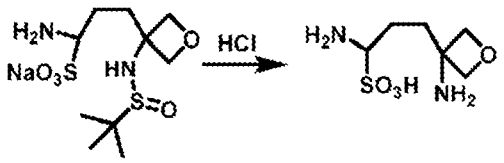
1-Amino-3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de sodio ref: ACS-2014-1152



Una disolución de bisulfito de sodio (1 equiv.) en agua se añade lentamente a la disolución de 2-metil-N-(3-(3-oxopropil)oxetan-3-il)propano-2-sulfinamida (la preparación se mencionó anteriormente) (1 equiv.) en metanol. La mezcla se agita durante 60 min a TA, y después el disolvente se elimina para proporcionar 3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)-1-hidroxipropano-1-sulfonato de sodio, que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

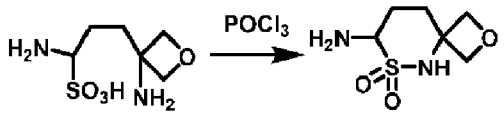
Una disolución acuosa de amoniaco (30%, 1 equiv.) se añade a una disolución de 3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)-1-hidroxipropano-1-sulfonato de sodio (1 equiv.) en MeOH:H_2O 1:1, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentra para proporcionar 1-amino-3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de sodio sin purificación adicional. (ACSMed. Chem. Lett. 2014, 5, 1152)

Ácido 1-amino-3-(3-aminooxetan-3-il)propano-1-sulfónico



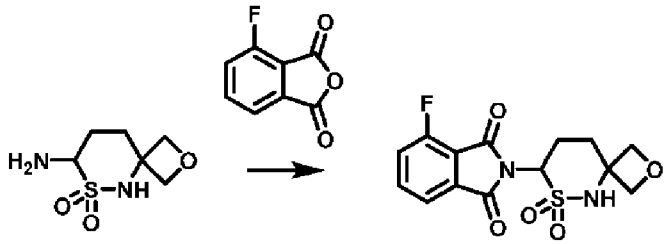
El 1-amino-3-(3-((terc-butilsulfinil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de sodio (1 equiv.) se disuelve en HCl 12 M (exceso) y se agita a t.a. hasta que se consume el material de partida. El disolvente se elimina entonces a vacío para proporcionar ácido 1-amino-3-(3-aminooxetan-3-il)propano-1-sulfónico.

6,6-Dióxido de 7-amino-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano



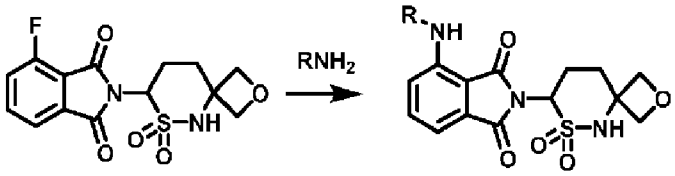
El ácido 1-amino-3-(3-aminooxetan-3-il)propano-1-sulfónico (1 equiv.) se disuelve en $POCl_3$ (diluido) y se agita a 100 ºC hasta el consumo del material de partida. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se disuelve en DCM y se lava cuidadosamente con carbonato de sodio saturado, y después con salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 6,6-dióxido de 7-amino-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano.

4-Fluoro-6'-oxetano-2'-sulfonil-talidomida



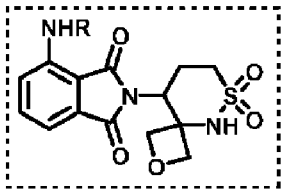
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 6,6-dióxido de 7-amino-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-6'-oxetano-2'-sulfonil-talidomida.

Derivados de 6'-oxetano-2'-sulfonil pomalidomida

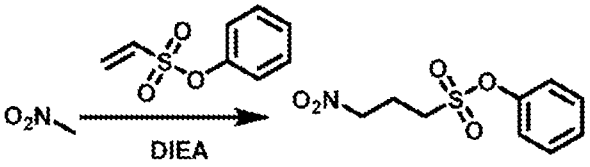


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 4-fluoro-6'-oxetano-2'-sulfonil-talidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 6'-oxetano-2'-sulfonil pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

Ejemplo 33 de Procedimiento General: Derivados de 2'-oxetano-6'-sulfonil pomalidomida



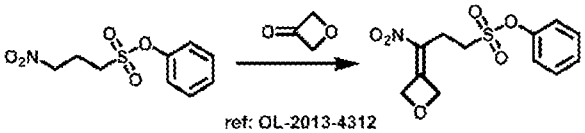
3-Nitropropano-1-sulfonato de fenilo



Ref: Sol. Int. PCT, 2006050830, 18 de mayo de 2006

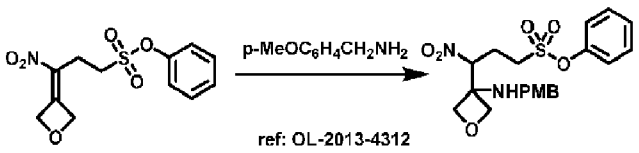
Una mezcla de etenosulfonato de fenilo (1 equiv.) y nitrometano (1 equiv.) se calienta hasta 80 ºC, y, a 80 ºC, se añade gota a gota etildiisopropilamina (2 equiv.). La mezcla se agita a 80 ºC hasta el consumo de los materiales de partida. Después del enfriamiento a TA, se añade una disolución acuosa de HCl 2 M y se extrae 3 veces con EtOAc. El secado sobre Na_2SO_4 y la eliminación del disolvente a vacío son seguidos de una coevaporación 3 veces con tolueno para proporcionar 3-nitropropano-1-sulfonato de fenilo. (Sol. Int. PCT, 2006050830, 18 mayo 2006)

3-Nitro-3-(oxetan-3-ilideno)propano-1-sulfonato de fenilo



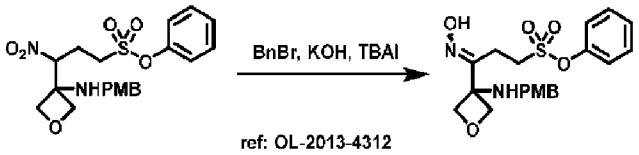
A 3-nitropropano-1-sulfonato de fenilo (1,0 equiv.) se añade oxetan-3-ona (1,3 equiv.) y Et_3N (0,2 equiv.), y la mezcla se agita a TA durante 75 min. Después, se disuelve en CH_2Cl_2, y la disolución se enfría hasta -78 ºC. Se añade Et_3N (3,0 equiv.), seguido de MsCl (2,5 equiv.), y la mezcla se agita a -78 ºC durante 30 min, cuando se deja calentar hasta -25 ºC durante aprox. 45 min. Después de agitar a TA durante 20 min, se paraliza con HCl (0,1 M en H_2O). La mezcla resultante se diluye con CH_2Cl_2, y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporciona 3-nitro-3-(oxetan-3-iliden)propano-1-sulfonato de fenilo. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

3-(3-((4-Metoxibencil)amino)oxetan-3-il)-3-nitropropano-1-sulfonato de fenilo



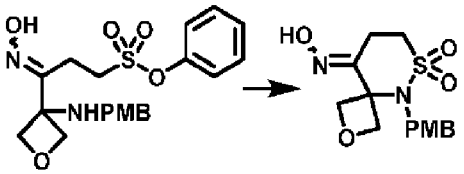
A una disolución enfriada (0 ºC) de 3-nitro-3-(oxetan-3-ilideno)propano-1-sulfonato de fenil o(1,0 equiv.) en THF se añade 4-metoxibencilamina (1,0 equiv.), y la mezcla se agita a 0 ºC durante 30 min. A continuación, se deja calentar hasta TA, y se continúa agitando durante otros 10 min. En este punto, la mezcla se concentra a vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(3-((4-metoxibencil)amino)oxetan-3-il)-3-nitropropano-1-sulfonato de fenilo. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

3-(Hidroxiimino)-3-(3-((4-metoxibencil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de fenilo



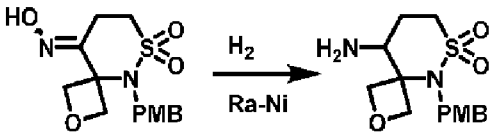
A una disolución de 3-(3-((4-metoxibencil)amino)oxetan-3-il)-3-nitropropano-1-sulfonato de fenilo (1,0 equiv.) en THF se añade a TA yoduro de tetrabutilamonio (0,05 equiv.), bromuro de bencilo (1,2 equiv.) e hidróxido de potasio (1,2 equiv.). La mezcla se agita a TA durante 3,5 h. Después se diluye con Et_2O, y se lava con NaCl acuoso saturado. Después se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(hidroxiimino)-3-(3-((4-metoxibencil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de fenilo como una mezcla de isómeros de oxima. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

6,6-Dióxido de 9-(hidroxiimino)-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano



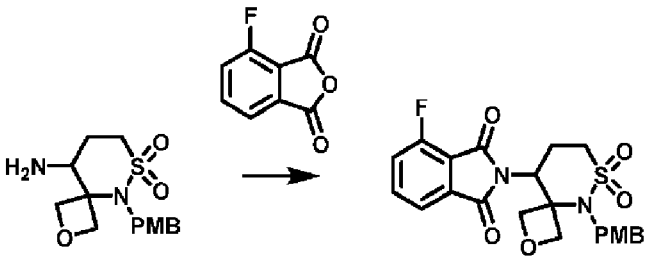
Una disolución de 3-(hidroxiimino)-3-(3-((4-metoxibencil)amino)oxetan-3-il)propano-1-sulfonato de fenilo (mezcla de isómeros de oxima; 1,0 equiv.) en xilenos se calienta hasta 140 ºC y se agita a esa temperatura durante 23 h. Después se enfría hasta TA y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6,6-dióxido de 9-(hidroxiimino)-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

6,6-Dióxido de 9-amino-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano



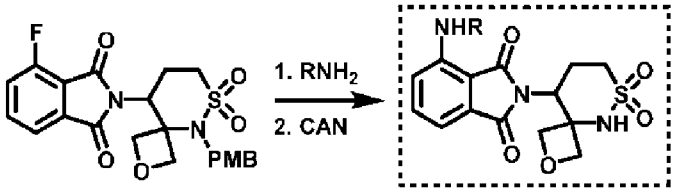
Raney-Ni (suspensión al 50% en H_2O) se lava con EtOH (3 ×), después se añade una disolución de 6,6-dióxido de 9-(hidroxiimino)-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano (1,0 equiv.) en EtOH, y la mezcla se diluye con EtOH. Se crea una atmósfera de hidrógeno (globo), y la mezcla se agita vigorosamente a TA durante 9 h. A continuación, la atmósfera se cambia a N_2, y la mezcla se filtra sobre Celite® y se lava con MeOH. A continuación, el filtrado se concentra a vacío. El producto bruto se disuelve en CH_2Cl_2, y se filtra nuevamente sobre Celite®. El filtrado se concentra a vacío para obtener 6,6-dióxido de 9-amino-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

4-Fluoro-2'-oxetano-6'-sulfonil-talidomida



Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 6,6-dióxido de 9-amino-5-(4-metoxibencil)-2-oxa-6-tia-5-azaespiro[3.5]nonano (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-2'-oxetano-6'-sulfonil-talidomida.

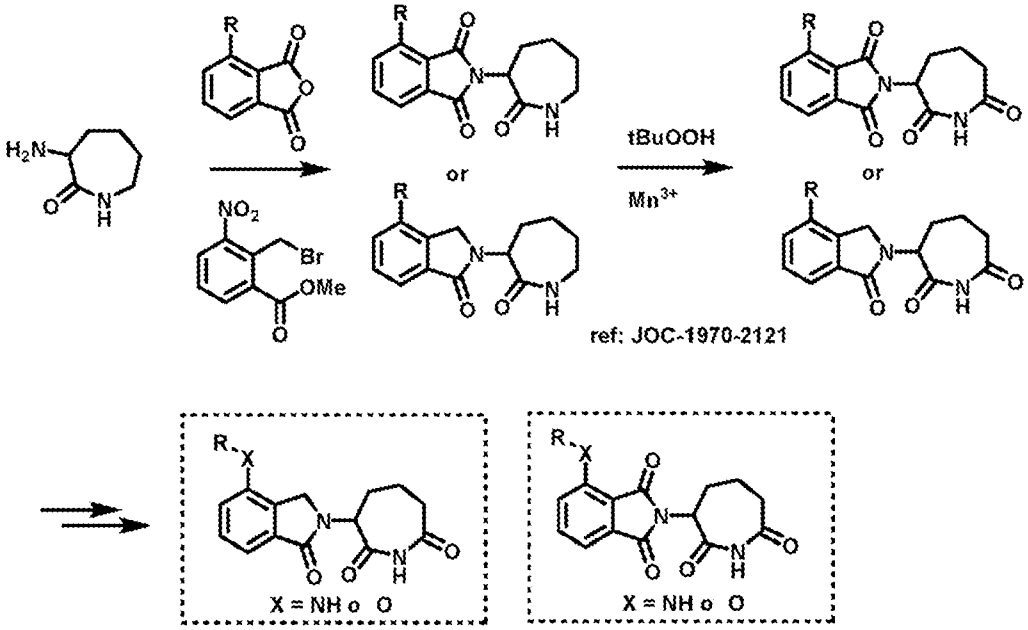
Derivados de 2'-oxetano-6'-sulfonil pomalidomida



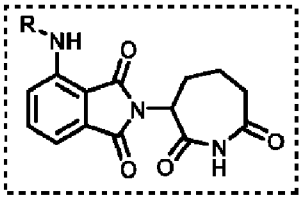
Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 4-fluoro-2'-oxetano-6'-sulfonil-talidomida (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

A una disolución del residuo resultante (1,0 equiv) en CH_3CN, enfriada hasta 0 ºC, se añade una disolución de CAN (3,0 equiv) en H_2O, y la disolución amarilla transparente se agita a 0 ºC durante 2 h. Después se diluye con EtOAc, y se paraliza con NaCl acuoso semisaturado, y se diluye con EtOAc y H_2O. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 ×) y CH_2Cl_2 (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 2'-oxetano-6'-sulfonil pomalidomida. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

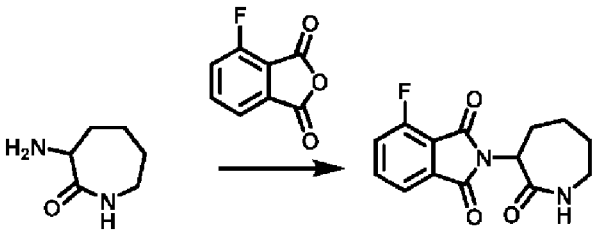
Imidas de 7 miembros



Ejemplo 34 de Procedimiento General: Derivados de pomalidomida de 7 miembros

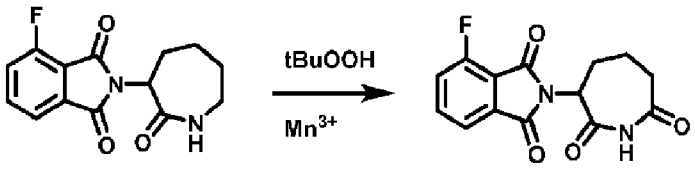


4-Fluoro-2-(2-oxoazepan-3-il)isoindolin-1,3-diona



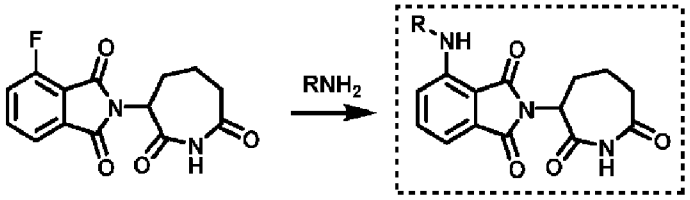
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 3-aminoazepan-2-ona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 4-fluoro-2-(2-oxoazepan-3-il)isoindolin-1,3-diona.

2-(2,7-Dioxoazepan-3-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



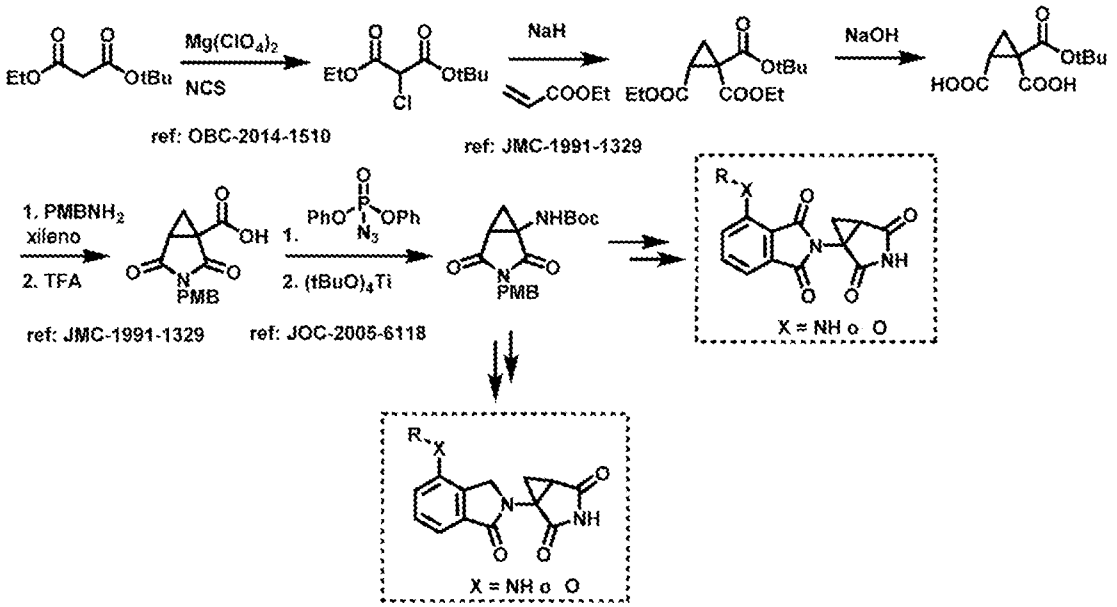
Una disolución de 4-fluoro-2-(2-oxoazepan-3-il)isoindolina-1,3-diona (1 equiv.), acetilacetonato mangánico (0,01 equiv. en peso) y 68,8% de hidroperóxido de t-butilo (1,5 equiv.) se agita a t.a. durante 4 días. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(2,7-dioxoazepan-3-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona. (J. Org. Chem. 1970, 35, 2121)

Derivados de pomalidomida de 7 miembros

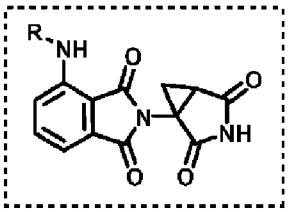


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(2,7-dioxoazepan-3-il)-4-fluoroisoindolina-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de pomalidomida de 7 miembros. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

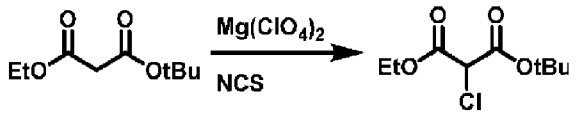
Sistema [3.1.0]



Ejemplo 35 de Procedimiento General: Derivados de [3.1.0] pomalidomida



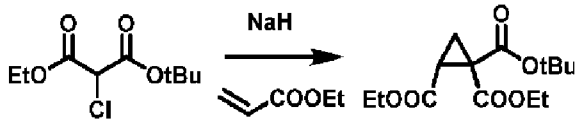
2-Cloromalonato de 1-(terc-butilo) 3-etilo



ref: OBC-2014-1510

Una disolución de malonato de terc-butilo y etilo (1 equiv.) en MeCN seco se añade a N-clorosuccinimida (1,2 equiv.) y perclorato de magnesio (0,3 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. Las capas orgánicas se secan con Na_2SO_4, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloromalonato de 1-(terc-butilo) 3-etilo. (Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 1510)

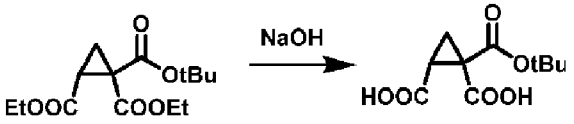
Ciclopropano-1,1,2-tricarboxilato de 1-(terc-butilo) 1,2-dietilo



ref: JMC-1991-1329

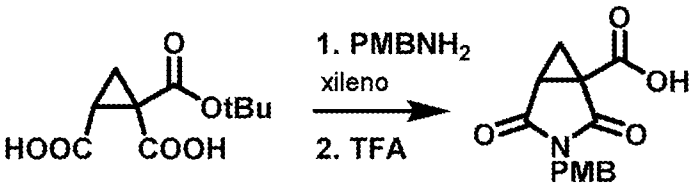
A una suspensión agitada de NaH (60% en aceite mineral, 1 equiv.) en Et_2O anhidro se añade 2-cloromalonato de 1-(terc-butilo) 3-etilo (1 equiv.) y acrilato de etilo (1 equiv.), durante lo cual la temperatura se mantiene entre 25 y 30 ºC. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h, y a continuación el NaH sin reaccionar se descompone con metanol. Se añade H_2O, y la capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ciclopropano-1,1,2-tricarboxilato de 1-(terc-butilo) 1,2-dietilo. (J. Med. Chem. 1981, 24, 481)

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Una mezcla de ciclopropano-1,1,2-tricarboxilato de 1-(terc-butilo) 1,2-dietilo (1 equiv.) y NaOH (2 equiv.) en 1: 1 EtOH-H_2O se agita a t.a. durante 6 h, y después se evapora hasta la mitad del volumen. La disolución acuosa se extrae con Et_2O, se enfría con hielo, y después se acidifica con HCl 1 N. El producto cristalino se recoge por filtración, y se recristaliza para dar el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropano-1,2-dicarboxílico.

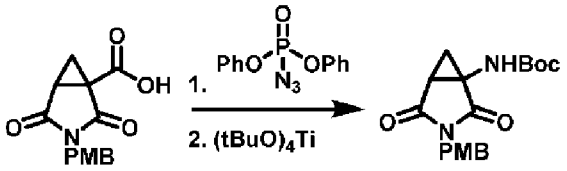
Ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico



ref: JMC-1991-1329

Una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropano-1,2-dicarboxílico (1 equiv.) en xileno (mezcla isomérica) se hierve bajo una trampa de agua durante 5 h, y se enfría. A esta disolución del anhídrido intermedio formado durante la reacción se añade una disolución de $PMBNH_2$ (1 equiv.) en xileno. La mezcla se hierve durante 15 horas más, y se evapora hasta sequedad. (J. Med. Chem. 1991, 34, 1333). El residuo se disuelve en TFA/DCM 1:1, y se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporan para proporcionar ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico.

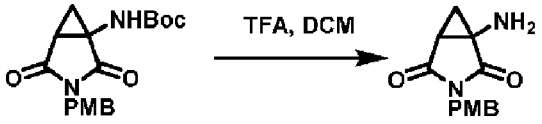
(3-(4-Metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de terc-butilo



ref: JOC-2005-6118

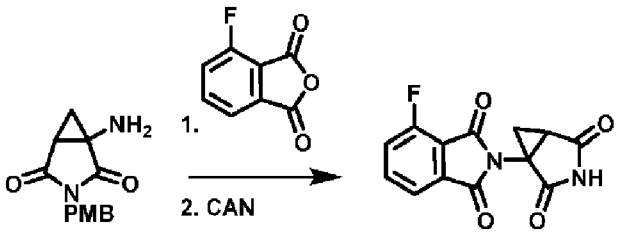
A una disolución de ácido 3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (1 equiv.) en tolueno se añade trietilamina (1,2 equiv.). Se añade gota a gota difenilfosforilazida (1,1 equivalentes), y la mezcla se calienta a reflujo mientras se agita durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría hasta t.a. y se paraliza con NH_4Cl acuoso saturado. Después de la separación de las dos fases, la disolución acuosa se extrae con Et_2O (3 x), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener isocianato. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118) A una disolución del isocianato (1,0 equiv. de 0,2 M en benceno) se añade el alcohol t-butílico (1,5 equiv). A continuación, se añade tetrabutóxido de titanio (0,10 equiv.), y la mezcla se agita a 120 ºC hasta su finalización. Después de enfriar con NH_4Cl acuoso saturado y separar las dos fases, la capa acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener (3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de terc-butilo. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118)

1-Amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



Una disolución de (3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv.) en 1: 1 TFA/DCM se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporan para proporcionar 1-amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona.

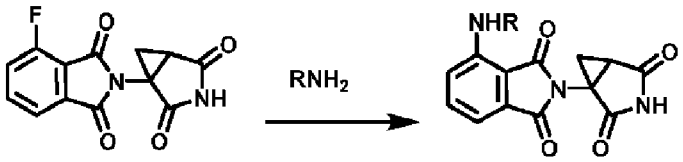
2-(2,4-Dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1-amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), y se concentra para proporcionar el aducto de 4-fluoro.

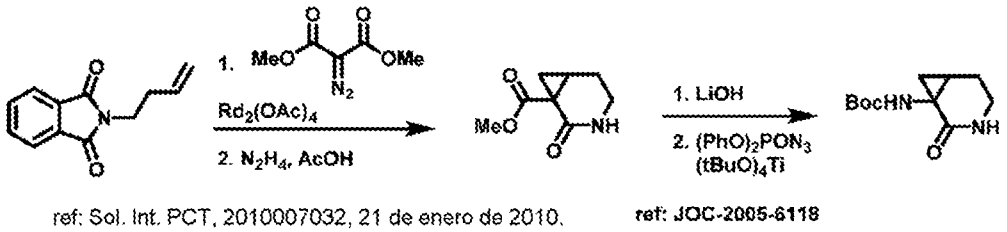
A una disolución del residuo resultante (1,0 equiv) en CH_3CN, enfriada hasta 0 ºC, se añade una disolución de CAN (3,0 equiv) en H_2O, y la disolución amarilla transparente se agita a 0 ºC durante 2 h. Después se diluye con EtOAc, y se paraliza con NaCl acuoso semisaturado, y se diluye con EtOAc y H_2O. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 ×) y CH_2Cl_2 (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

Derivados de [3.1.0] pomalidomida



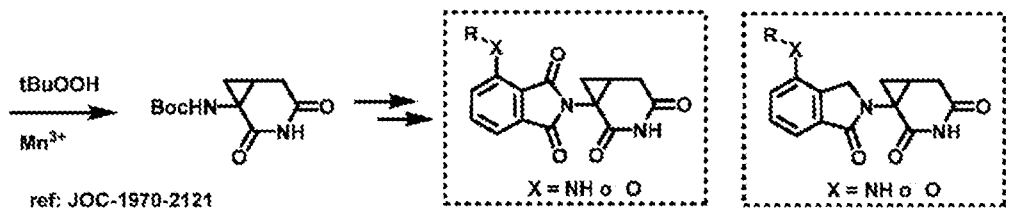
Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de [3.1.0] pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

Sistema [4.1.0]



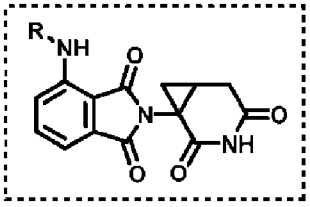
ref: Sol. Int. PCT, 2010007032, 21 de enero de 2010.

ref: JOC-2005-6118

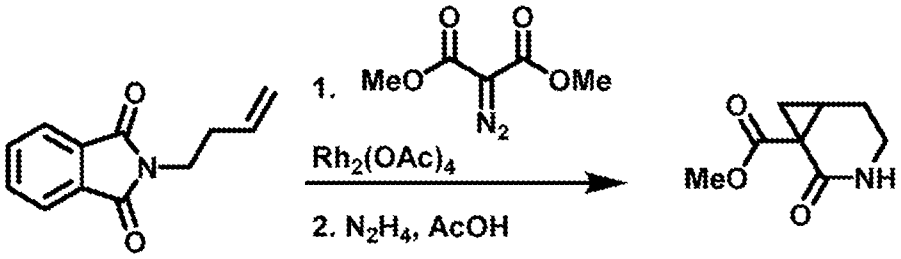


ref: JOC-1970-2121

Ejemplo 36 de Procedimiento General: Derivados de [4.1.0] pomalidomida



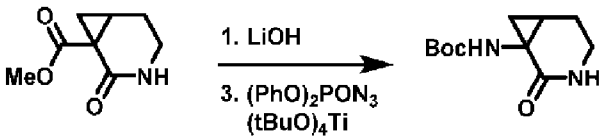
2-Oxo-3-azabiciclo[4.1.0[heptano-1-carboxilato de metilo



Ref. Sol. Int. PCT, 2010007032, 21 de enero de 2010

Compuesto conocido y procedimiento informado en Sol. Int. PCT, 2010007032, 21 enero 2010.

(2-Oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo



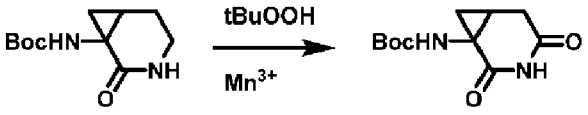
ref: JOC-2005-6118

Una mezcla de 2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (1 equiv.) y LiOH (2 equiv.) en MeOH-H_2O 1:1 se agita a t.a. durante 6 h, y después se evapora hasta la mitad del volumen. La disolución acuosa se extrae con Et_2O, se enfría con hielo, y después se acidifica con HCl 1 N. El producto cristalino se recoge por filtración para dar el ácido 2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxílico.

A una disolución de ácido 2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxílico (1 equiv.) en tolueno se añade trietilamina (1,2 equiv.). Se añade gota a gota difenilfosforilazida (1,1 equivalentes), y la mezcla se calienta a reflujo mientras se agita durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría hasta t.a. y se paraliza con NH_4Cl acuoso saturado. Después de la separación de las dos fases, la disolución acuosa se extrae con Et_2O (3 x), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener isocianato. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118)

A una disolución del isocianato (1,0 equiv. de 0,2 M en benceno) se añade el alcohol t-butílico (1,5 equiv). A continuación, se añade tetrabutóxido de titanio (0,10 equiv.), y la mezcla se agita a 120 ºC hasta su finalización. Después de enfriar con NH_4Cl acuoso saturado y separar las dos fases, la capa acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener (2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118)

(2,4-Dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo



ref: JOC-1970-2121

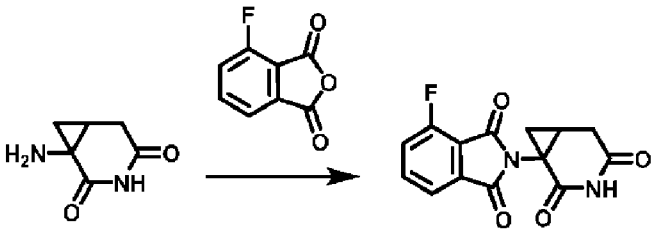
Una disolución de (2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv.), acetilacetonato mangánico (0,01 equiv. en peso) y 68,8% de hidroperóxido de t-butilo (1,5 equiv.) se agita a t.a. durante 4 días. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (2,4-dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo. (J. Org. Chem. 1970, 35, 2121)

1-Amino-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-2,4-diona



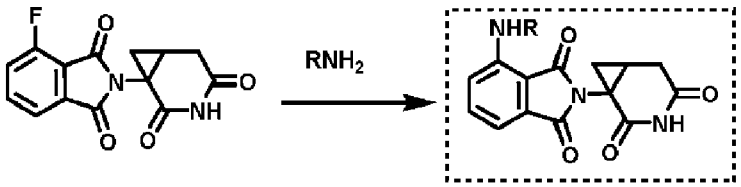
Una disolución de (2,4-dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv.) en TFA/DCM 1:1 se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporan para proporcionar 1-amino-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-2,4-diona.

2-(2,4-Dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



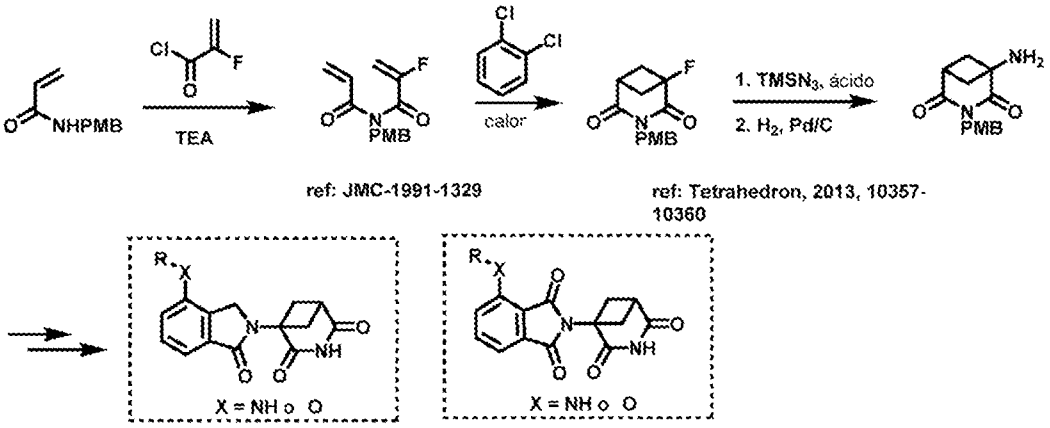
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1-amino-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-2,4-diona (1 equiv.) y acetato de potasio (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)-4-fluoroisoindolina-1,3-diona.

Derivados de [4.1.0] pomalidomida

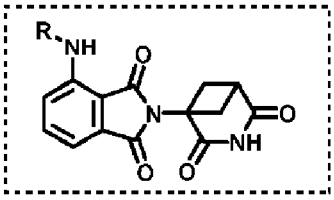


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de [4.1.0] pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

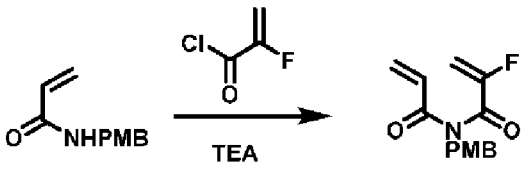
Sistema [3.1.1]



Ejemplo 37 de Procedimiento General: Derivados de [3.1.1] pomalidomida



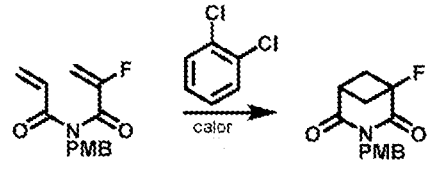
N-acriloil-2-fluoro-N-(4-metoxibencil)acrilamida



ref: JMC-1991-1329

Una disolución de cloruro de 2-fluoroacriloilo (1 equiv.) se enfría hasta 0 ºC y se añade gota a gota a una disolución preenfriada de N-(4-metoxibencil)acrilamida (1 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) en cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente, y se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con éter, y el filtrado se evapora. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-acriloil-2-fluoro-N-(4-metoxibencil)acrilamida. (J. Med. Chem. 1991, 34, 1333)

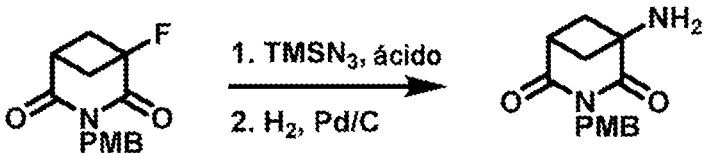
1-Fluoro-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona



ref: JMC-1991-1329

Una disolución de N-acriloil-2-fluoro-N-(4-metoxibencil)acrilamida (1 equiv.) y 2,6-di-terc-butil-p-cresol (13,75 equiv.) en 1,2-diclorbenceno se agita a 170 ºC durante 1,5 h. Después de concentrar por evaporación, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-fluoro-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

1-Amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona

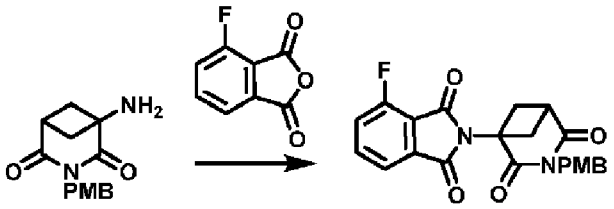


ref: Tetrahedron, 2013, 10357-10360

En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1-fluoro-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (1 equiv.), azida sódica (1,2 equiv.) y $Al(OTf)_3$ (0,3 equiv.) en CH_2Cl_2 seco se agita a reflujo durante 12 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-azido-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

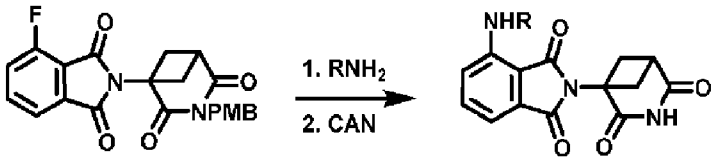
La azida obtenida anteriormente se disuelve en metanol, y se añade paladio sobre carbón activado (10% en peso). La mezcla se hidrogena hasta consumir el material de partida. Después de la filtración y concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

1-(4-Fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona



Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1-amino-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 1-(4-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

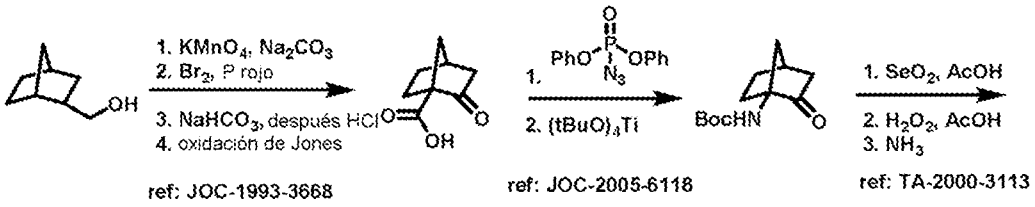
Derivados de [3.1.1] pomalidomida

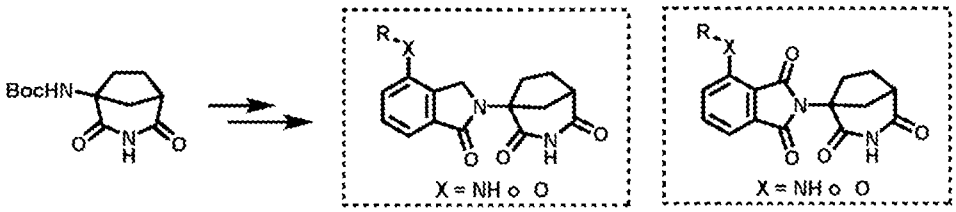


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 1-(4-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-(4-metoxibencil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4 -diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

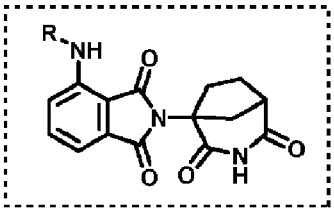
A una disolución del residuo resultante (1,0 equiv) en CH_3CN, enfriada hasta 0 ºC, se añade una disolución de CAN (3,0 equiv) en H_2O, y la disolución amarilla transparente se agita a 0 ºC durante 2 h. Después se diluye con EtOAc, y se paraliza con NaCl acuoso semisaturado, y se diluye con EtOAc y H_2O. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 ×) y CH_2Cl_2 (2 ×). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar derivados de [3.1.1] pomalidomida. (Org. Lett. 2013, 15, 4312)

Sistema [3.2.1]

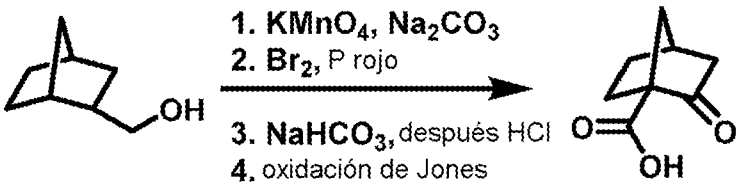




Ejemplo 38 de Procedimiento General: Derivados de [3.2.1] pomalidomida



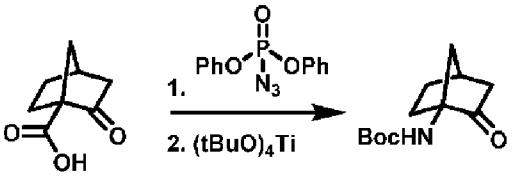
Ácido (1R,4S)-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



ref: JOC-1993-3668

Compuesto conocido y procedimiento informado en J. Org. Chem. 1993, 58, 3668.

((1R,4S)-2-Oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo



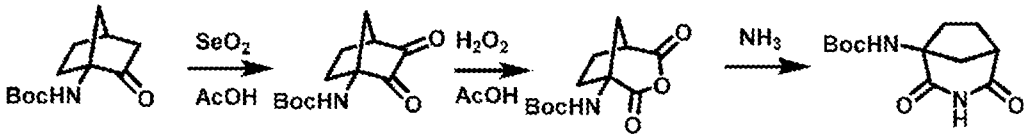
ref: JOC-2005-6118

A una disolución de ácido (1R,4S)-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (1 equiv.) en tolueno se añade trietilamina (1,2 equiv.). Se añade gota a gota difenilfosforilazida (1,1 equivalentes), y la mezcla se calienta a reflujo mientras se agita durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfría hasta t.a. y se paraliza con NH_4Cl acuoso saturado. Después de la separación de las dos fases, la disolución acuosa se extrae con Et_2O (3 x), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener isocianato. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118)

A una disolución del isocianato (1,0 equiv. de 0,2 M en benceno) se añade el alcohol t-butílico (1,5 equiv). A continuación, se añade tetrabutóxido de titanio (0,10 equiv.), y la mezcla se agita a 120 ºC hasta su finalización. Después de enfriar con NH_4Cl acuoso saturado y separar las dos fases, la capa acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 anhidro, y se concentran a vacío. El residuo se

purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener ((1R,4S)-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo. (J. Org. Chem. 2005, 70, 6118)

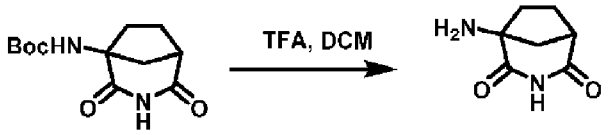
(2,4-Dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)carbamato de terc-butilo



ref: TA-2000-3113

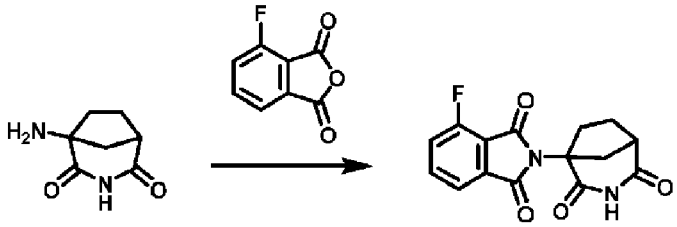
((1R,4S)-2-Oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv.) se mezcla con dióxido de selenio (1,1 equiv.), se disuelve en ácido acético, y se calienta a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtra, se concentra hasta un volumen menor, y se añade peróxido de hidrógeno al 30% (exceso). Después de enfriar hasta 0 ºC, la reacción se filtra, se seca, y se cristaliza en tolueno/hexano para proporcionar anhídrido. El anhídrido resultante (1 equiv.) se disuelve en amoníaco acuoso al 25% (exceso), y se evapora hasta sequedad. El residuo se calienta a 180 ºC durante 0,5 h, se disuelve en cloroformo, se decolora con gel de sílice, se filtra, y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener (2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)carbamato de terc-butilo. (Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 3113-3122)

1-Amino-3-azabiciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



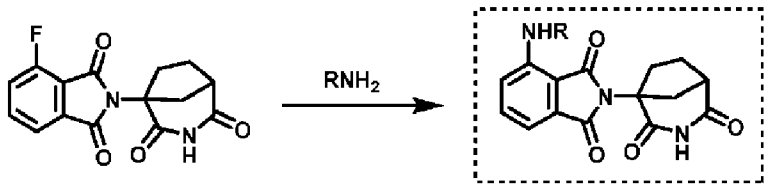
Una disolución de (2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv.) en TFA/DCM 1:1 se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporan para proporcionar 1-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

2-(2,4-Dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



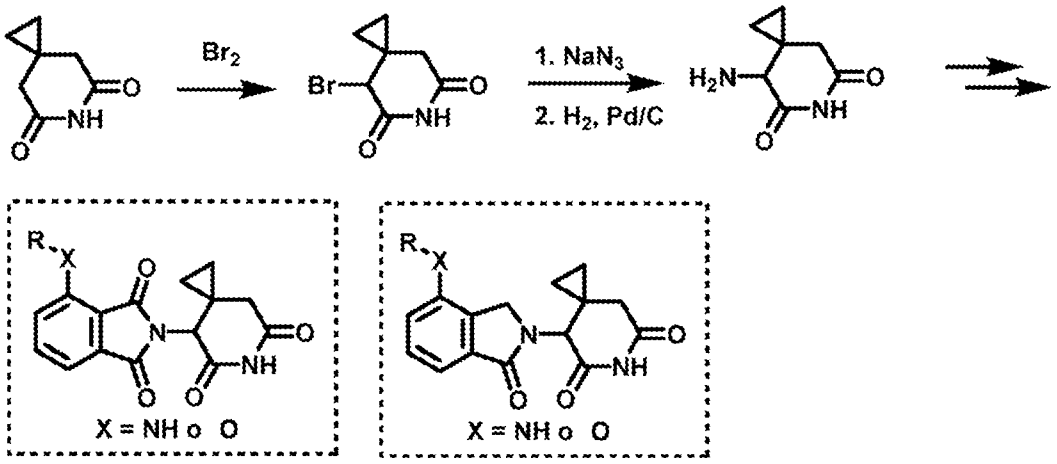
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 1-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona.

Derivados de [3.2.1] pomalidomida

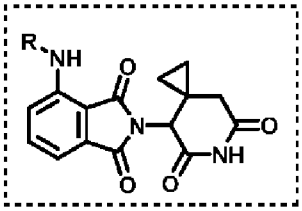


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de [3.2.1] pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

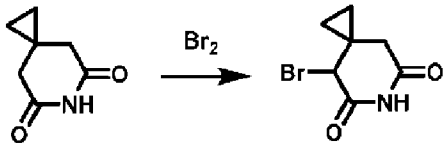
4'-Espiroglutarimida



Ejemplo 39 de Procedimiento General: Derivados de 4'-espiro pomalidomida

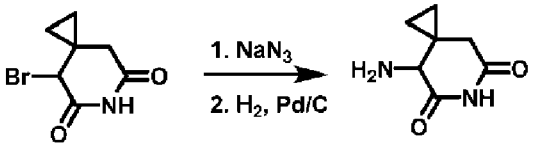


4-Bromo-6-azaespiro[2.5]dodecano-5,7-diona



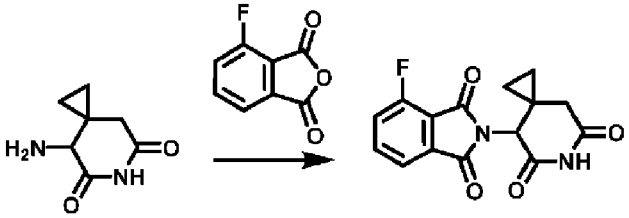
Se añade bromo (1 equiv.) a una disolución de 6-azaespiro[2.5]octano-5,7-diona (1 equiv.) en 1,1,2-tricloroetano a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitar durante 2 horas a 110 ºC, y después durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-bromo-6-azaespiro[2.5]octano-5,7-diona. (Sol. Int. PCT, 2013033901, 14 marzo 2013)

4-Oxa-6-azaespiro[2.5]dodecano-5,7-diona



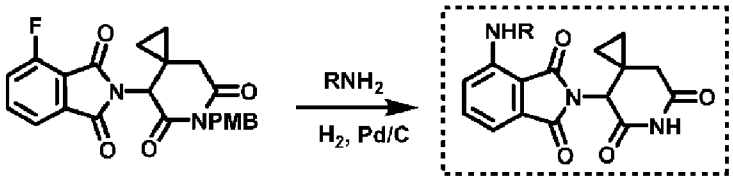
Se disuelve 4-bromo-6-azaespiro[2.5]octano-5,7-diona (1 equiv.) en DMF, y se añade NaN_3 (3 equiv.). La mezcla resultante se calienta a 50 ºC durante 3 h. El disolvente se elimina a vacío, y la azida bruta se seca a vacío. (Pub. Sol. de patente de EE.UU. , 20040006062, 08 enero 2004) La azida cruda se disuelve en metanol y se añade paladio sobre carbón activado (10% en peso). La mezcla se hidrogena a t.a. hasta consumir el material de partida. La mezcla se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-amino-6-azaespiro[2.5]octano-5,7-diona.

2-(5,7-Dioxo-6-azaespiro[2.5]octan-4-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



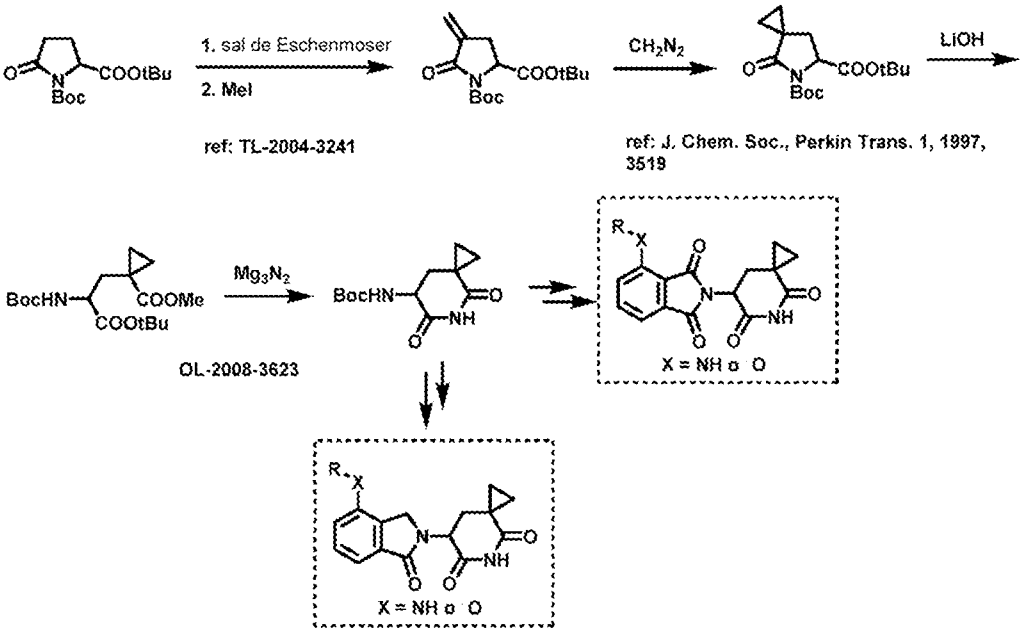
Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 4-amino-6-azaespiro[2.5]octano-5,7-diona (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 2-(5,7-dioxo-6-azaespiro[2.5]octan-4-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona.

Derivados de 4'-espiro pomalidomida

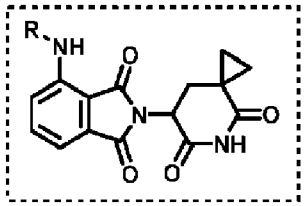


Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(5,7-dioxo-6-azaespiro[2.5]octan-4-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 4'-espiro pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

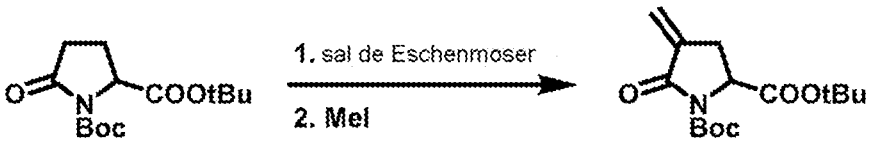
5'-Espiroglutarimida



Ejemplo 40 de Procedimiento General: Derivados de 5'-espiro pomalidomida



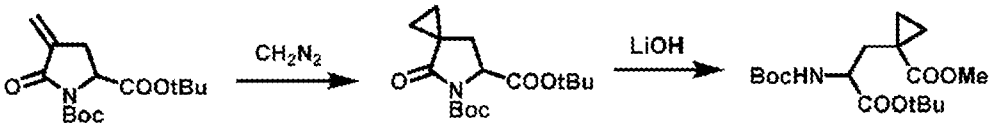
4-Metilen-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



ref: TL-2004-3241

Compuesto conocido y procedimiento informado en Tetrahedron Lett. 2004, 45, 3241.

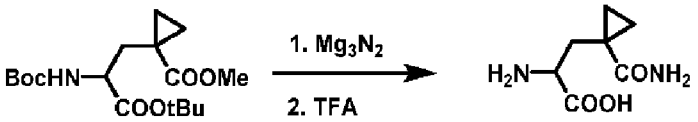
1-(3-(terc-Butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



ref: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 3519

Compuesto conocido y procedimientos informados en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 3519.

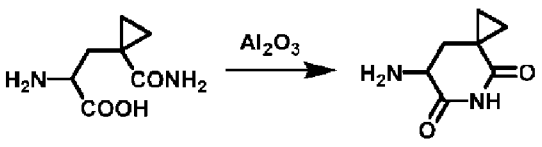
Ácido 2-amino-3-(1-carbamoilciclopropil)propanoico



A una disolución agitada de 1-(3-(terc-butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1 equiv.) en metanol a 0 ºC en un vial para microondas de 2-5 ml se añade nitruro de magnesio (5 equiv.) en una sola porción. El vial se sella inmediatamente y se deja calentar hasta temperatura ambiente en un baño de agua. Después de aproximadamente 1 hora, la reacción se calienta a 80 ºC durante 24 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se diluye con cloroformo y agua. La capa acuosa se neutraliza con HCl 3 N, y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae adicionalmente con cloroformo (2 x), y las capas orgánicas se combinan, se hacen pasar a través de una frita hidrófoba, y se concentran a vacío para obtener carboxamida bruta. (Org. Lett. 2008, 10, 3623)

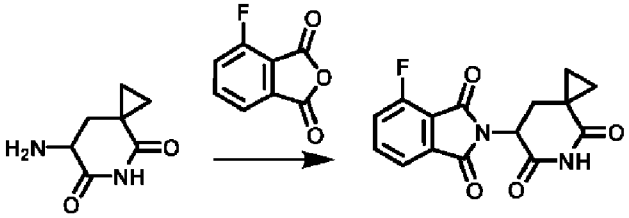
La carboxamida resultante (1 equiv.) se disuelve en 1: 1 TFA/DCM, y se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se evaporan, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ácido 2-amino-3-(1-carbamoilciclopropil)propanoico.

7-Amino-5-azaespiro[2.5]octano-4,6-diona



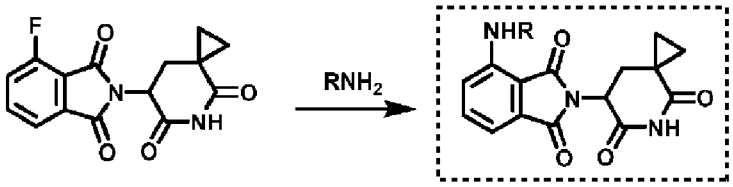
Una mezcla de ácido 2-amino-3-(1-carbamoilciclopropil)propanoico (1 equiv.) y alúmina (3 equiv. en peso) en tolueno se calienta a reflujo durante 1,5 h. El agua producida durante la reacción se recoge en una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se deja enfriar, y la alúmina se separa por filtración y se lava con MeOH/CH_2Cl_2 al 10%. La filtración se combina, y el disolvente se elimina a vacío para proporcionar 7-amino-5-azaespiro[2.5]octano-4,6-diona. (Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 7624-7627)

2-(4,6-Dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



Una mezcla de anhídrido 3-fluoroftálico (1 equiv.), 7-amino-5-azaespiro[2.5]octano-4,6-diona (2,5 equiv.) en ácido acético se agita a 120 ºC durante la noche. La mezcla oscura se enfría y se filtra. La torta de filtración se disuelve en DCM y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar 2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona.

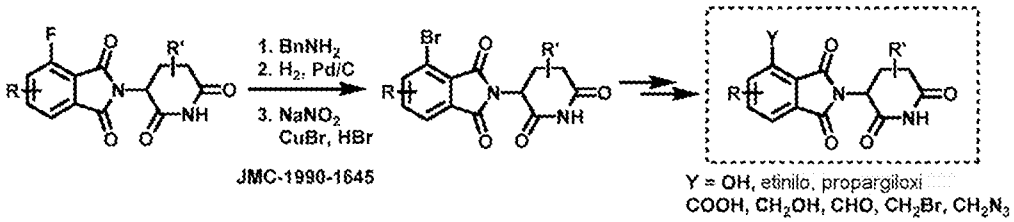
Derivados de 5'-espiro pomalidomida



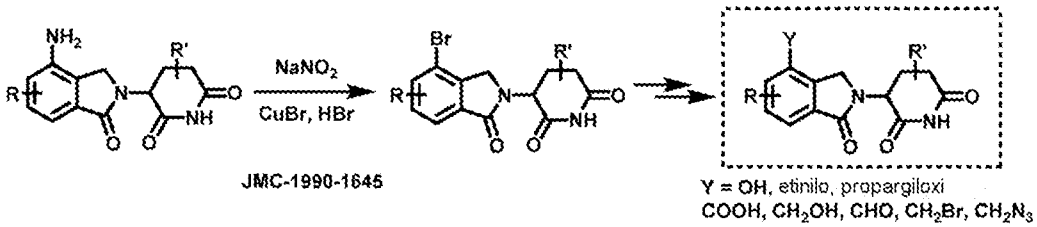
Una mezcla de alquilamina (1 equiv.), 2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DMF seco se agita a 90 ºC durante 12 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, secan sobre sulfato de sodio, y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener derivados de 5'-espiro pomalidomida. (Chem Biol. 2015, 22, 755-763)

Funcionalización intermedia en la preparación para la instalación del enlazador

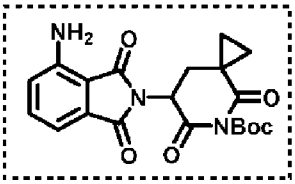
Procedimiento general para convertir 4-fluoro-talidomida en 4-bromo-talidomida, que entonces se puede usar para convertir en diversos grupos funcionales para la instalación del enlazador.



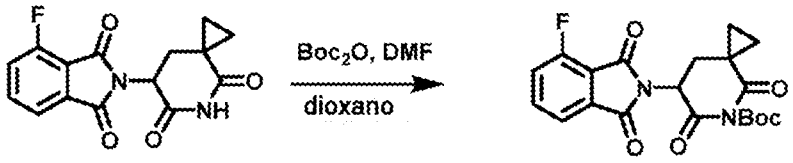
Procedimiento general para convertir lenalidomida en 4-bromo-lenalidomida, que entonces se puede usar para convertir en diversos grupos funcionales para la instalación del enlazador.



Ejemplo 41 de Procedimiento General: N-Boc 5'-espiro-pomalidomida

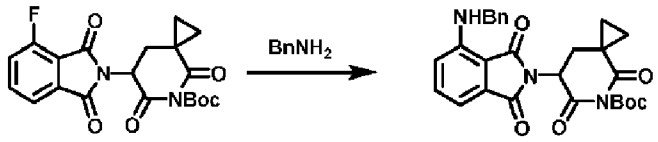


N-Boc 4-Fluoro-5'-espiro-talidomida



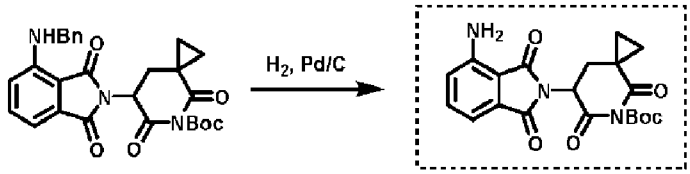
A una disolución agitada de 4-fluoro-5'-espiro-talidomida (1,0 equiv.) en DMF se añade carbonato de potasio (2,0 equiv.). La disolución resultante se enfría hasta 0-5 ºC, y se añade lentamente anhídrido de Boc (3,0 equiv.) como una disolución en 1,4-dioxano (también enfriado). La mezcla resultante se agita a 0 ºC durante 1 hora y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después se añade agua, y la capa acuosa se extrae 2 veces con DCM y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-Boc 4-fluoro-5'-espiro-talidomida. (documento WO 2014/147531 A2)

N-Boc 4-Bencilamino-5'-espiro-talidomida



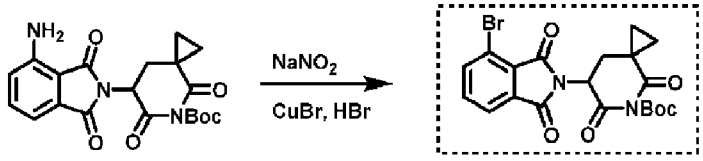
Una mezcla que contiene N-Boc 4-fluoro-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y bencilamina (2 equiv.) en CH_3CN se agita a temperatura ambiente hasta el consumo del material de partida. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se diluye con agua y se extrae con $CHCl_3$. La capa orgánica se seca, y se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-bencilamino-5'-espiro-talidomida. (J. Med. Chem. 1990, 33, 1645)

N-Boc 4-Amino-5-espiro-talidomida



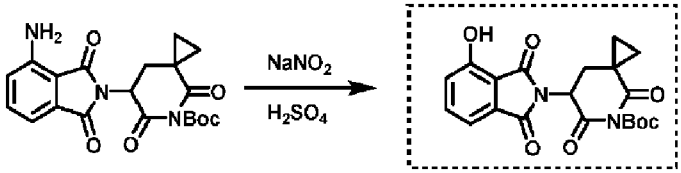
Una mezcla que contiene N-Boc 4-bencilamino-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y 5% Pd/C (0,1 equiv. en peso) en dioxano se hidrogena a 50-55 ºC hasta que se haya absorbido el volumen requerido de H_2. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar N-Boc 4-amino-5'-espiro-talidomida. (J. Med. Chem. 1990, 33, 1645)

Ejemplo 42 de Procedimiento General: N-Boc 4-Bromo-5'-espiro-talidomida



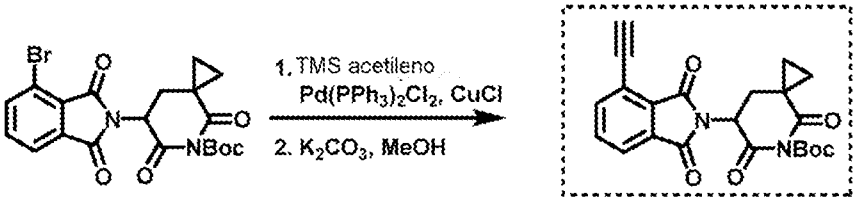
A una suspensión de N-Boc 4-amino-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) en HBr al 20% se añade $NaNO_2$ (1,2 equiv.) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de reacción se añade a una disolución de CuBr (1,5 equiv.) en HBr al 20%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después de neutralizarla con NaOH al 20%, la disolución se extrae con $CHCl_3$. La capa orgánica se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-bromo-5'-espiro-talidomida. (J. Med. Chem. 1990, 33, 1645)

Ejemplo 43 de Procedimiento General: N-Boc 4-Hidroxil-5'-espiro-talidomida



Se enfría ácido sulfúrico 15 N a 0 ºC, y se añade gradualmente N-Boc 4-bromo-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) con buena agitación. Después de una hora, se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (1 equiv.) en agua mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de otros 30 minutos, la mezcla se calienta hasta 80 ºC y se mantiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La disolución, ahora de color naranja oscuro, se diluye con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se agita durante dos horas con cloruro de bario finamente pulverizado para eliminar las trazas de ácido sulfúrico. La disolución se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-hidroxil-5'-espiro-talidomida. (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77 (19), p. 5092-5095)

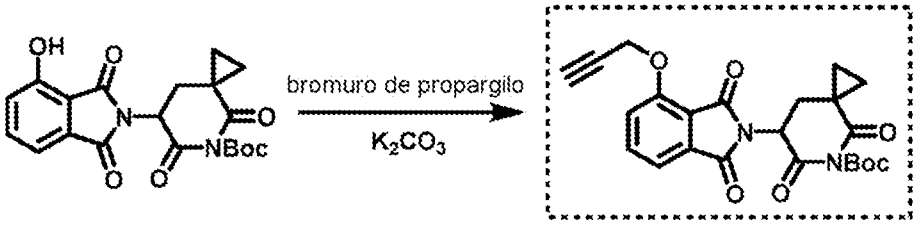
Ejemplo 44 de Procedimiento General: N-Boc 4-Etinil-5'-espiro-talidomida



Una vasija de reacción se carga con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2% en moles), yoduro de cobre(I) (4% en moles) y N-Boc 4-bromo-5'-espiro-talidomida (1 equiv.). La atmósfera de reacción se cambia entre nitrógeno y vacío 3 veces, después se añaden trietilamina (1,55 equiv.) y trimetilsililacetileno (1,25 equiv.), y la reacción se mezcla durante 24 horas. Cuando se consumen los materiales de partida, la reacción se diluye con acetato de etilo, y se filtra a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-trimetilsililetinil-5'-espiro-talidomida. (Org. Lett. 2014, 16, 6302)

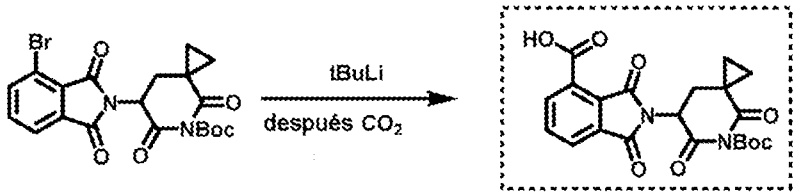
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-trimetilsililetinil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.), carbonato de potasio (4 equiv.) y MeOH. La reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas, y después se concentra. El residuo se diluye con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-etinil-5'-espiro-talidomida.

Ejemplo 45 de Procedimiento General: N-Boc 4-Propargiloxi-5'-espiro-talidomida



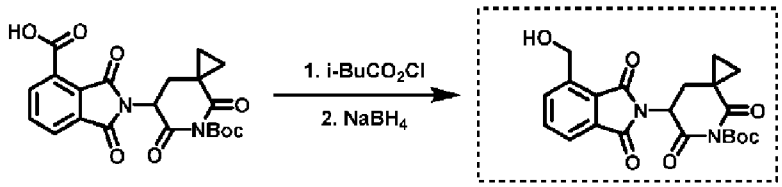
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroxil-5'-espiro-talidomida de potasio (1 equiv.) y acetona (0,25 M). A esta disolución se añade secuencialmente carbonato de potasio (4 equiv.) y bromuro de propargilo (1,2 equiv.). La reacción se calienta a reflujo durante la noche, se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de una frita media, y se concentra. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-propargiloxi-5'-espiro-talidomida. (J. Med. Chem. 2013, 56, 2828)

Ejemplo 46 de Procedimiento General: N-Boc 4-Carboxi-5'-espiro-talidomida



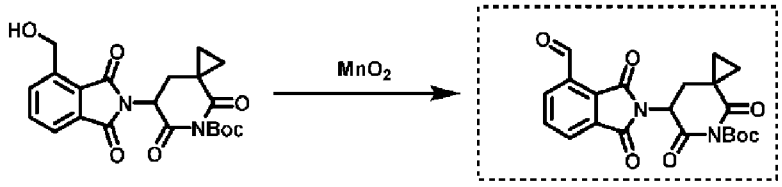
Una vasija de reacción secada a la llama se carga con N-Boc 4-bromo-5'-espiro-talidomida (1 equiv.), y la atmósfera se cambia entre nitrógeno y vacío tres veces. Se añade éter, y la disolución se enfría hasta -78 ºC. Se añade gota a gota terc-butillitio (2 equiv.), y la reacción se mezcla durante 15 min., después se burbujea dióxido de carbono gaseoso a través de la disolución durante 15 min. La reacción se calienta hasta temperatura ambiente, lo que permite que el exceso de dióxido de carbono gaseoso se desprenda lentamente de la disolución. La reacción se paraliza con disolución acuosa de NaOH 1 M, y se lava con éter (2 x). El pH de la capa acuosa se ajusta a 3, y se extrae con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad con tolueno (3 x) para proporcionar N-Boc 4-carboxi-5'-espiro-talidomida.

Ejemplo 47 de Procedimiento General: N-Boc 4-Hidroximetil-5'-espiro-talidomida



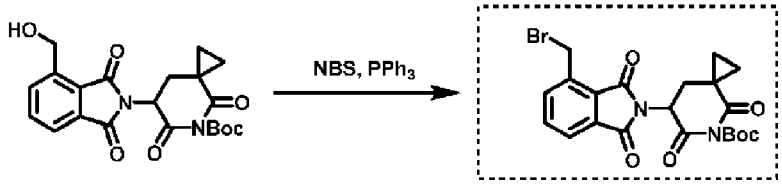
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-carboxi-5'-espiro-talidomida (1 equiv.), THF, y se enfría hasta 0 ºC. Se añaden trietilamina (1,1 equiv.) y cloroformiato de isobutilo (1,1 equiv.), y la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtra a través de una frita mediana, y se enfría hasta 0 ºC. A la disolución de anhídrido mixto se añade una disolución de borohidruro de sodio (2 equiv.) en MeOH. Tras la reducción completa al alcohol bencílico correspondiente, la reacción se concentra, y después se trata con acetato de etilo y HCl acuoso al 10%. Las fases se separan, y la disolución acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se lava con una disolución de bicarbonato de sodio al 5%, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-hidroximetil-5'-espiro-talidomida.

Ejemplo 48 de Procedimiento General: N-Boc 4-Formil-5'-espiro-talidomida



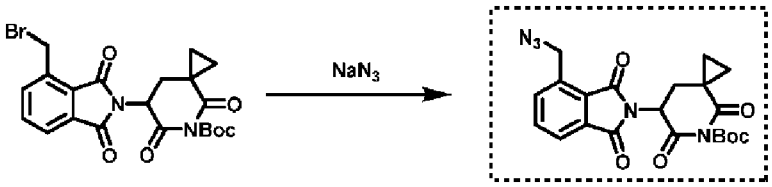
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroximetil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y dióxido de manganeso (10 equiv.) y DCM. La reacción se calienta a reflujo durante la noche, después se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-formil-5'-espiro-talidomida.

Ejemplo 49 de Procedimiento General: N-Boc 4-Bromometil-5'-espiro-talidomida



Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroximetil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y DCM. La disolución se enfría hasta 0 ºC, y después se añaden N-bromosuccinimida (1,25 equiv.) y trifenilfosfina (1,25 equiv.). La reacción se mezcla durante 3 horas, y después se concentra. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-bromometil-5'-espiro-talidomida. (J. Med. Chem. 2015, 58, 1215)

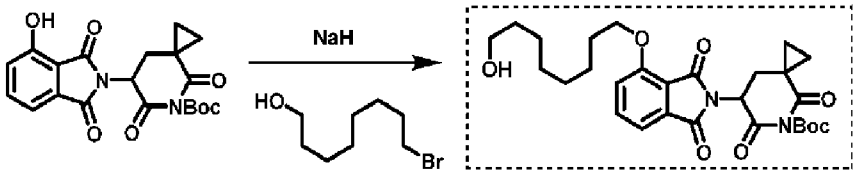
Ejemplo 50 de Procedimiento General: N-Boc 4-Azidometil-5'-espiro-talidomida



Se añade azida de sodio (3 equiv.) a una disolución de N-Boc 4-bromometil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) en agua y acetona (1:3, 0,25 M). La reacción se calienta a 60 ºC durante 6 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y el disolvente se elimina mediante evaporación rotatoria. La capa acuosa se extrae con DCM (3 x), y la capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra, y el residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-Boc 4-azidometil-5'-espiro-talidomida. (Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 10155)

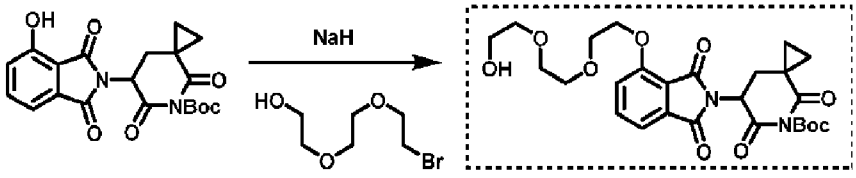
Instalación del enlazador

Ejemplo 1 de instalación del enlazador: 7-(4-((8-hidroxioctil)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5] octano-5-carboxilato de terc-butilo



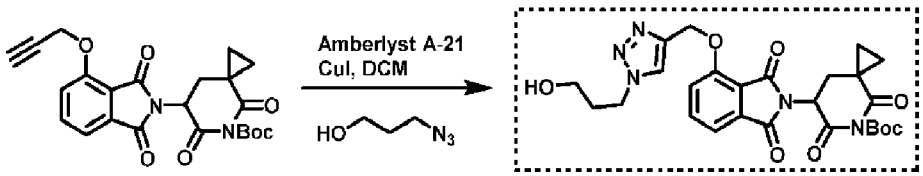
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroxil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y DMF (0,3 M), y después se enfría hasta 0 ºC. Se añade hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,1 equiv.), y la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla durante 1 hora. La reacción se enfría hasta 0 ºC, después se añade 8-bromooctan-1-ol (1,1 equiv.), y la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se elimina por evaporación rotatoria, y el residuo se deposita sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-((8-hidroxioctil)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 2 de instalación del enlazador: 7-(4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



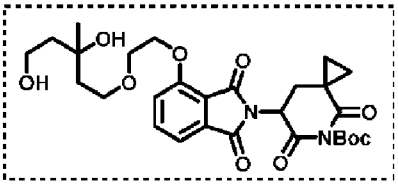
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroxil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.) y DMF (0,3 M), y después se enfría hasta 0 ºC. Se añade hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,1 equiv.), y la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla durante 1 hora. La reacción se enfría hasta 0 ºC, después se añade 2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etan-1-ol (1,1 equiv.), y la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se elimina por evaporación rotatoria, y el residuo se deposita sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 3 de instalación del enlazador: 7-(4-((1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo

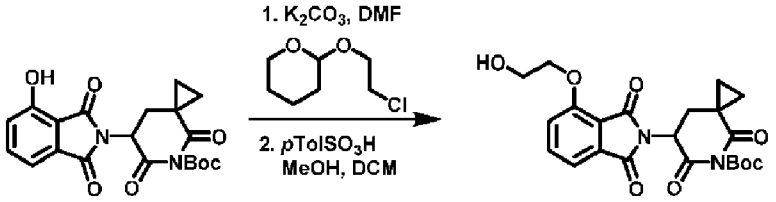


Una vasija de reacción se carga con el catalizador soportado en polímero (Amberlyst A-21, 1,23 mmol/g; CuI, 13% en moles). La azida (0,5 M en DCM, 1 equiv.) se añade gota a gota, seguido de una disolución de N-Boc 4-propargiloxi-5'-espiro-talidomida (0,5 M en DCM, 1 equiv.). La suspensión se mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. La disolución de reacción se filtra a través de una frita, y la torta de polímero se lava con DCM (2 x). El filtrado combinado se concentra, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-((1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo. (Org. Lett. 2006, 8, 1689)

Ejemplo 4 de instalación del enlazador: 7-(4-(2-((3,5-dihidroxi-3-metilpentil)oxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



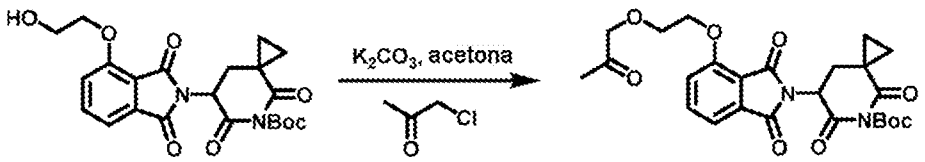
7-(4-(2-Hidroxietoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-hidroxil-5'-espiro-talidomida (1 equiv.), carbonato de potasio (2 equiv.) y DMF (0,5 M). Se añade 2-(2-cloroetoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,1 equiv.), y la reacción se calienta a 110 ºC durante 12 horas. La reacción se enfría entonces hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se recoge en agua y acetato de etilo, y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El residuo bruto se usa directamente en la siguiente reacción.

Una vasija de reacción se carga con residuo bruto (1 equiv.), MeOH y DCM (1:1, 0,2 M). Se añade ácido p-toluenosulfónico (0,1 equiv.), y la reacción se mezcla a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción de hidrólisis, los volátiles se eliminan mediante evaporación rotatoria, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-(2-hidroxietoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo.

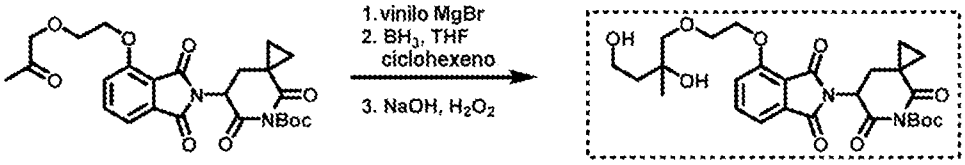
7-(1,3-Dioxo-4-(2-(2-oxopropoxi)etoxi)isoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



Una vasija de reacción se carga con 7-(4-(2-hidroxietoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo (1,2 equiv.), carbonato de potasio (1,2 equiv.) y acetona (0,1 M). Entonces se añade cloroacetona (1,2 equiv.), y la reacción se calienta a reflujo durante la noche. La reacción se enfría, después se concentra, y el residuo bruto se reparte entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran.

El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-(1,3-dioxo-4-(2-(2-oxopropoxi)etoxi)isoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo. (J. Med. Chem. 2007, 50(18), 4304)

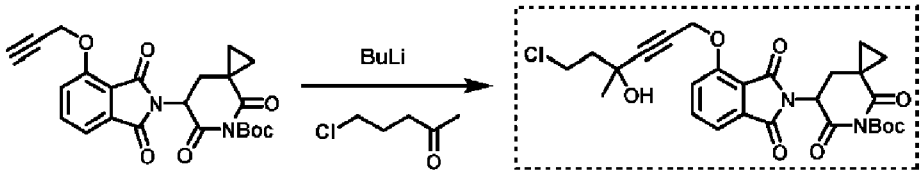
7-(4-(2-((3,5-Dihidroxi-3-metilpentil)oxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



Una vasjia de reacción se carga con 7-(1,3-dioxo-4-(2-(2-oxopropoxi)etoxi)isoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) y THF (0,2 M), se purga con nitrógeno, y se enfría hasta -78 ºC. Se añade gota a gota bromuro de vinilmagnesio (4 equiv.), y la reacción se calienta hasta 0 ºC durante 1 hora. La reacción se paraliza con una disolución acuosa de HCl al 1%, y se extrae con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-(2-((2-hidroxi-2-metilbut-3-en-1-il)oxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]decano-5-carboxilato de terc-butilo.

Se añade ciclohexeno (4,2 equiv.) a una disolución de BH_3·THF (1 M en THF, 2 equiv.) a 0 ºC bajo argón. Después de agitar durante 1 hora a 0 ºC, a la mezcla se añade a 0 ºC una disolución de 7-(4-(2-((2-hidroxi-2-metilbut-3-en-1-il)oxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en THF (0,15 M). Después de agitar durante 2 horas a 0 ºC, se añade a la mezcla NaOH 3N (6 equiv.) y H_2O_2 al 30% (adición del 33% del volumen de disolución acuosa de NaOH). Esta disolución se deja mezclar a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se paraliza con NH_4Cl acuoso saturado (8 volúmenes) a 0 ºC, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-(2-((3,5-dihidroxi-3-metilpentil)oxi)etoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo. (Org. Lett. 2012, 14, 6374)

Ejemplo 5 de instalación del enlazador: 7-(4-((6-cloro-4-hidroxi-4-metilhex-2-in-1-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo



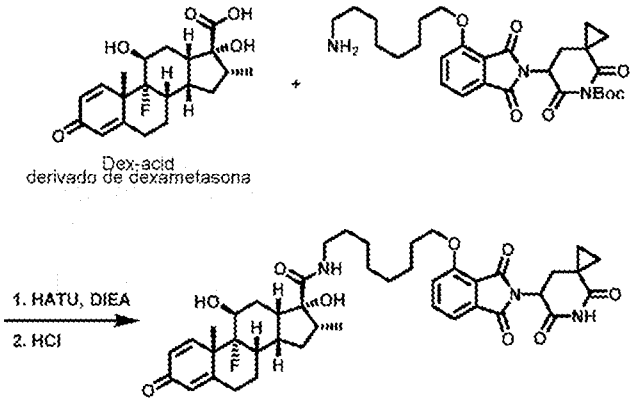
Una vasija de reacción se carga con N-Boc 4-propargiloxi-5'-espiro-talidomida (1 equiv.), y la atmósfera se cambia entre nitrógeno y vacío tres veces. Se añade THF anhidro (0,1 M), y la reacción se enfría hasta -78 ºC. Se añade butillitio (1,05 equiv.), y la reacción se mezcla durante 15 min. A continuación, se añade 5-cloro-2-pentanona (1,1 equiv.) en THF (5 volúmenes), la reacción se calienta hasta temperatura ambiente, y se paraliza con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añade acetato de etilo, y las fases se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-((6-cloro-4-hidroxi-4-metilhex-2-in-1-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo.

Compuestos finales

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Se proporcionan estructuras que no caen dentro de dichas reivindicaciones para situar la presente invención en contexto.

Ligando dirigido contra el receptor de glucocorticoides

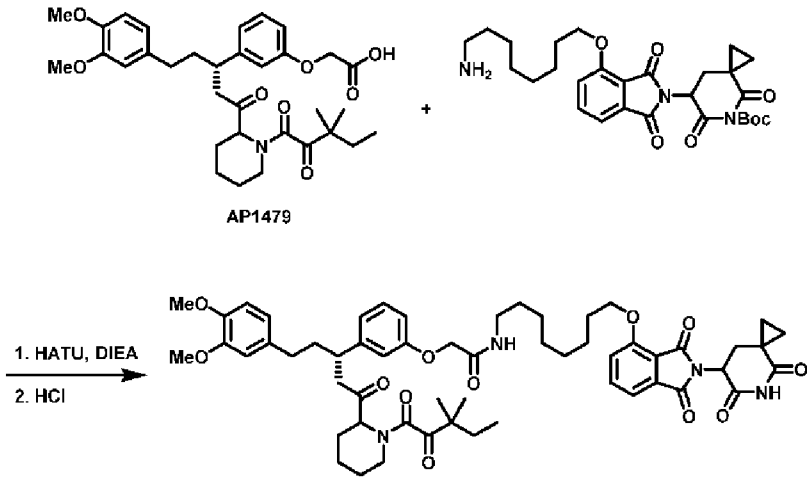
(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-N-(8-((2-(4,6-Dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,16-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxamida



El 7-(4-((8-aminooctil)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxylato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade a una disolución de Dex-acid (1 equiv.), DIPEA (3 equiv.). Entonces se añade HATU (2 equiv.), y la mezcla se agita durante 24 horas. La mezcla se diluye entonces con acetato de etilo, y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y después salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El material bruto se disuelve entonces en dioxano. Se añade HCl (4N en dioxano), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evapora entonces a presión reducida, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-N-(8-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-10,16-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxamida.

Ligando dirigido contra FKBP

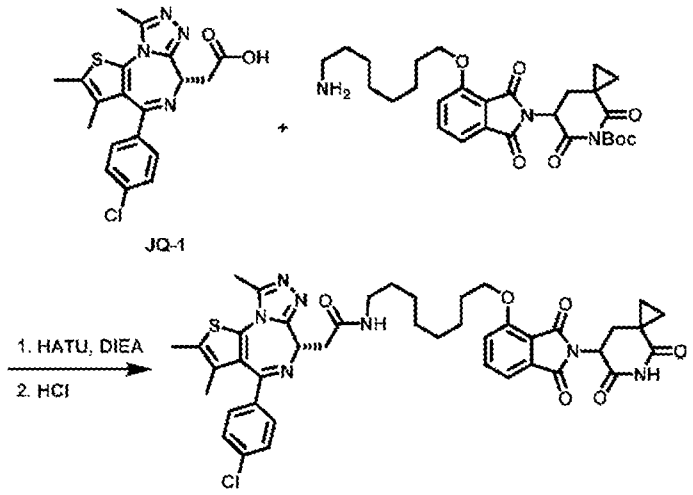
2-(3-((3S)-5-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(1-(3,3-dimetil-2-oxopentanoil)piperidin-2-il)-1-oxopentan-3-il)fenoxi)-N-(8-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)acetamida



El 7-(4-((8-aminooctil)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxylato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade a una disolución de AP1479 (1 equiv.), DIPEA (3 equiv.). Entonces se añade HATU (1 equiv.), y la mezcla se agita durante 24 horas. La mezcla se diluye entonces con acetato de etilo, y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y después salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El material bruto se disuelve entonces en dioxano. Se añade HCl (4N en dioxano), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, el disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3-((3 S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-(1-(3,3-dimetil-2-oxopentanoil)piperidin-2-il)-1-oxopentan-3-il)fenoxi)-N-(8-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)acetamida.

Ligando dirigido contra BRD

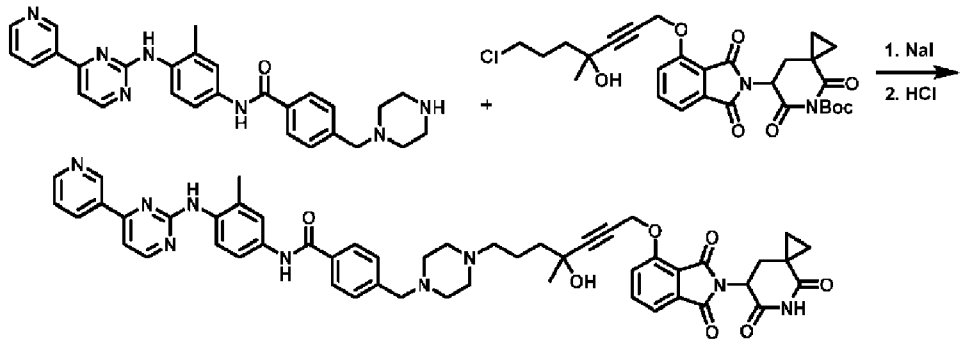
2-((S)-4-(4-Clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(8-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)acetamida



El 7-(4-((8-aminooctil)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxylato de terc-butilo (1 equiv.) se disuelve en DMF, y se añade a una disolución de JQ-1 (1 equiv.), DIPEA (3 equiv.). Entonces se añade HATU (1 equiv.), y la mezcla se agita durante 24 horas. La mezcla se diluye entonces con acetato de etilo, y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y después salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El material bruto se disuelve entonces en dioxano. Se añade HCl (4N en dioxano), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, el disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 2-((S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(8-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)octil)acetamida.

Ligando dirigido contra ABL

4-((4-(7-((2-(4,6-Dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)-4-hidroxi-4-metilhept-5-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(3-metil-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)benzamida

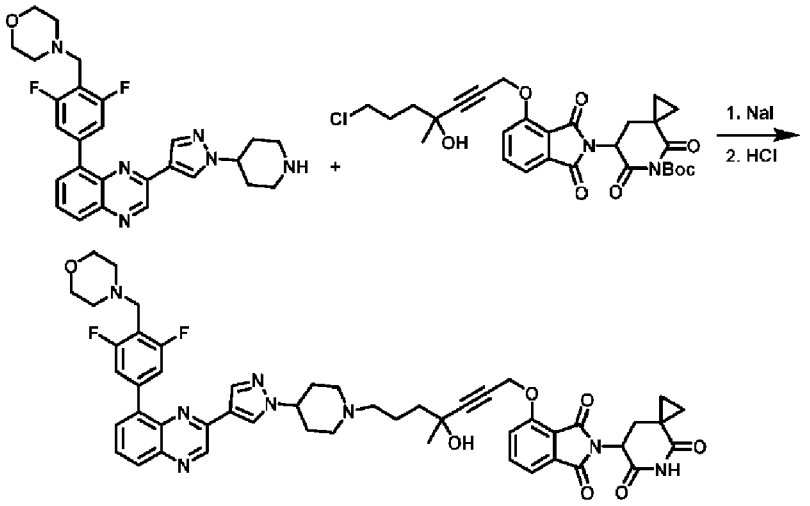


A una disolución de 7-(4-((7-cloro-4-hidroxi-4-metilhept-2-in-1-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en acetona se añade NaI (5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 24 h, después se elimina el disolvente a vacío, y el producto bruto se disuelve en EtOAc y una disolución acuosa de Na_2SO_3 (10%). La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4), y se evapora a vacío. El producto de yodo bruto se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

A una disolución de N-(3-metil-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida (1 equiv.) y DIEA (2,5 equiv.) en DMF se añade el intermedio de yodo bruto (1 equiv.), y la disolución resultante se agita a t.a. 16 h. El disolvente se evapora, y el residuo se disuelve en dioxano. Se añade HCl (4N en dioxano), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, el disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-((4-(7-((2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)-4-hidroxi-4-metilhept-5-in-1-il)piperazin-1-il)metil)-N-(3-metil-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)benzamida.

Ligando dirigido contra JAK2

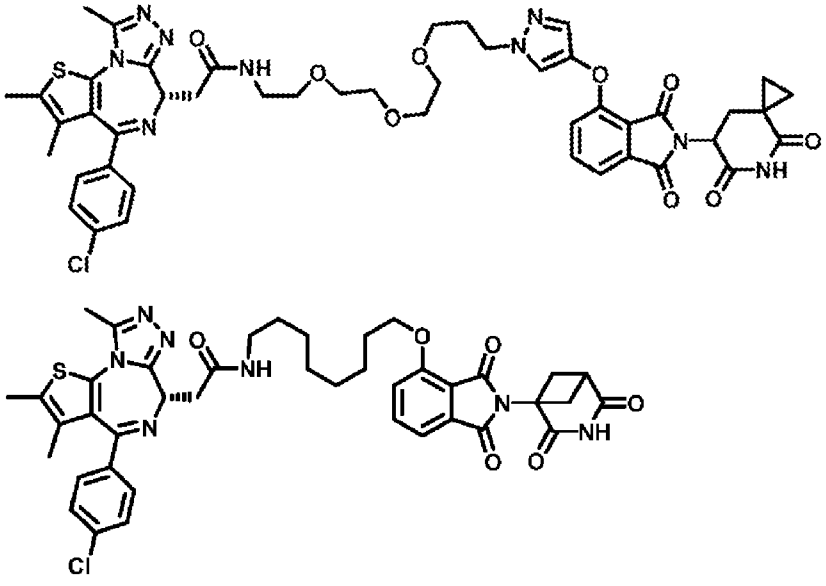
4-((7-(4-(4-(8-(3,5-Difluoro-4-(morfolinometil)fenil)quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilhept-2-in-1-il)oxi)-2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)isoindolin-1,3-diona

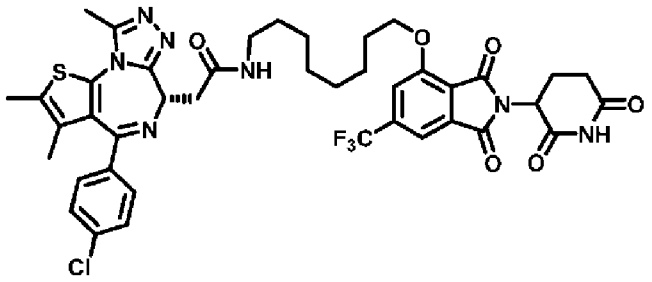


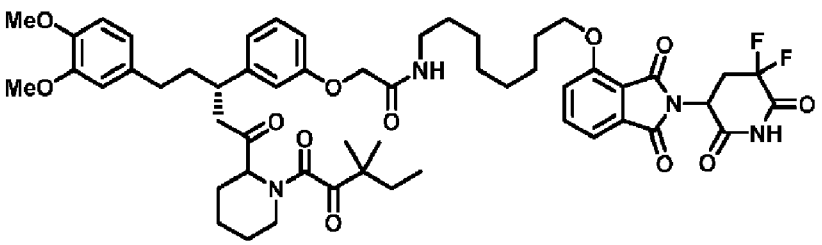
A una disolución de 7-(4-((7-cloro-4-hidroxi-4-metilhept-2-in-1-il)oxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en acetona se añade NaI (5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 24 h, después se elimina el disolvente a vacío, y el producto bruto se disuelve en EtOAc y una disolución acuosa de Na_2SO_3 (10%). La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4), y se evapora a vacío. El producto de yodo bruto se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

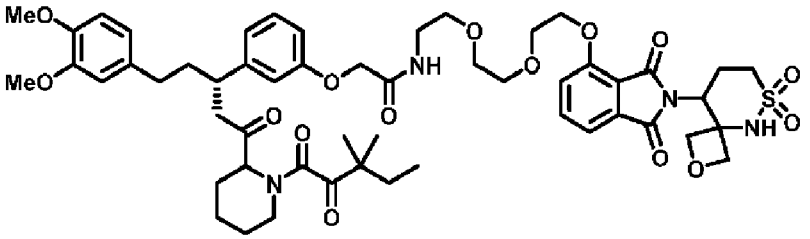
A una disolución de 4-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-5-il)bencil)morfolina (1 equiv.) y DIEA (2,5 equiv.) en DMF se añade el intermedio de yodo bruto (1 equiv.), y la disolución resultante se agita a t.a. 16 h. El disolvente se evapora, y el residuo se disuelve en dioxano. Se añade HCl (4N en dioxano), y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, el disolvente se evapora a presión reducida, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-((7-(4-(4-(8-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilhept-2-yn-1-il)oxi)-2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)isoindolin-1,3-diona.

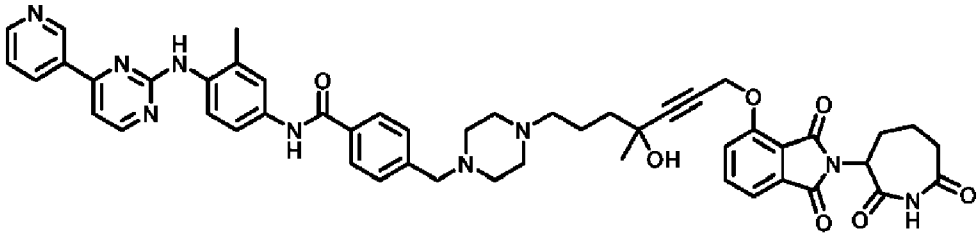
Ejemplos adicionales de compuestos finales

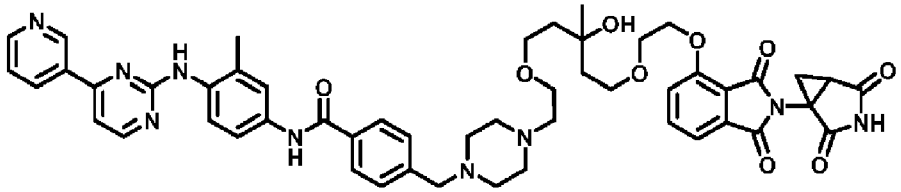


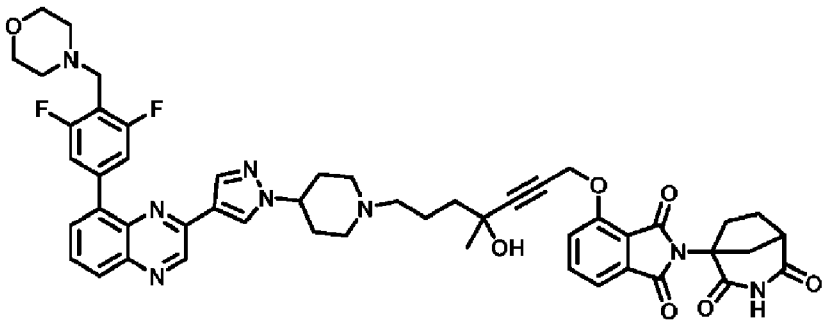




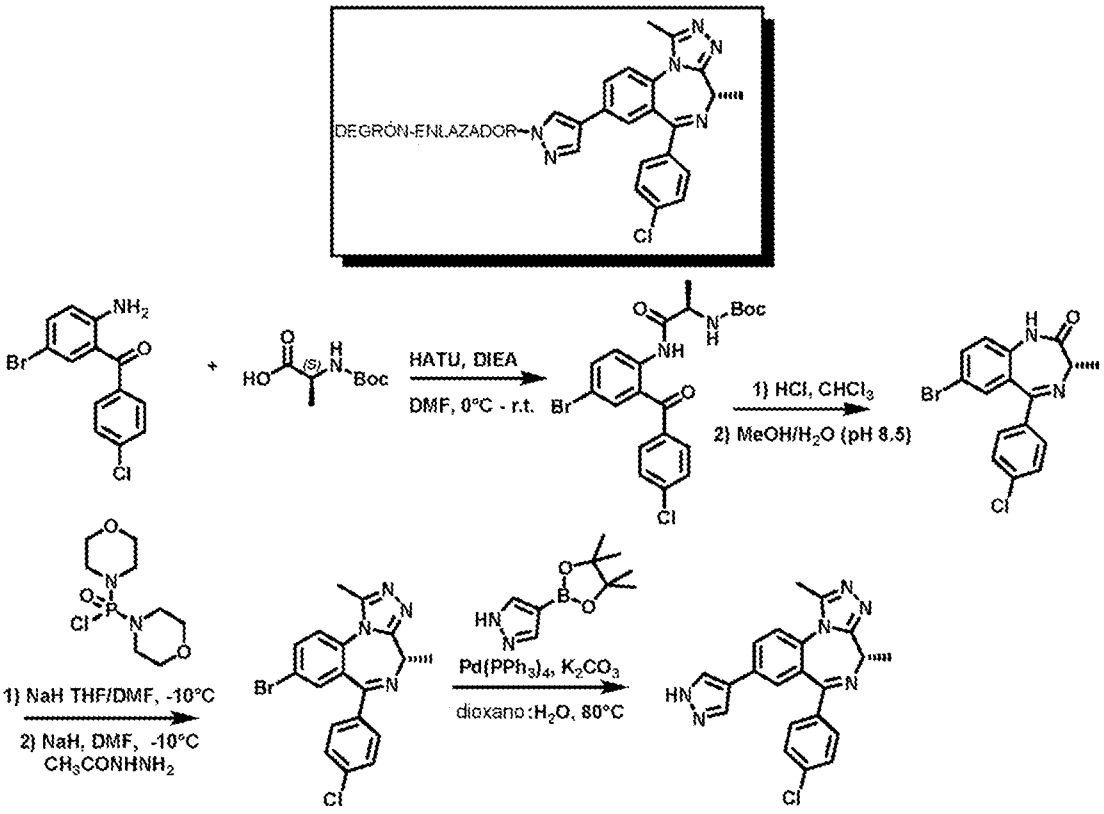




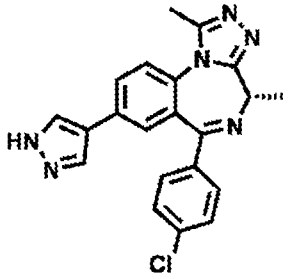




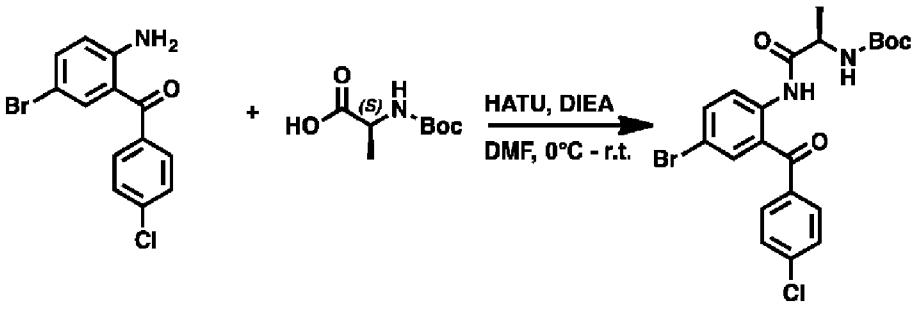
PREPARACIÓN DE LIGANDOS DE DIRECCIONAMIENTO REPRESENTATIVOS



(S)-6-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

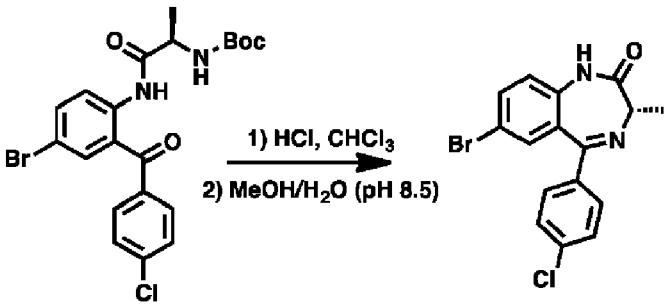


(R)-(1-((4-Bromo-2-(4-clorobenzoil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



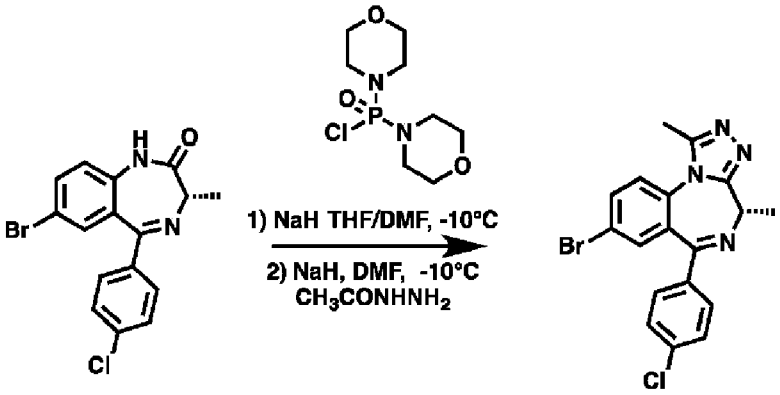
(2-Amino-5-bromofenil)(4-clorofenil)metanona (1,0 equiv.) y Boc-(L)-Ala (1,0 equiv.) se suspenden en DMF, y se enfrían hasta 0 ºC. Se añade DIEA (2,0 equiv.), seguido de HATU (1,1 equiv.), y la reacción se agita a temperatura reducida durante 30 minutos, y después se calienta hasta temperatura ambiente. Cuando se considera que la reacción está completa, se paraliza con cloruro de amonio acuoso, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran, y se purifican por cromatografía en gel de sílice para proporcionar (R)-(1-((4-bromo-2-(4-clorobenzoil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo.

(S)-7-Bromo-5-(4-clorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona



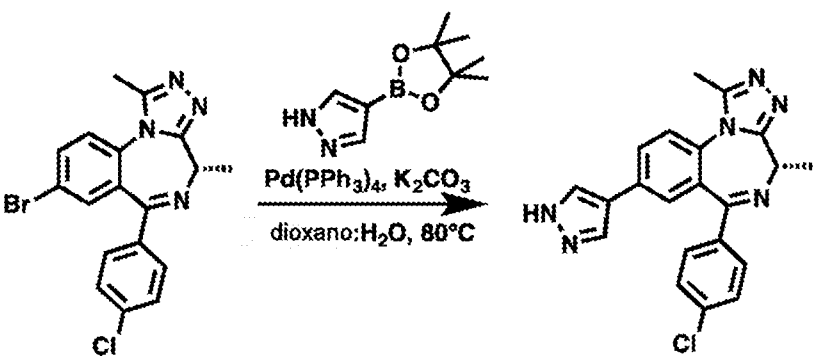
A una disolución agitada de amina protegida con boc en $CHCl_3$ a t.a., se añade lentamente cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 20 minutos, la adición se detiene, y la reacción se agita a t.a. hasta que se completa la desprotección. La mezcla de reacción se lava entonces con disolución saturada de bicarbonato (2x) y agua (2x). La capa orgánica se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol:agua 2:1, y el pH se ajusta a 8,5 mediante adición de NaOH acuoso 1N. La reacción se agita entonces a t.a. hasta que se completa la ciclización. El MeOH se elimina entonces a presión reducida, y la disolución se extrae con DCM (3x). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (S)-7-bromo-5-(4-clorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona (documento US 2010 0261711.).

(S)-8-Bromo-6-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

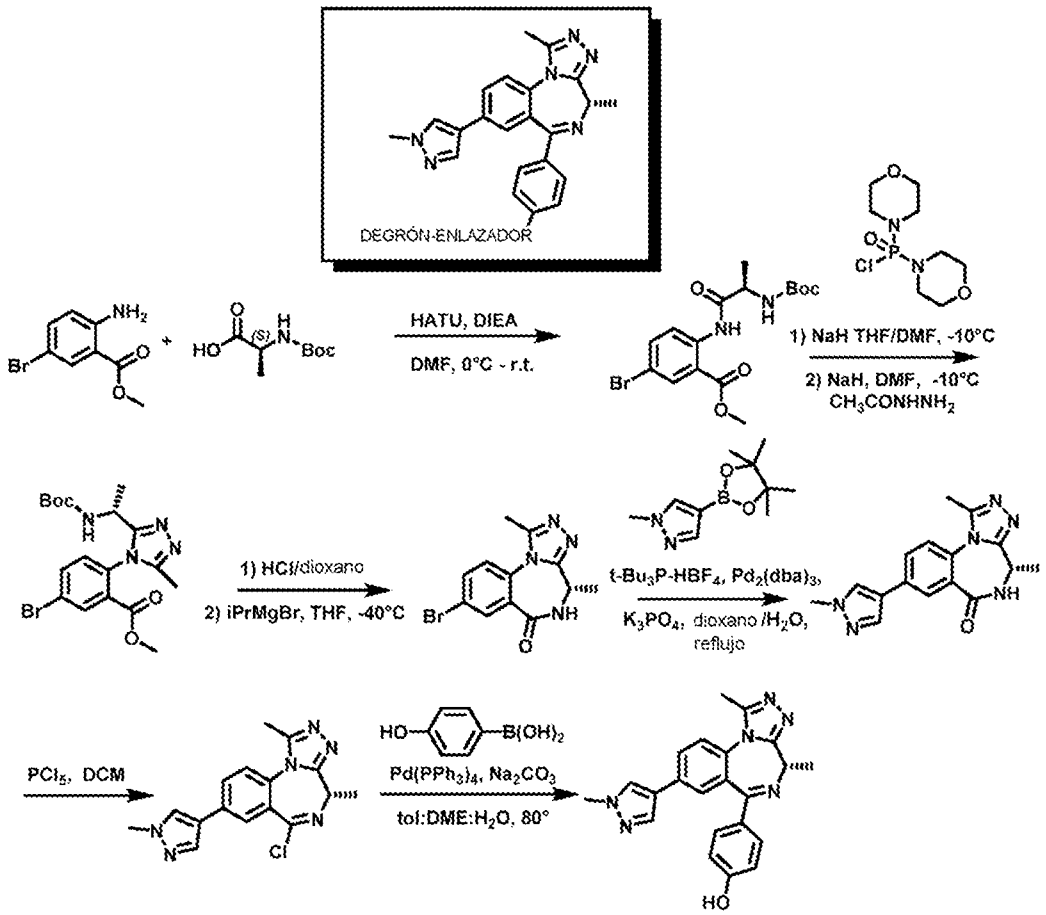


Una disolución de diazapina (1,0 equiv.) en THF se enfría hasta -10 ºC, y se añade NaH (0,85 equiv.) en una sola porción. Después de una hora a temperatura reducida, se añade cloruro di-4-morfilinilfosfínico (1,07 equiv.) a -10 ºC, y se deja que la reacción se caliente hasta t.a., y se agita durante 2 horas. A esta mezcla se añade una disolución de hidrazida acética (1,4 equiv.) en n-butanol, y la agitación se continúa durante 30 minutos. El disolvente se elimina entonces a presión reducida, y el residuo se disuelve en n-butanol seco reciente antes de calentar a reflujo durante el tiempo deseado. Una vez completada la reacción, los volátiles se eliminan mediante evaporación rotatoria, y el residuo se reparte entre DCM y salmuera. La capa orgánica se seca, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar (S)-8-bromo-6-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (documento US 2010 0261711.).

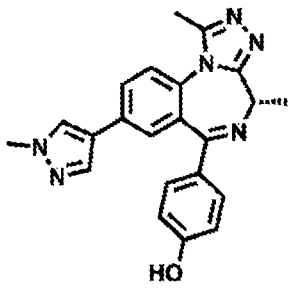
(S)-6-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina



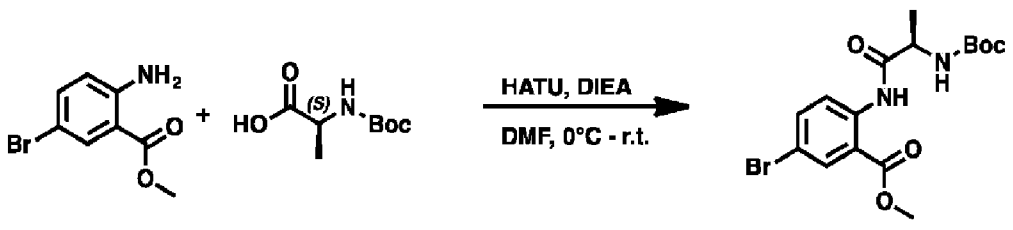
A un vial que contiene (S)-8-bromo-6-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (1 equiv.) se añade Pd(PPh3)4 (20% en moles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 equiv.) y carbonato de potasio (2,5 equiv.). A continuación, el vial se vacía y se purga con N2. Al vial se le añade dioxano:agua (2:1). El contenido se evacuó nuevamente y se purgó bajo N2, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC hasta que el MP se convirtió. La mezcla se enfría entonces hasta temperatura ambiente, y se filtra sobre una capa de Celite®. El filtro se enjuaga con EtOAc (3x), y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (documento WO 2015156601).



(S)-4-(1,4-Dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a] [1,4]diazepin-6-il)fenol

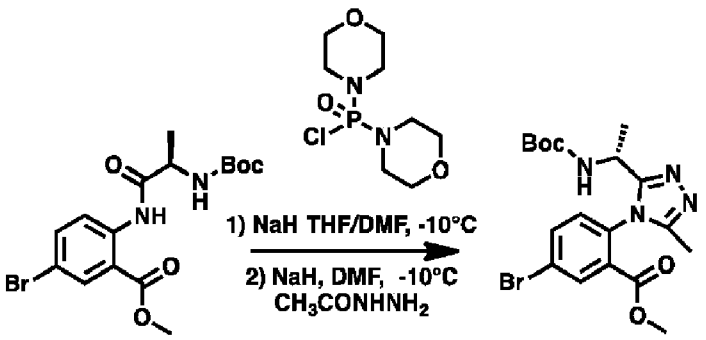


(R)-5-Bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo



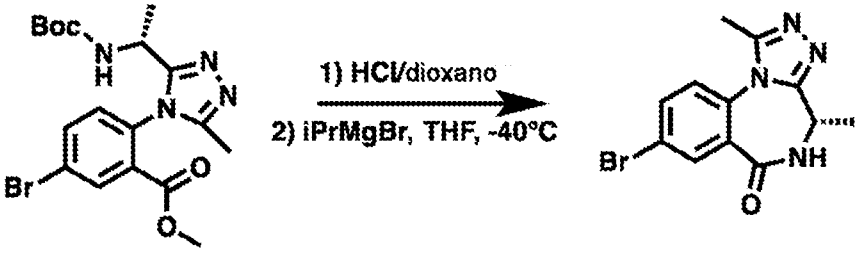
2-Amino-5-bromobenzoato de metilo (1,0 equiv.) y Boc-(L)-Ala (1,0 equiv.) se suspenden en DMF, y se enfrían hasta 0 ºC. Se añade DIEA (2,0 equiv.), seguido de HATU (1,1 equiv.), y la reacción se agita a temperatura reducida durante 30 minutos, y después se calienta hasta temperatura ambiente. Cuando se considera que la reacción está completa, se paraliza con cloruro de amonio acuoso, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran, y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (R)-5-bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo.

5-Bromo-2-(3-((R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoato de metilo



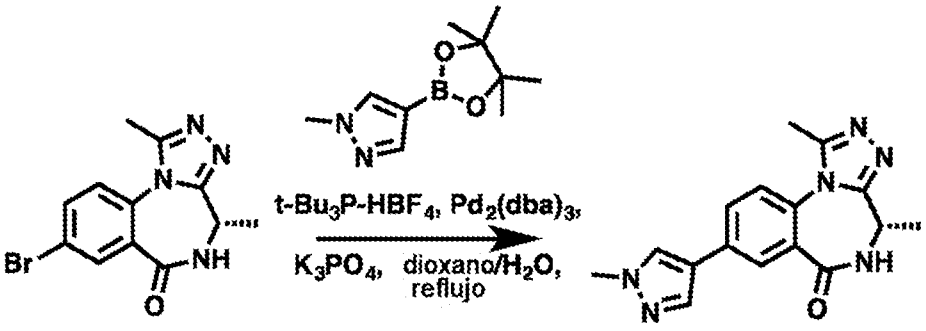
(R)-5-bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo Una disolución de (R)-5-bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF se enfría hasta -10 ºC, y se añade NaH (0,85 equiv.) en una sola porción. Después de una hora a temperatura reducida, se añade cloruro de 4-morfilinilfosfínico (1,07 equiv.) a -10 ºC, y se deja que la reacción se caliente hasta t.a., y se agita durante 2 horas. A esta mezcla se añade una disolución de hidrazida acética (1,4 equiv.) en n-butanol, y la agitación se continúa durante 30 minutos. El disolvente se elimina entonces a presión reducida, y el residuo se disuelve en n-butanol seco reciente antes de calentar a reflujo durante el tiempo deseado. Una vez completada la reacción, los volátiles se eliminan mediante evaporación rotatoria, y el residuo se reparte entre DCM y salmuera. La capa orgánica se seca, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar (R)-5-bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo (BMCL 2015, 25, 1842-48).

(S)-8-Bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-6H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-ona



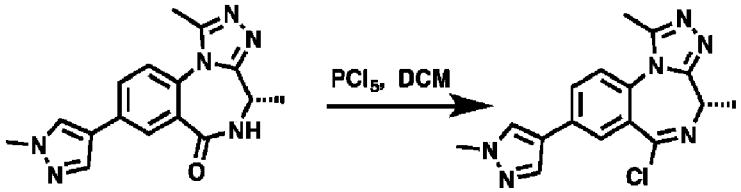
(R)-5-Bromo-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de metilo se lleva a DCM y se enfría hasta 0 ºC. Se añade HCl 4 M en dioxano, y la reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Cuando se completa la desprotección, la reacción se concentra, y después se forma un azeótropo con tolueno (2x). La sal de amina bruta se disuelve entonces en THF y se enfría hasta -40 ºC, momento en el que se añade gota a gota una disolución de iPrMgBr (2,0 equiv.), y la reacción se agita a temperatura reducida hasta la conversión completa (BMCL 2015, 25, 1842-48).

(S)-1,4-Dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-ona



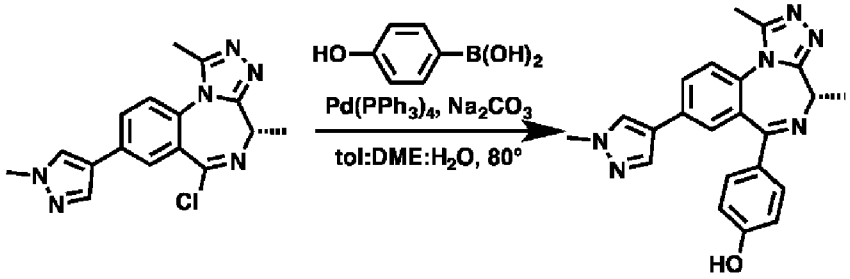
A un vial que contiene (S)-8-bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-6H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-ona (1 equiv.) se añade Pd2(dba)3 (10% en moles), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (20% en moles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 equiv.) y fosfato de potasio tribásico, monohidrato (2,5 equiv.). A continuación, el vial se vacía y se purga con N2. Al vial se le añade una relación 20:1 en volumen de dioxano:agua. El contenido se evacuó nuevamente y se purgó bajo N2, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC hasta que el MP se convirtió. La mezcla se enfría entonces hasta temperatura ambiente, y se filtra sobre una capa de Celite®. El filtro se enjuaga con EtOAc (3x), y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

(S)-6-Cloro-1,4-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

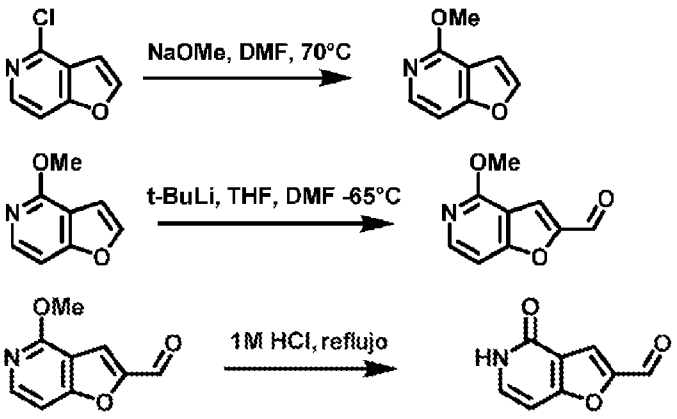


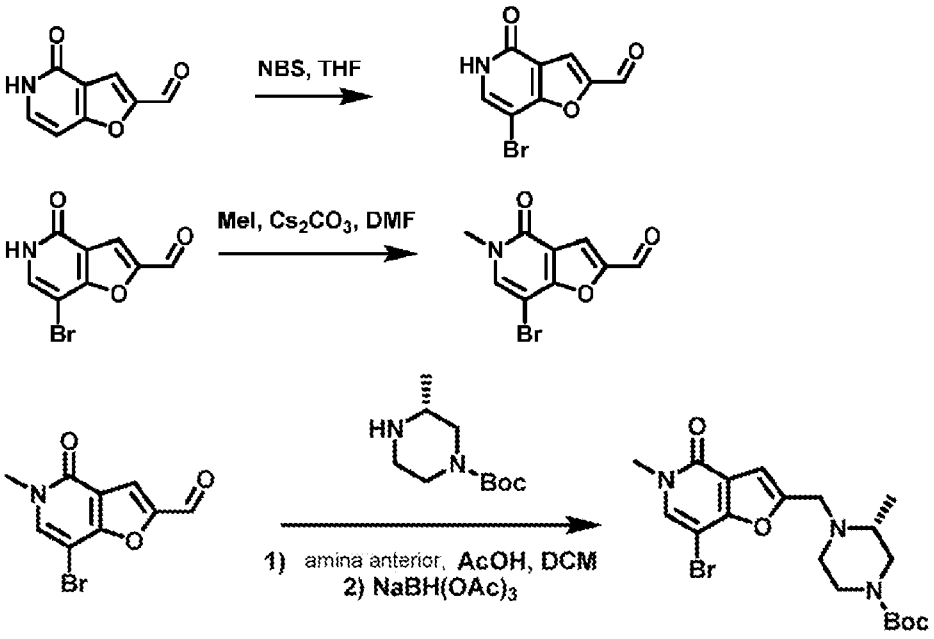
Se disuelve (S)-1,4-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-6H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-ona (1,0 equiv.) en DCM, y se añade PCl5 (1,7 equiv.) en una sola porción. Después de la conversión del MP, se añade carbonato de sodio 2M. La mezcla bifásica se extrae posteriormente con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

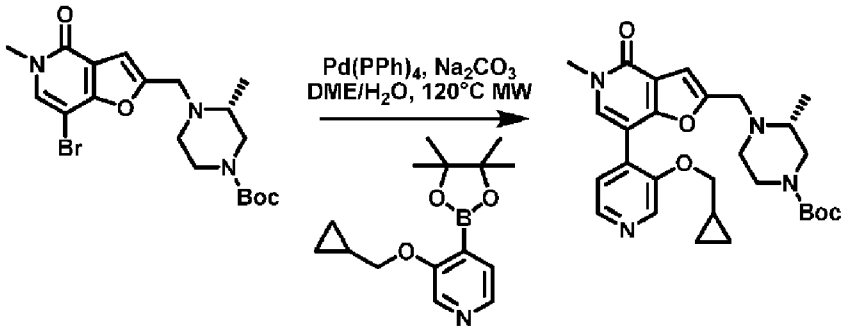
(S)-4-(1,4-Dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a] [1,4]diazepin-6-il)fenol

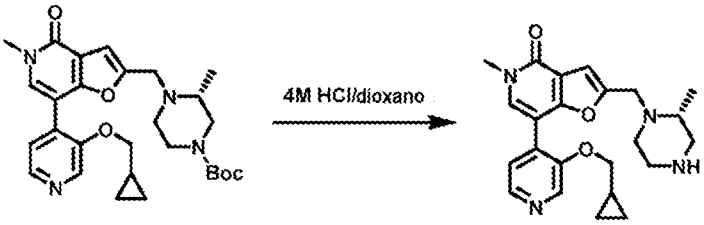


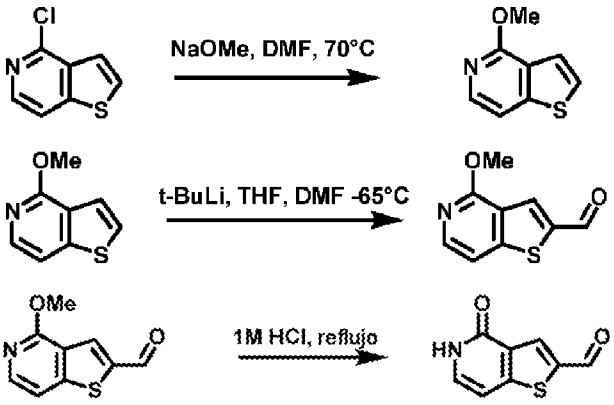
A un vial que contiene ((S)-6-cloro-1,4-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (1 equiv.) se añade $Pd(PPh_3)_4$ (20% en moles), ácido 4-hidroxifenilborónico (1,5 equiv.) y carbonato de sodio (2,5 equiv.). A continuación, el vial se vacía y se purga con N2. Al vial se le añade tol:DME:agua (1:1:5). El contenido se evacuó nuevamente y se purgó bajo N2, y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC hasta que el MP se convirtió. La mezcla se enfría entonces hasta temperatura ambiente, y se filtra sobre una capa de Celite®. El filtro se enjuaga con EtOAc (3x), y el filtrado se concentra. El material bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

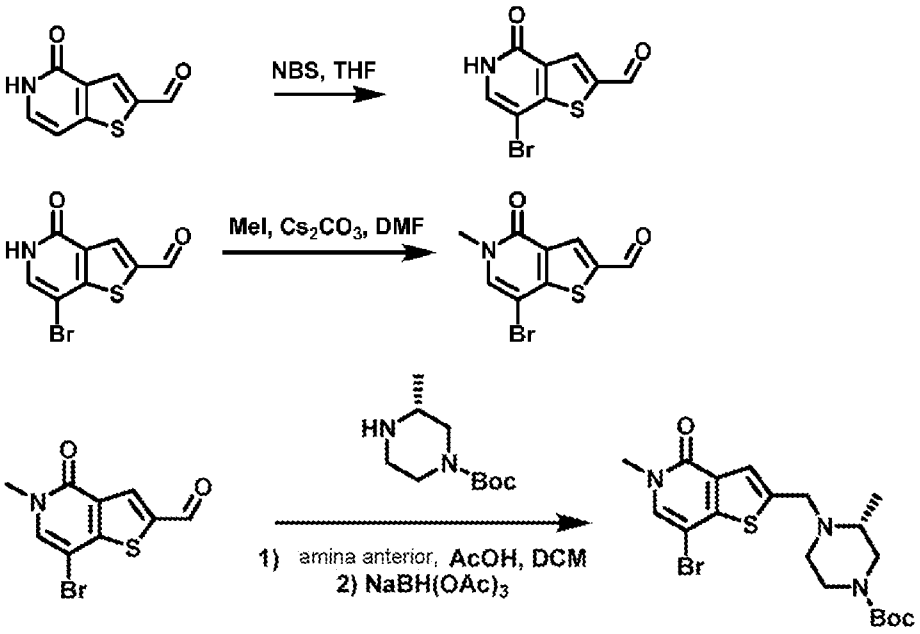



NBS, THF
MeI, Cs_2CO_3, DMF
1) amina anterior, AcOH, DCM
2) $NaBH(OAc)_3$
Boc
Br


$Pd(PPh)_4$, Na_2CO_3
DME/H_2O, 120°C MW
Boc

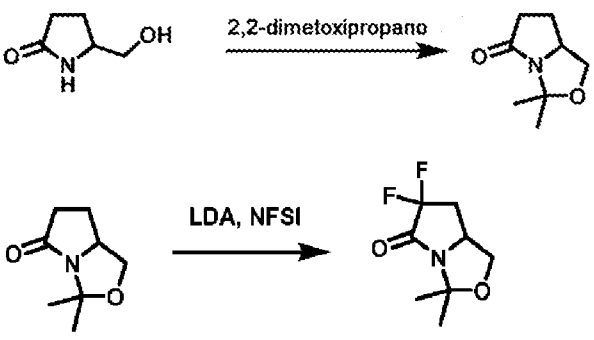

4M HCl/dioxano
Boc
NH

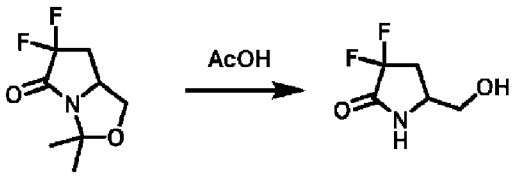

NaOMe, DMF, 70°C
t-BuLi, THF, DMF -65°C
1M HCl, reflujo
OMe
Cl

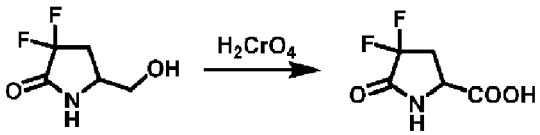


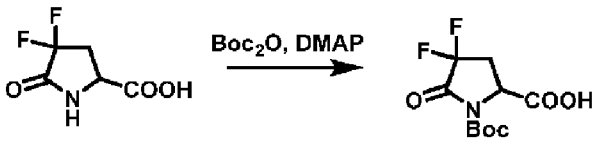
Síntesis de glutarimidas seleccionadas

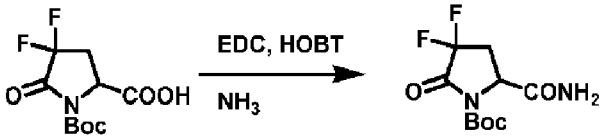
Difluoro

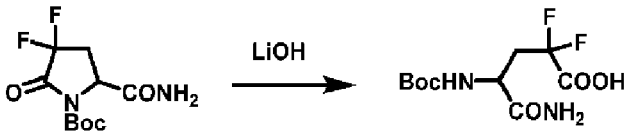


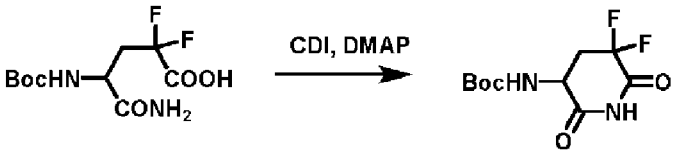

AcOH

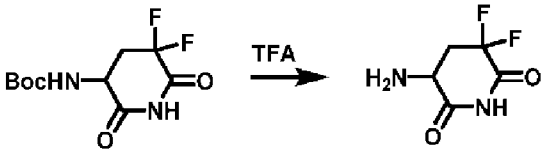

H2CrO4


Boc2O, DMAP

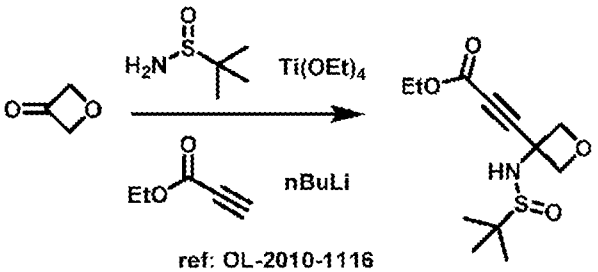

EDC, HOBT
NH3

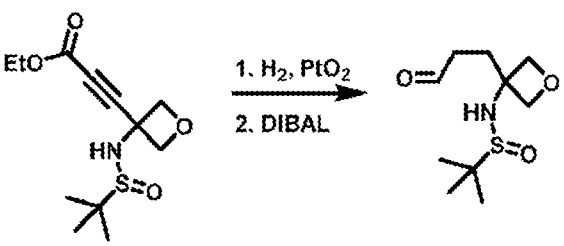

LiOH

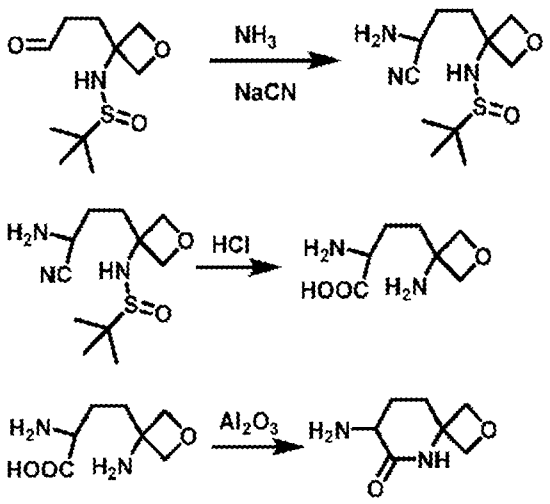

CDI, DMAP


TFA

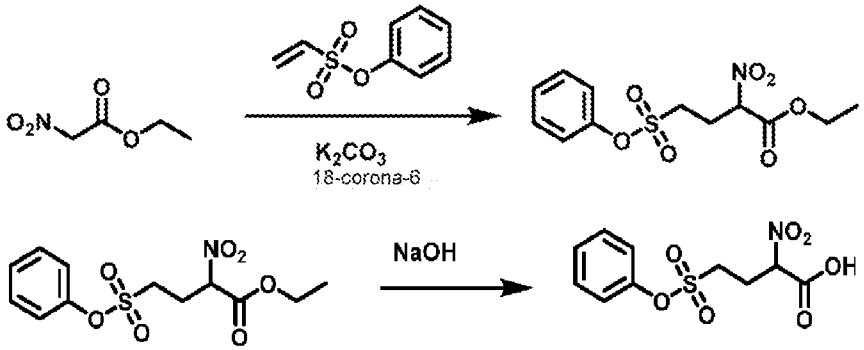
Oxetano


Ti(OEt)4
nBuLi
ref: OL-2010-1116

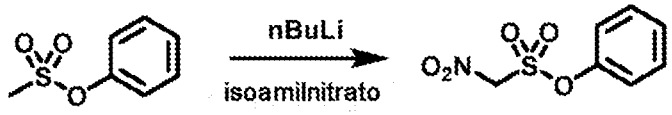

1. H2, PtO2
2. DIBAL

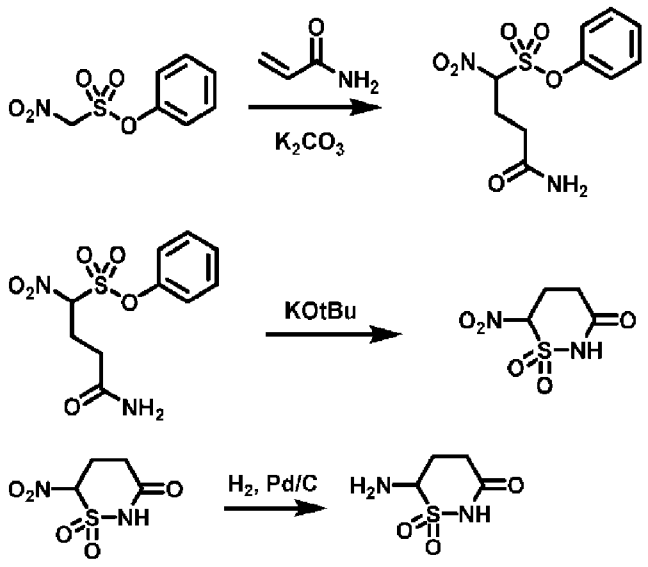


Sulfona

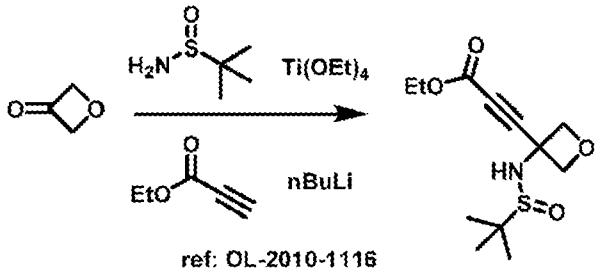


Sulfona 2

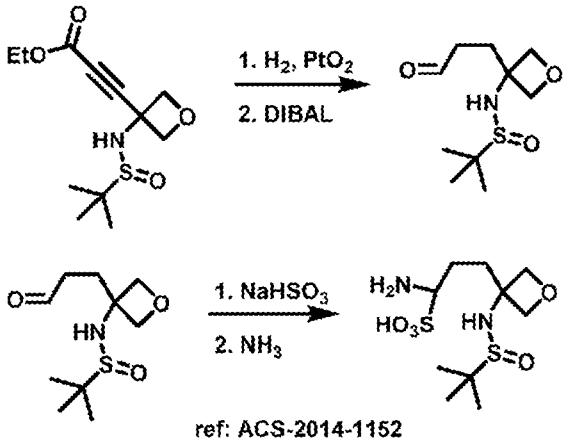




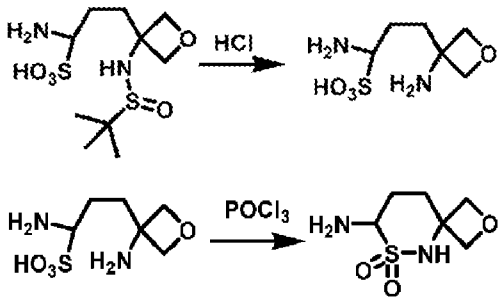
Oxetano sulfona



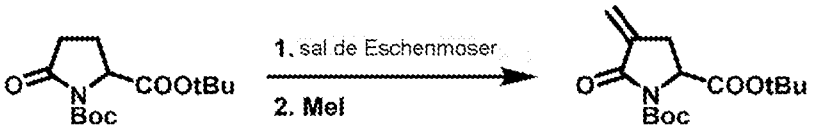
ref: OL-2010-1116



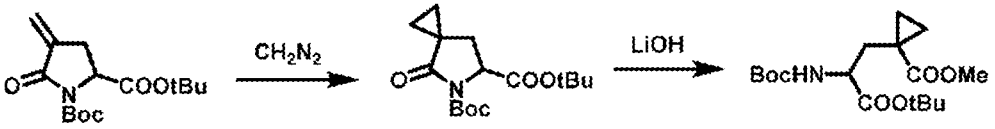
ref: ACS-2014-1152



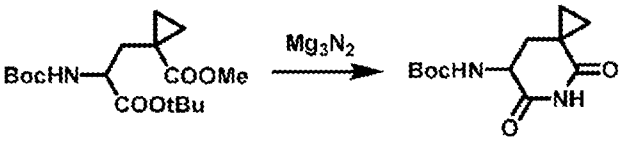
Ciclopropil



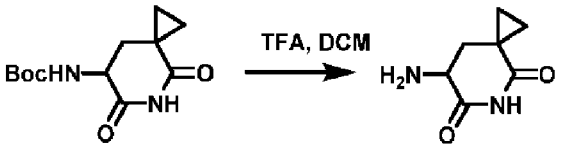
ref: TL-2004-3241



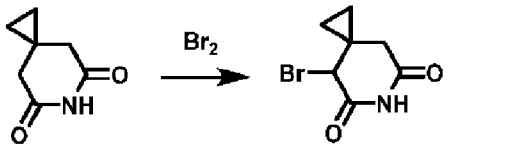
ref: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 3519

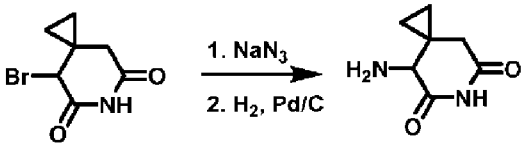


OL-2008-3623

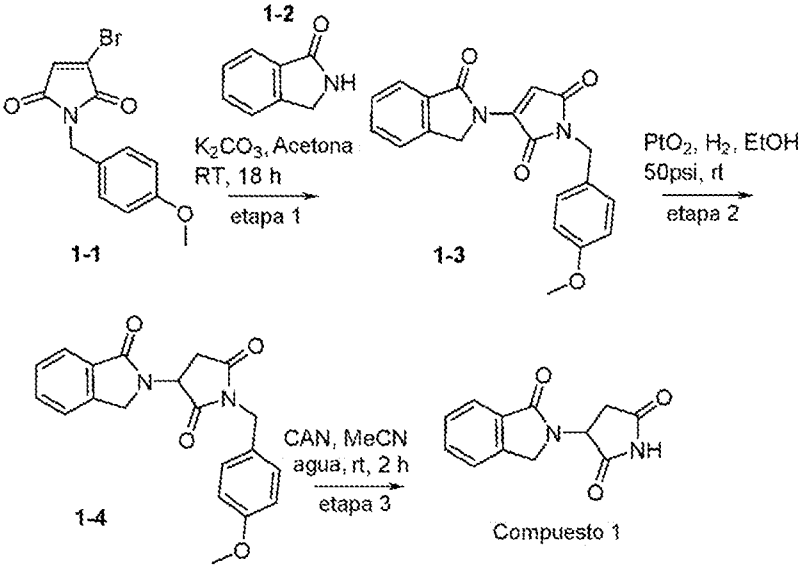


Ciclopropil 2





Ejemplo 1: Preparación ilustrativa de glutarimida de 5 miembros



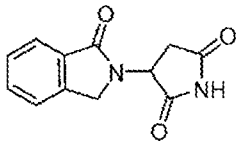
Etapa 1

A una disolución agitada de 1-2 (448 mg, 3,37 mmol) y 1-1 (1000 mg, 3,37 mmol) y carbonato de potasio (931 mg, 6,74 mmol) en acetona (20,0 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna usando (sílice, gradiente, 0%-30% acetato de etilo en hexano para proporcionar 3 como un sólido blanquecino. **Rendimiento 20%; LC MS: ES+ 349,3.**

Etapa 2

El compuesto 1-3 (100 mg, 287 µmol) se recogió en etanol (10 ml) en un recipiente agitador Parr. Se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió dióxido de platino (6,51 mg, 28,7 µmol) a la mezcla de reacción. Se agitó en presencia de hidrógeno a 50 psi durante 16 h. Se filtró a través de celite, y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna usando (sílice, gradiente, 0%-25% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1-4 como un sólido blanco. **Rendimiento 40%; LC MS: ES+ 351,1.**

Etapa 3

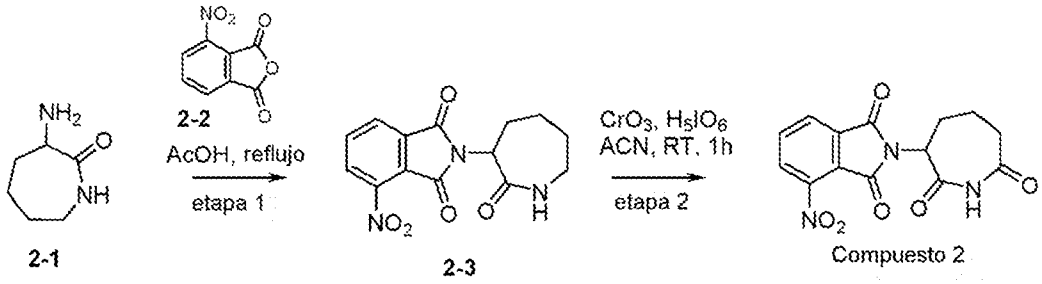


Compuesto 1

A una disolución agitada de 1-4 (32 mg, 91,3 µmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (2 ml). Se añadió nitrato de amonio cérico (99,7 mg, 182 µmol) a la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo al 40% en hexano) para proporcionar el Compuesto 1 como un sólido blanquecino. Rendimiento: 19%; RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,51 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,24 Hz, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H); **LC MS: ES+ 231,3.**

Ejemplo 2: Preparación ilustrativa de glutarimida de 7 miembros

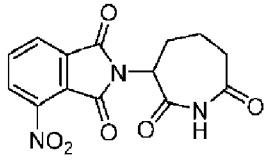
Esquema 2:



Etapa 1

A una mezcla de 2-1 (150 mg, 780 µmol) y 2-2 (100 mg, 780 µmol) en ácido acético (3 ml) se añadió acetato de amonio (60,1 mg, 780 µmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Entonces se añadió agua a la mezcla de reacción, y el compuesto se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a vacío para obtener el bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice para proporcionar 2-3 como un sólido blanco. **Rendimiento 21%; LC MS: ES+ 304,1.**

Etapa 2

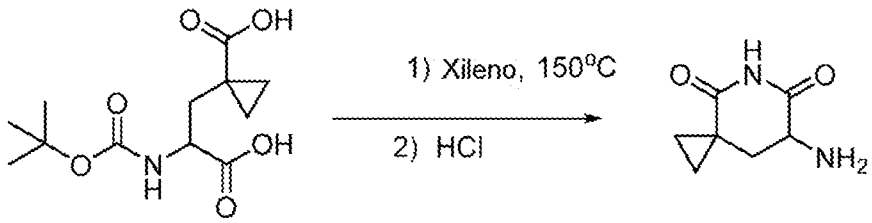


Compuesto 2

Una mezcla de ácido peryódico (224 mg, 984 µmol) y trióxido de cromo (3,27 mg, 32,8 µmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió anhídrido acético (92,5 µl, 984 µmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, y se añadió 2-3 (50 mg, 164 µmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua con hielo (15-20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$, disolución saturada de $Na_2S_2O_3$, y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se filtró a través de una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para obtener el Compuesto 2 como un sólido blanco. Rendimiento - 40%; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 12, 3,08 Hz, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H); LC MS: ES+ 318,2.

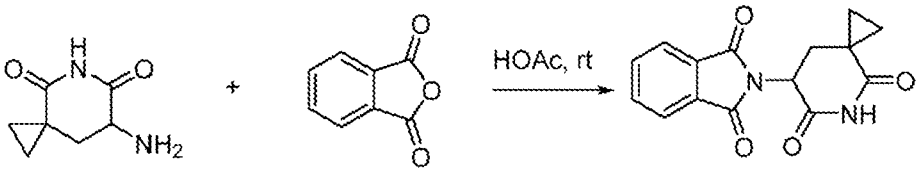
Ejemplo 3: Preparación ilustrativa de espiro-ciclopropil glutarimida

Esquema 3



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo (RB) de 2 bocas de 25 ml se cargó con ácido 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-carboxietil)ciclopropanocarboxílico (200 mg, 731 µmol) en xileno (5 ml). Se añadió urea (87,6 mg, 1,46 mmol) a la mezcla de reacción, y se calentó a 150 ºC durante 5 horas. Se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 1% en diclorometano para proporcionar (4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)carbamato de terc-butilo (30,0 mg, 117 µmol, 16,2%) como un sólido blanquecino.

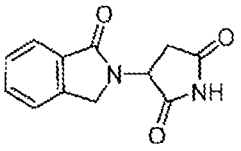
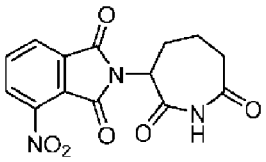
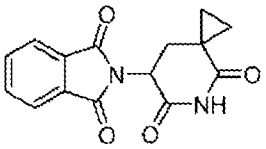
Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con (4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)carbamato de terc-butilo (20 mg, 78,6 µmol) en Dioxano-HCl 4 M (1 ml) a 0 ºC. Se agitó a TA durante 2 h. Se concentró a presión reducida para proporcionar hidrocloruro de 7-amino-5-azaespiro[2.5]octano-4,6-diona (12,0 mg, 62,9 µmol, 80,5%) como un sólido blanco.



Compuesto 3

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con hidrocloruro de 7-amino-5-azaespiro[2.5]octano-4,6-diona (10 mg, 52,4 µmol) en ácido acético (2 ml), y se añadió trietilamina (7,30 µl, 52,4 µmol) a la mezcla de reacción. Se agitó a TA durante 10 minutos. Se añadió isobenzofuran-1,3-diona (7,76 mg, 52,4 µmol) a la mezcla de reacción. Se calentó a 120ºC durante 4 h. Se enfrió hasta TA, y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante TLC preparativa (3% metanol-diclorometano) para proporcionar 2-(4,6-dioxo-5-azaespiro[2.5]octan-7-il)isoindolin-1,3-diona (5,00 mg, 17,5 µmol, 33,7%) como un sólido blanquecino. Sistema TLC: 5%MeOH/DCM, Rf:0.2, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 5,16 (dd, *J* = 12, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 12 Hz, 1 H), 1,62 (m, 1H), 1,42 (m, 1 H), 1,05 (m, 2 H), 0,85 (m, 1 H); LCMS ES- 283,1 .

Tabla 1.

Comp #	Estructura	Kd
1		+
2		+
3		++
En la Tabla 1 anterior, + es >100 µM, y ++ está entre 1 µM y 1000 µM		

Ejemplo 4: Ensayo de polarización de fluorescencia (FP) de CRBN-DDB1

La medida de la unión del ligando del compuesto a CRBN-DDB 1 se llevó a cabo usando un ensayo de unión basado en polarización de fluorescencia (FP) *in vitro* sensible y cuantitativo. (Véase, I.J. Enyedy et al, J. Med. Chem., 44: 313-4324 [2001]). Los compuestos se dispensaron a partir de una disolución madre de DMSO diluida en serie en placas de polarización de fluorescencia compatibles de 384 pocillos de color negro, usando un dispensador acústico Echo. La unión del compuesto a CRBN-DDB 1 se midió mediante el desplazamiento de un colorante sonda conjugado de (-)-talidomida-Alexa Fluor® o pomalidomida-fluoresceína. Una mezcla de 20 µl que contenía CRBN-DDB1 400 nM y colorante sonda 5 nM en Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 200 mM, 1% de DMSO y 0,1% de ácido plurónico-127, se añadió a los pocillos que contenían el compuesto, y se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. Para corregir la fluorescencia de fondo, se usaron pocillos de control coincidentes que excluyeron CRBN-DDB 1. Las placas se leyeron en un lector de placas Envision con juegos de filtros FP adecuados. Los valores corregidos S (perpendicular) y P (paralelo) se usaron para calcular la polarización de fluorescencia (FP) con la siguiente ecuación: FP = 1000·(S-G·P)/(S+G·P). La cantidad fraccionaria de sonda unida (FB) a CRBN-DDB1 en función de la concentración del compuesto se ajustó según Wang; FEBS Letters 360, (1995), 111-114, para obtener ajustes para las desviaciones de parámetros y la constante de unión (K_A) del compuesto competidor.

Ejemplo 5: Análisis de viabilidad celular

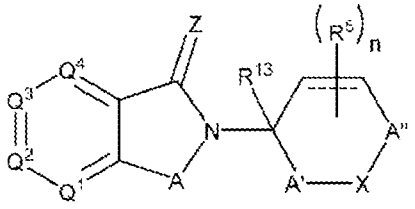
El medio RPMI 1640 y el suero fetal bovino (FBS) se adquirieron de Gibco (Grand Island, NY, EE. UU.). El ensayo CellTiter-Glo® 2.0 se adquirió de Promega (Medison, WI, EE. UU.). La línea celular MOLT4.1 (WT) se adquirió de ATCC (Manassas, VA, EE. UU.), y la línea celular MOLT4.2 (CRBN Knock Out) se generó internamente. Los matraces de cultivo celular y las microplacas de 384 pocillos se adquirieron de VWR (Radnor, PA, EE. UU.).

La viabilidad de las células MOLT4.1 y MOLT4.2 se determinó basándose en la cuantificación de ATP usando el kit de ensayo luminiscente CellTiter-Glo® 2.0, que señala la presencia de células metabólicamente activas. Brevemente, las células MOLT4.1 y MOLT4.2 se sembraron en placas de 384 pocillos a una densidad celular de 750 células por pocillo; las placas se mantuvieron a 37 ºC con 5% de CO2 durante la noche. Al día siguiente, se añadieron compuestos de ensayo a las células desde una concentración máxima de 1 µM con 10 puntos, titulación semilogarítmica por duplicado. Las células tratadas en ausencia del compuesto de ensayo fueron el control negativo, y las células tratadas en ausencia de CellTiter-Glo® 2.0 fueron el control positivo. El mismo día del tratamiento con el compuesto, se añadió CellTiter-Glo® 2.0 a una placa con células tratadas en ausencia del compuesto de ensayo, para establecer el valor de control citostático (C_{T0}). Las células tratadas con el compuesto de ensayo se incubaron durante 72 h. El reactivo CellTiter-Glo se añadió entonces a las células, y la luminiscencia se adquirió en el lector multietiqueta EnVision™ (PerkinElmer, Santa Clara, CA, EE. UU.).

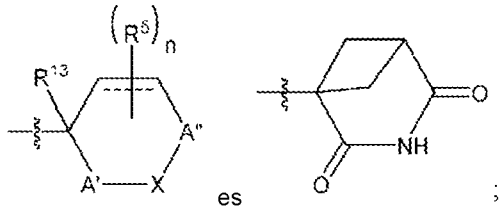
Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para una persona con conocimientos normales en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que se pueden realizar ciertos cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula:



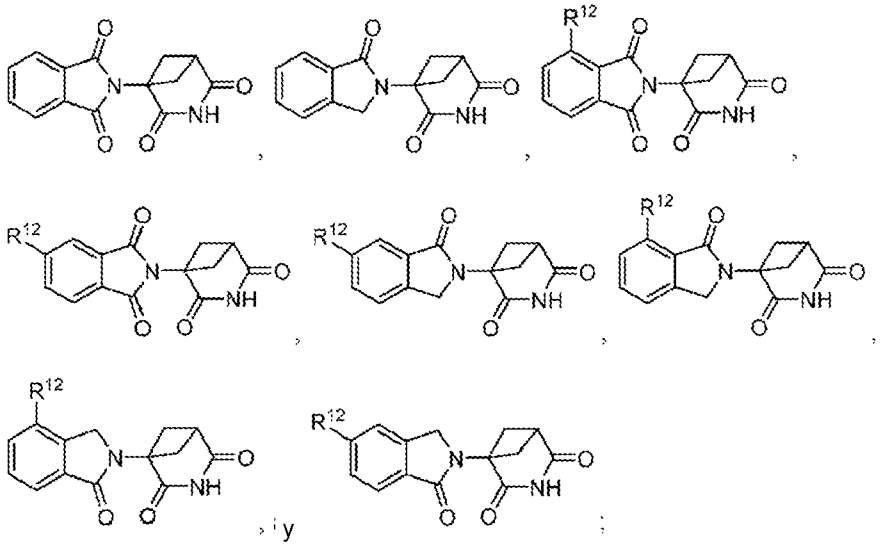
o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado isotópico;
en la que:



es ;

A es CR^8R^9, C=O, C=S, $C=CH_2$, SO_2, S(O), P(O)Oalquilo, P(O)NHalquilo, $P(O)N(alquilo)_2$, P(O)alquilo, P(O)OH, o $P(O)NH_2$;
Z es O, S, CH_2, CH(alquilo C_1-C_4), o C(alquilo C_1-C_4)$_2$;
R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amina, -NH(alifático) y -$Nalquilo_2$; o R^8 y R^9 forman un espirocarbociclo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o un espiroheterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;
Q^1, Q^2, Q^3, y Q^4 se seleccionan independientemente de CH, CR^{12}, y N; y
R^{12} se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, -C(O)H, -C(O)OH, -C(O)(alifático), -C(O)O(alifático), -NH(alifático), -N(alifático)$_2$, -$NHSO_2$(alifático), -N(alifático)SO_2(alifático), -$NHSO_2$(arilo o hetereoarilo), - N(alifático)SO_2arilo, -$NHSO_2$alquenilo, -N(alquil)SO_2alquenilo, -$NHSO_2$alquinilo, -N(alquil)SO_2alquinilo, ciano, nitro, nitroso, -SH, -Salquilo, y haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

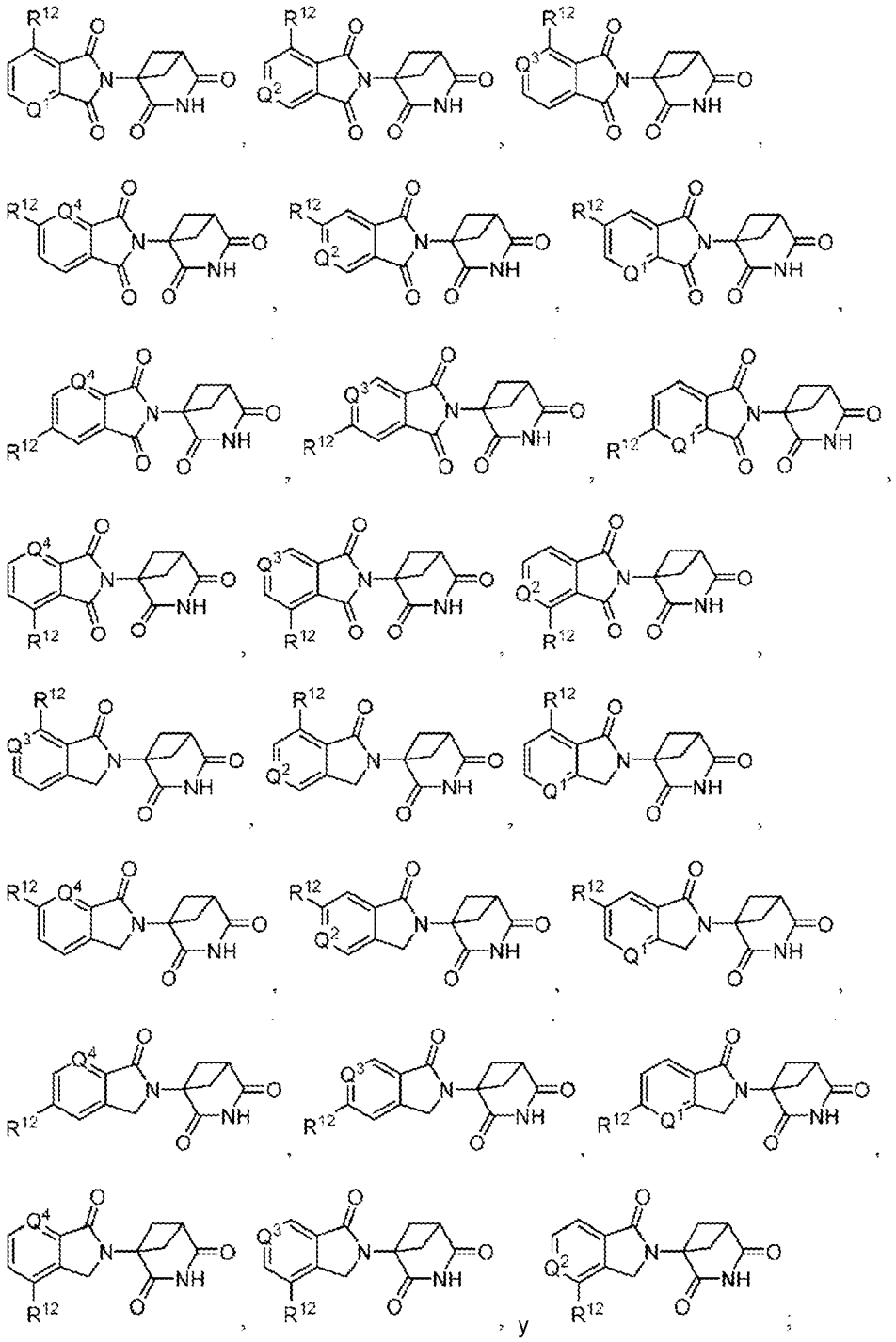
2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:



y

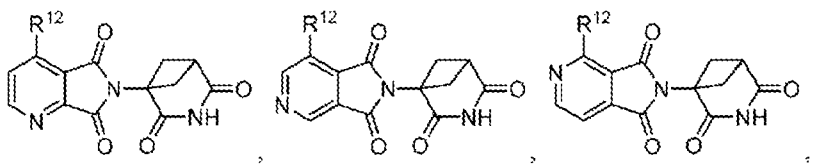
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

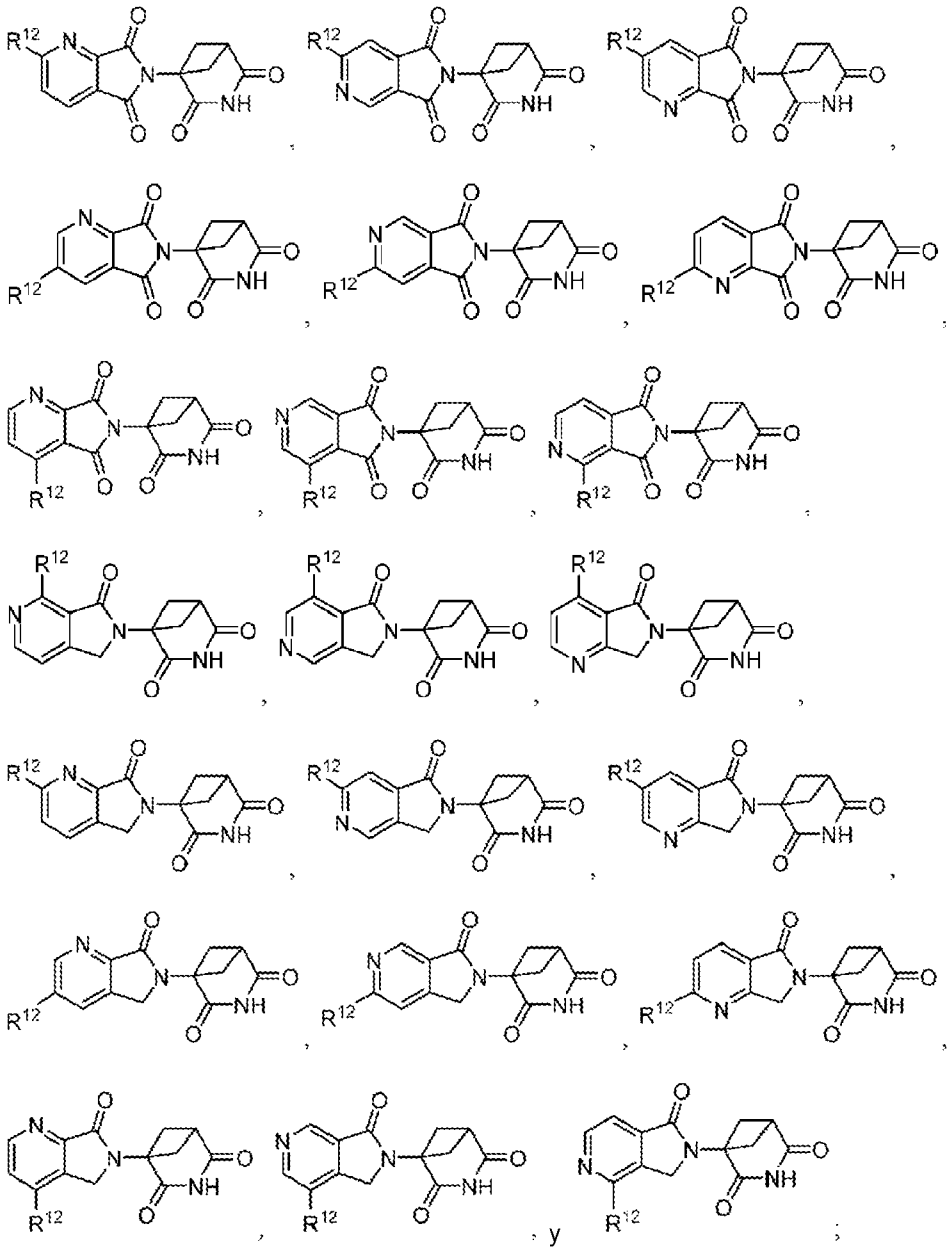
3. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

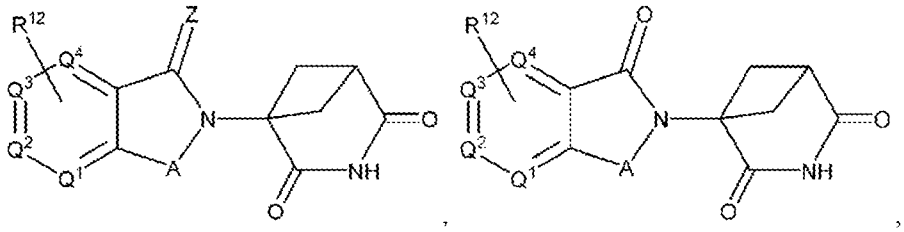
4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

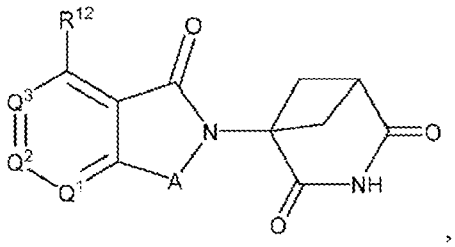
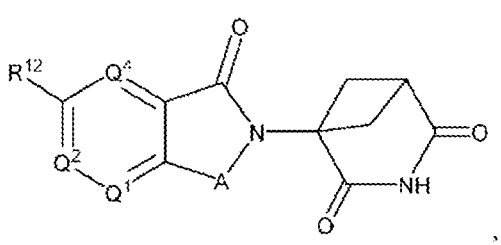
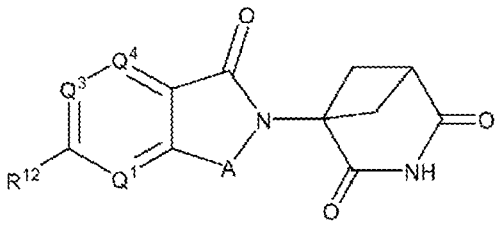
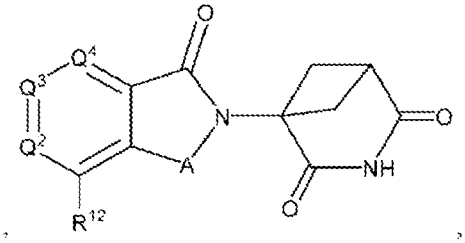
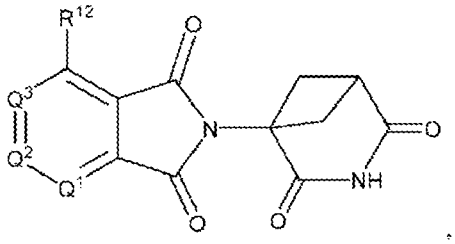
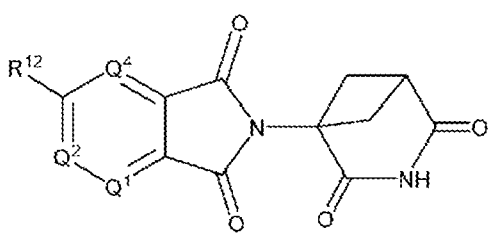
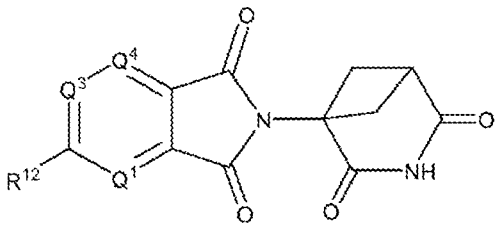
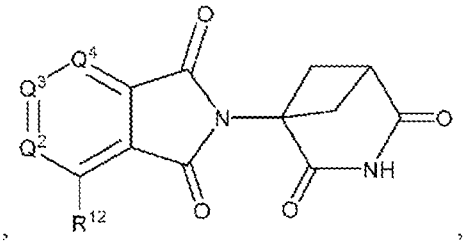
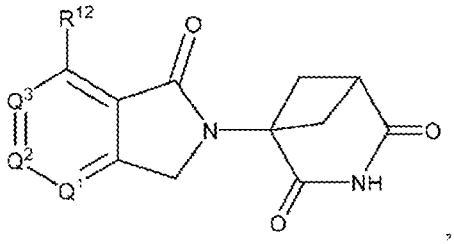
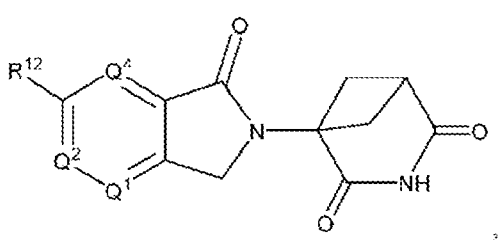
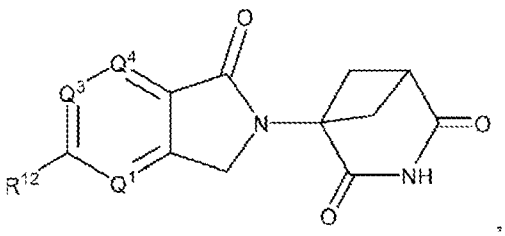
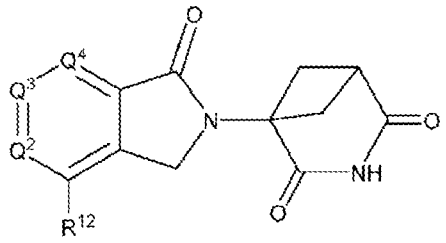




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

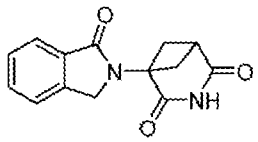
5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

;

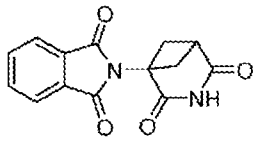
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionallmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en medicina.

10. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el uso es en el tratamiento de un trastorno mediado por la unión de la proteína cereblón *in vivo*.

11. El compuesto para uso de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de proliferación celular anormal, un tumor, cáncer, un trastorno inmune, un trastorno autoinmune, artritis, lupus, diabetes, enfermedad cardiovascular, una enfermedad infecciosa, o una afección inflamatoria.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de células renales, leucemia, melanoma; enfermedad mieloproliferativa; sarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcoma, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, glioma, astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, glioblastoma, neuroblastoma, ganglioneuroma, ganglioglioma, meduloblastoma, tumor de células pineales, meningioma, sarcoma meníngeo, neurofibroma, y schwannoma; cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms o teratocarcinoma.

13. El compuesto para uso de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma no de Hodgkin,

14. El compuesto para uso de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, intestino, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, pancreático, próstata, o estómago.

FIG. 1A

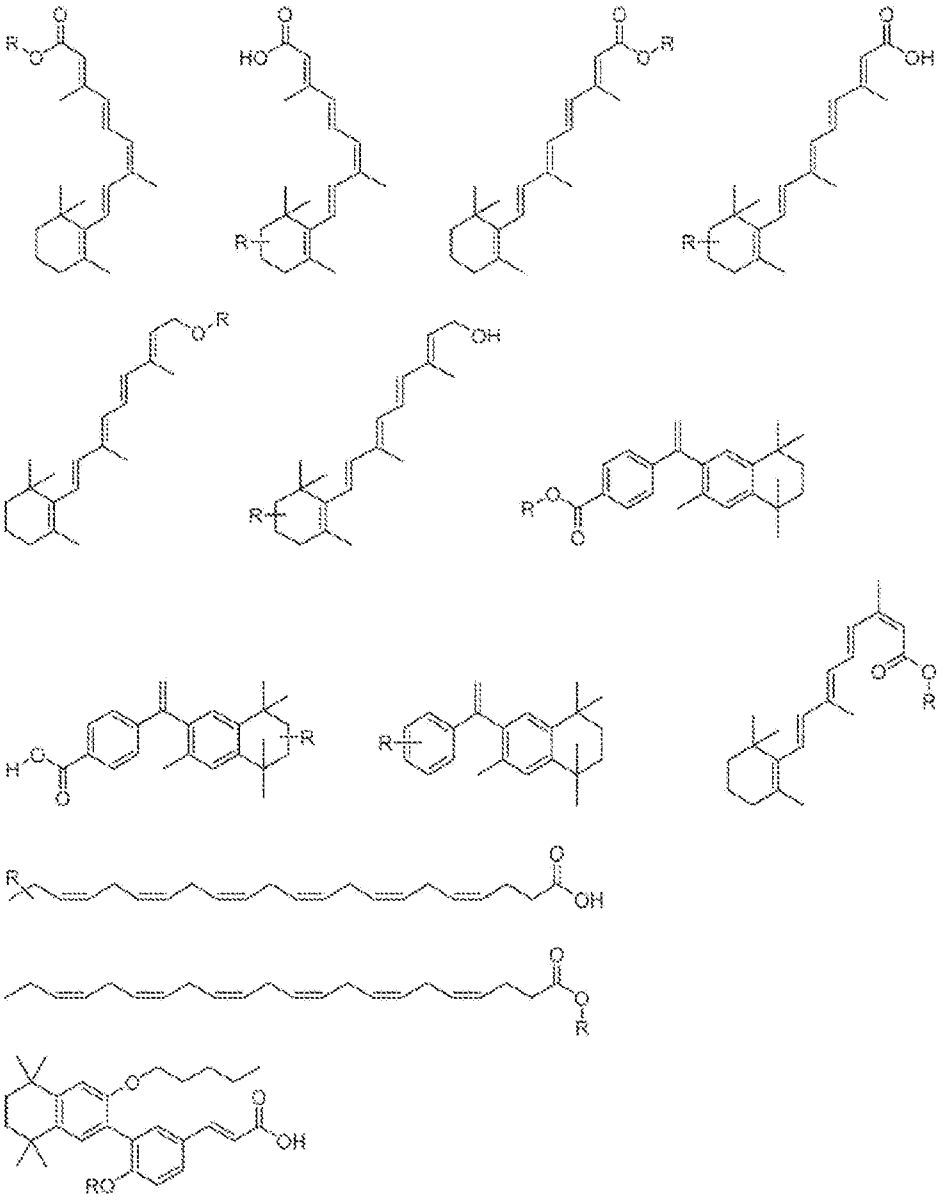


FIG. 1B

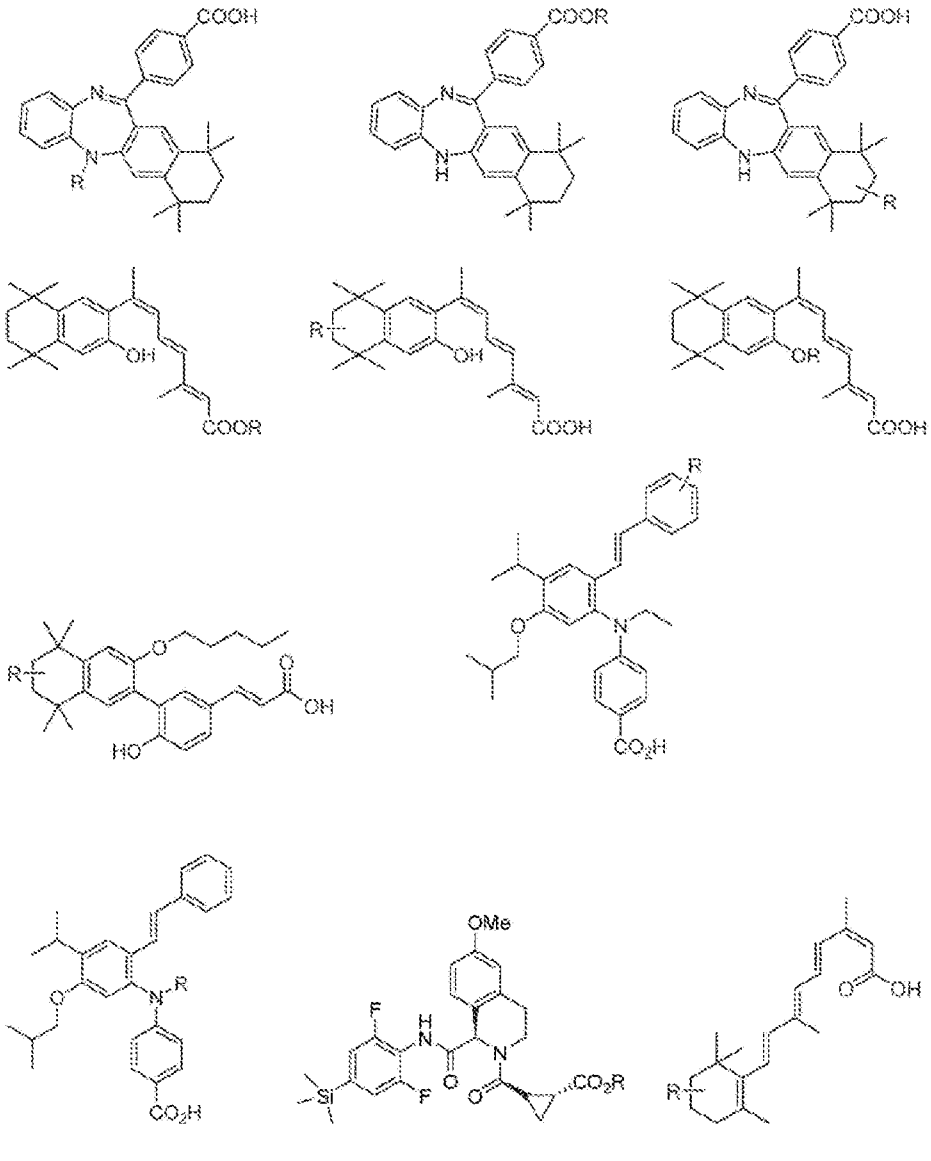

COOH
COOR
COOH
R
N
H
OH
COOR
COOH
OR
COOH
O
OH
HO
CO2H
OMe
F
Si
F
CO2R
OH

FIG. 1C

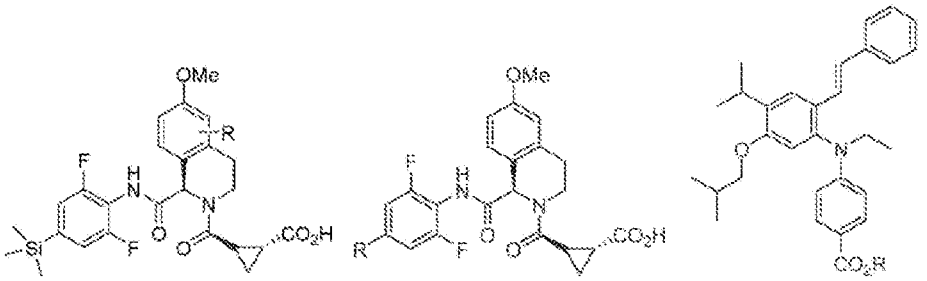


FIG. 1D

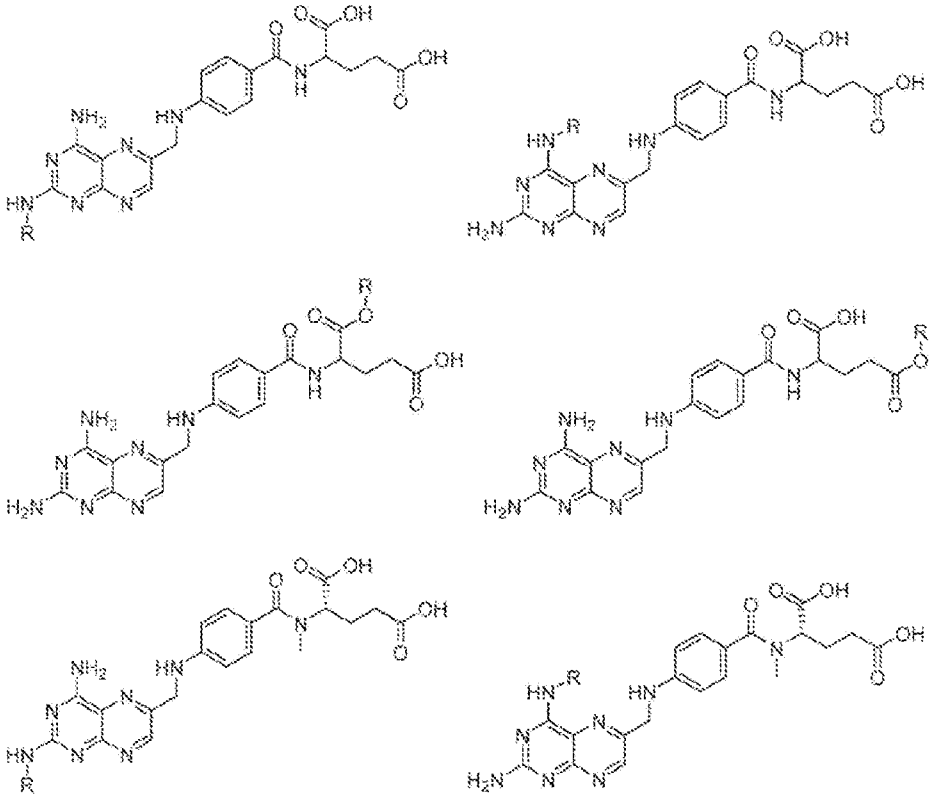


FIG. 1E

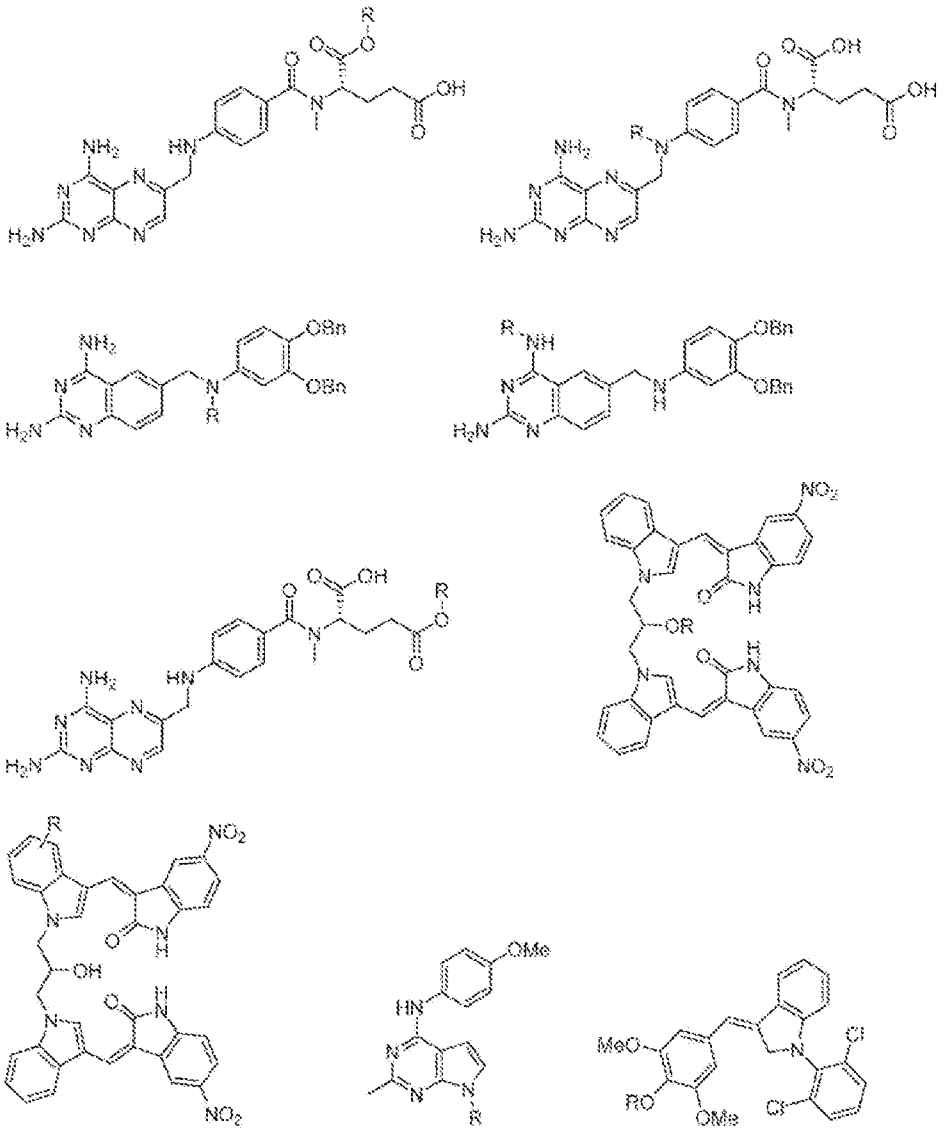


FIG. 1F

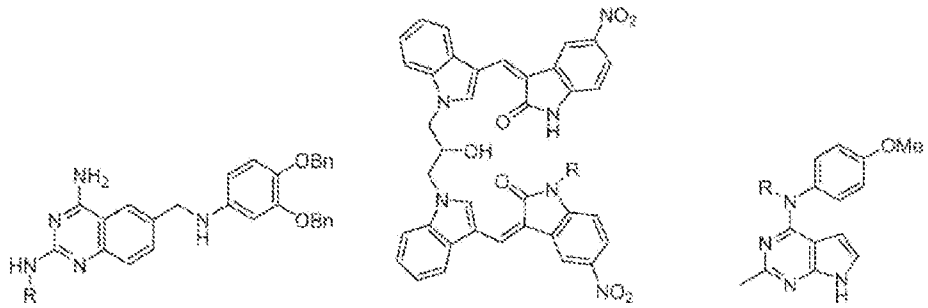


FIG. 1G

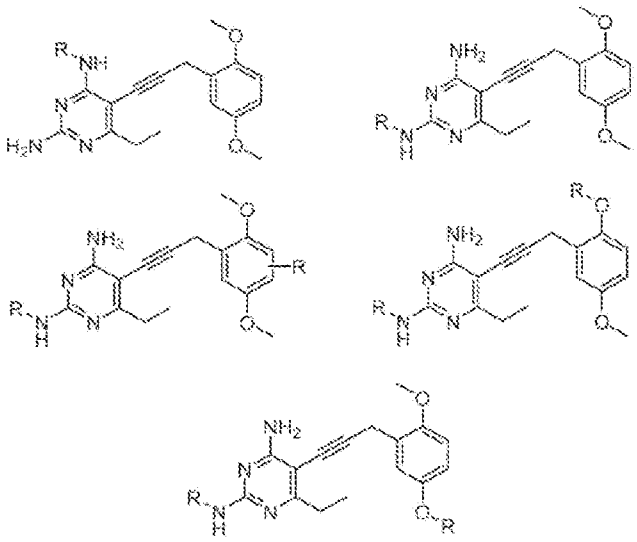


FIG. 1H

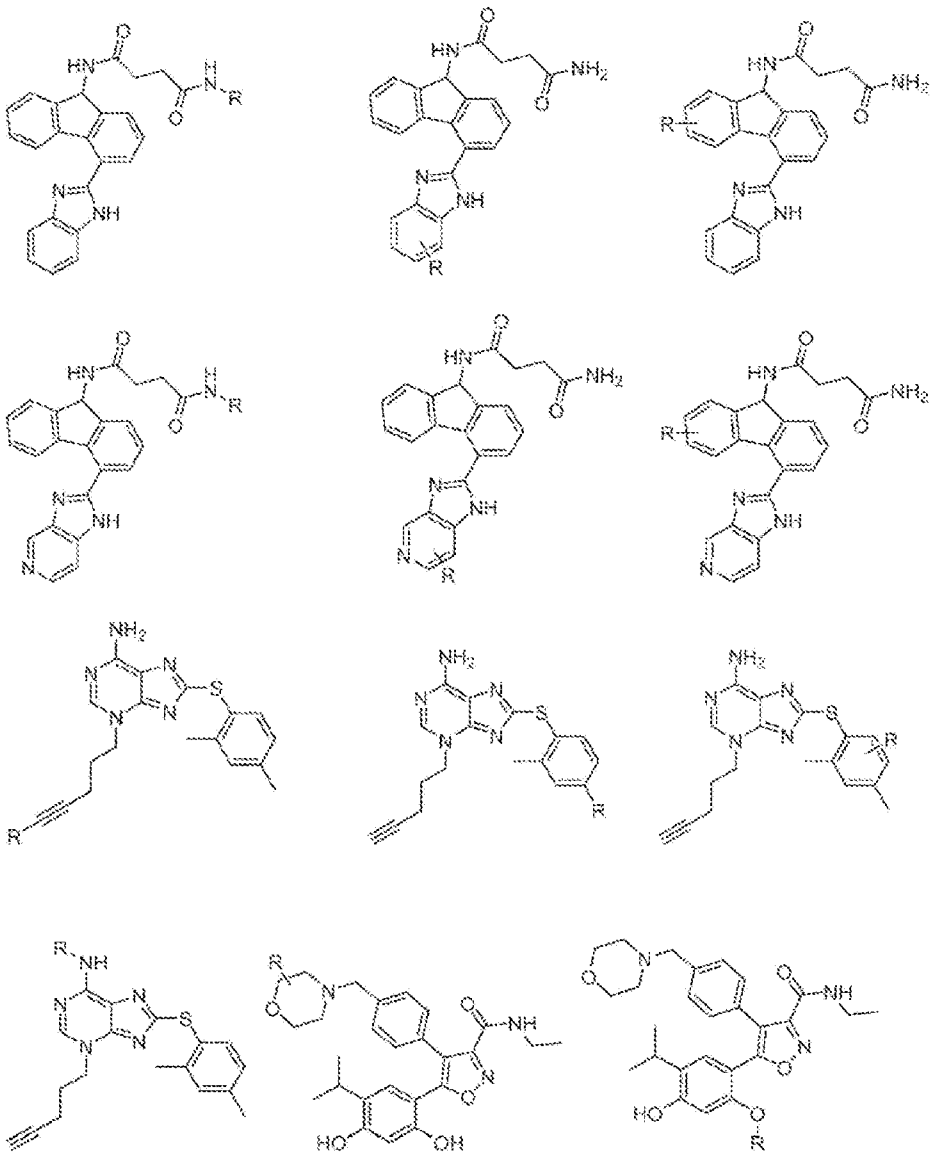


FIG. 11

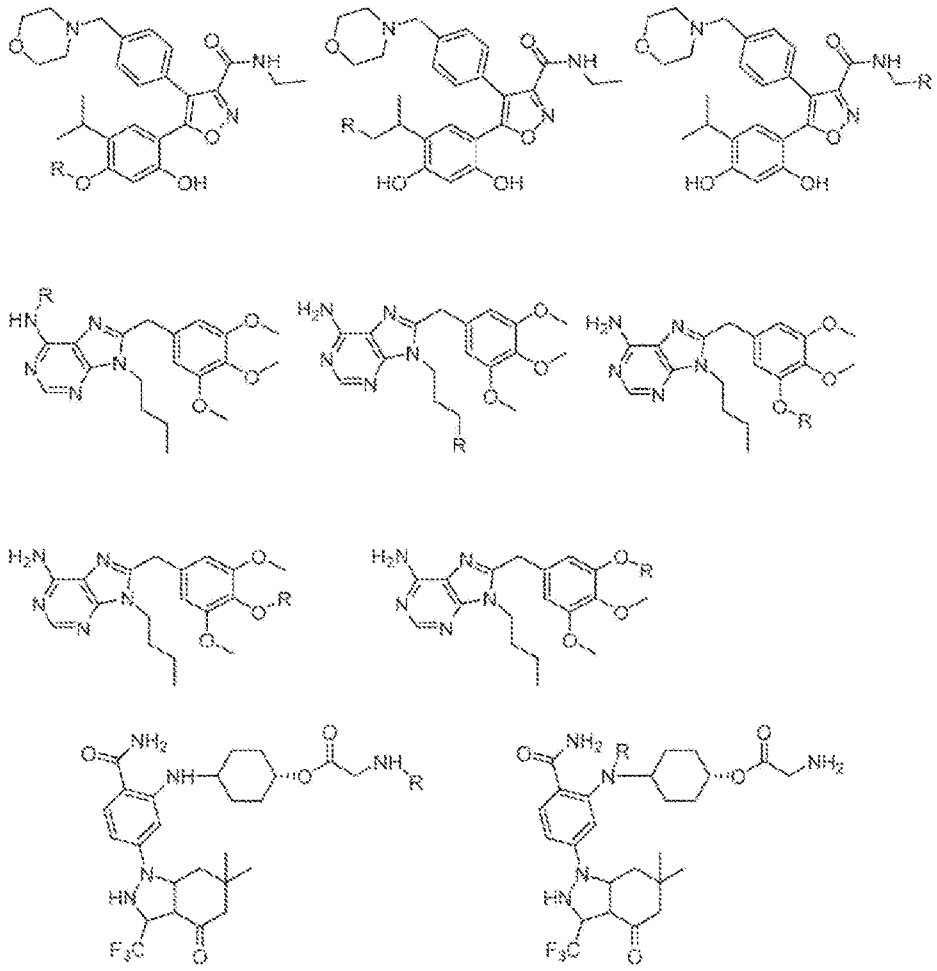


FIG. 1J

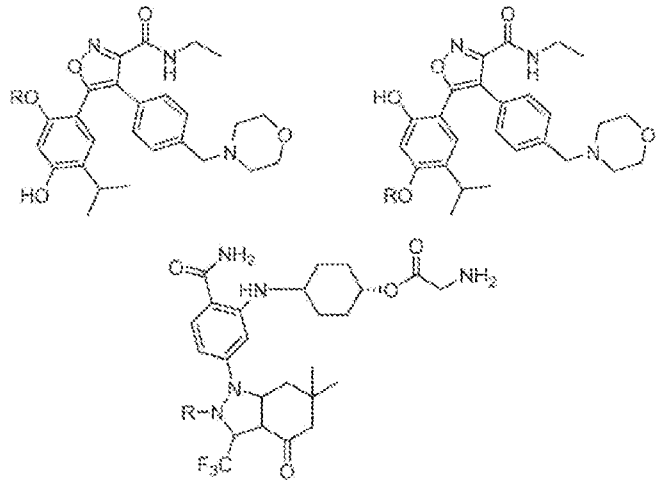


FIG. 1K

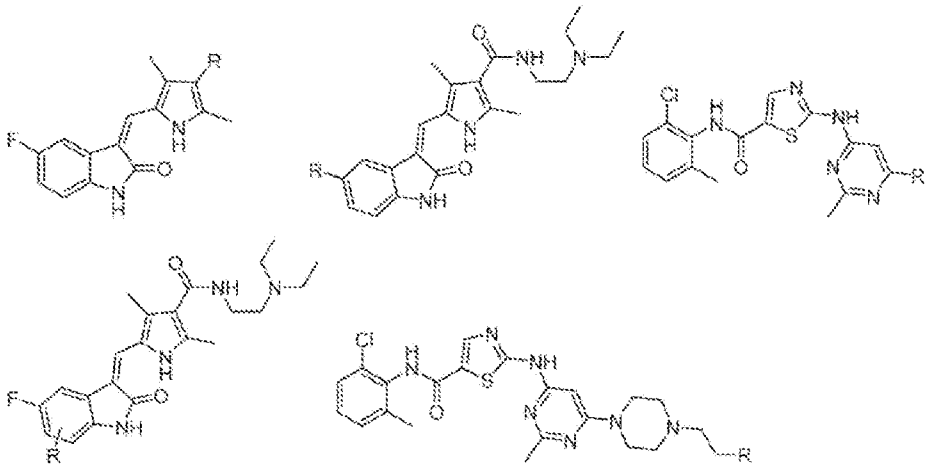


FIG. 1L

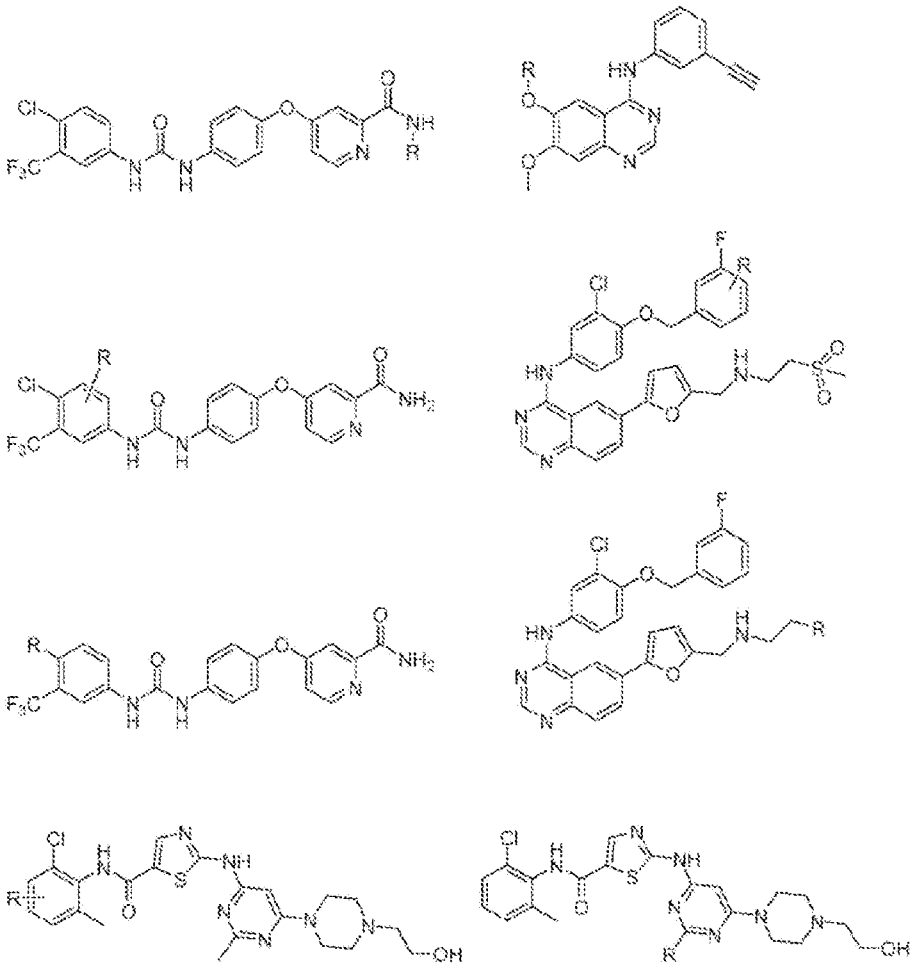


FIG 1M

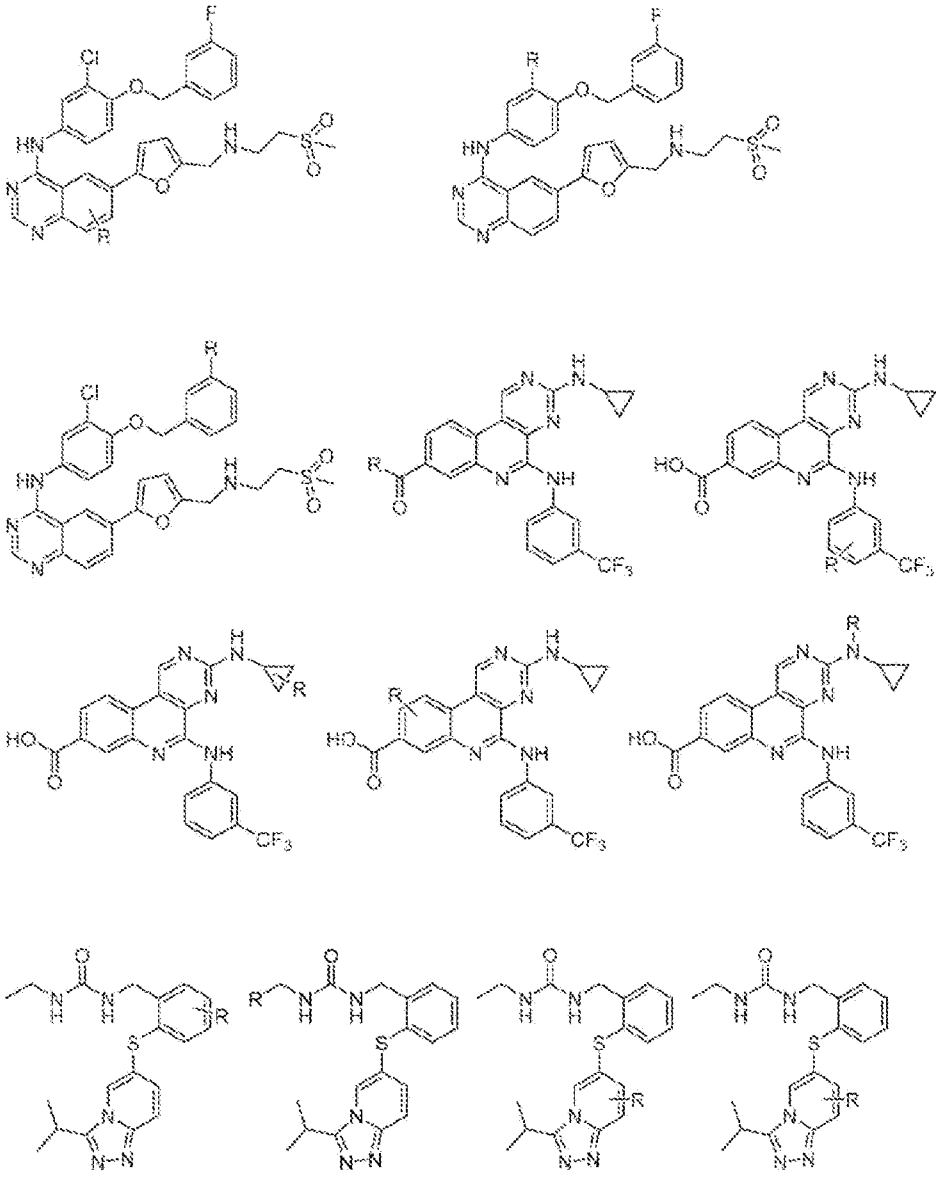


FIG. 1N

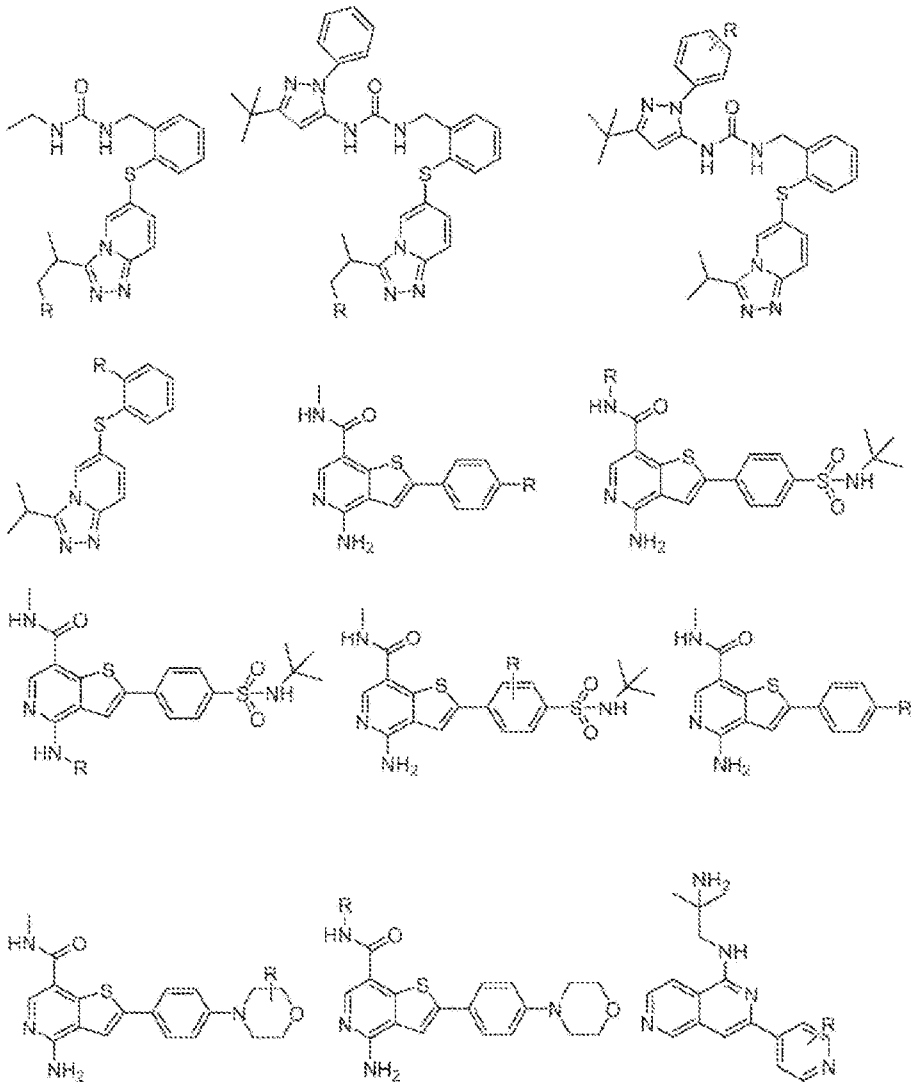


FIG. 1O

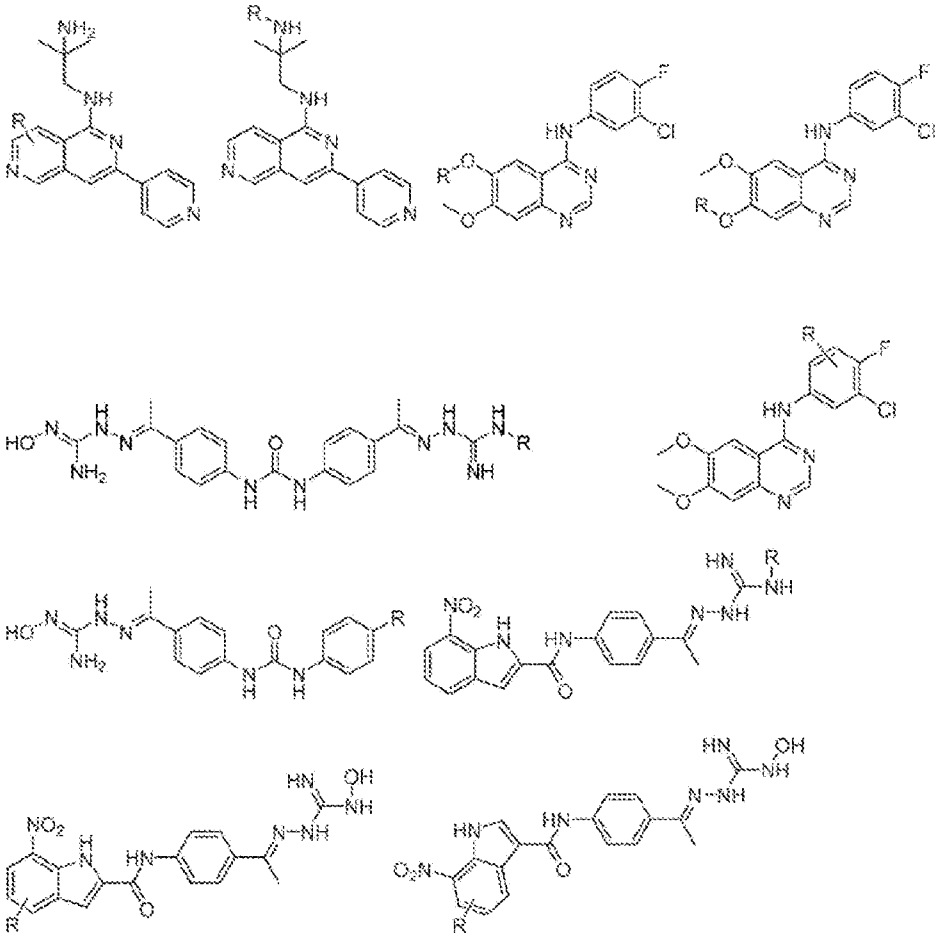


FIG. 1P

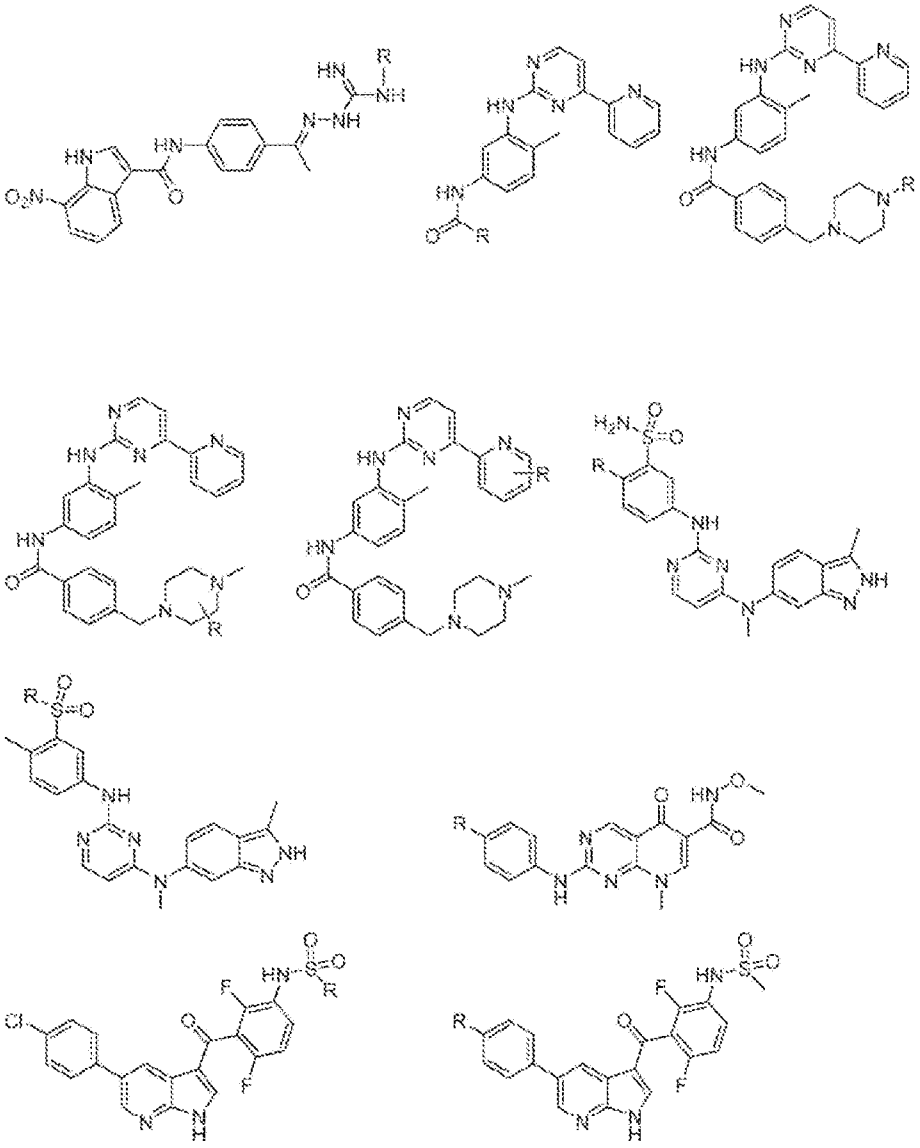


FIG. 1Q

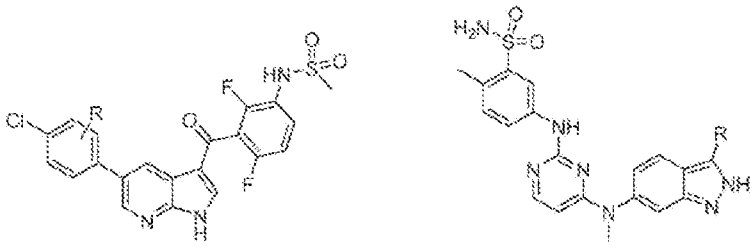


FIG. 1R

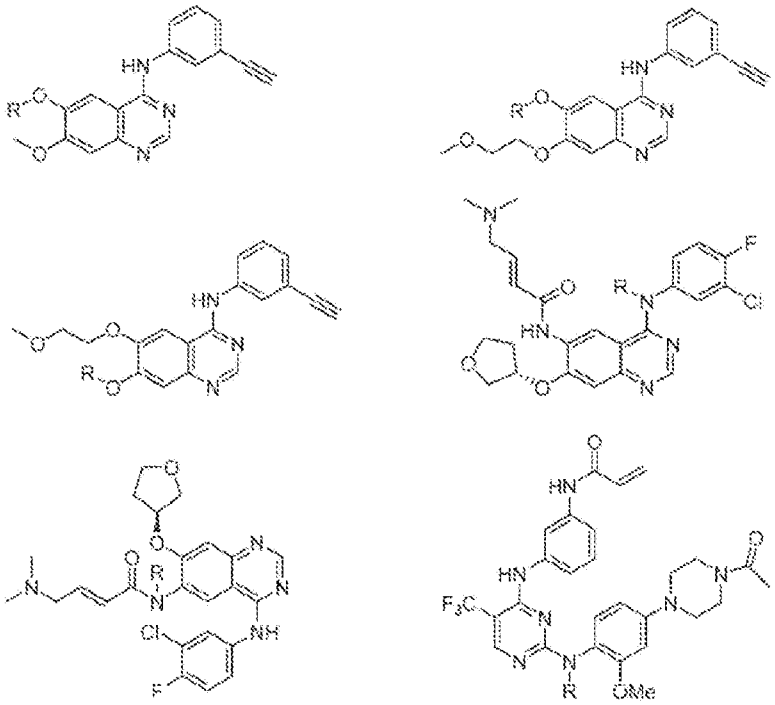


FIG. 1S

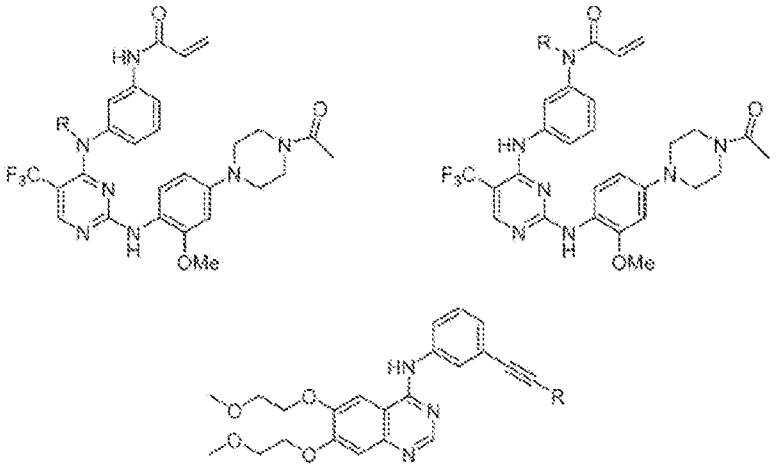


FIG. 1T

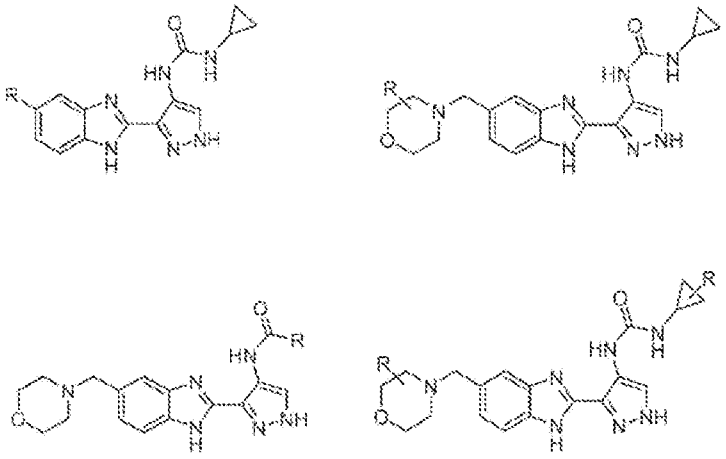


FIG. 1U

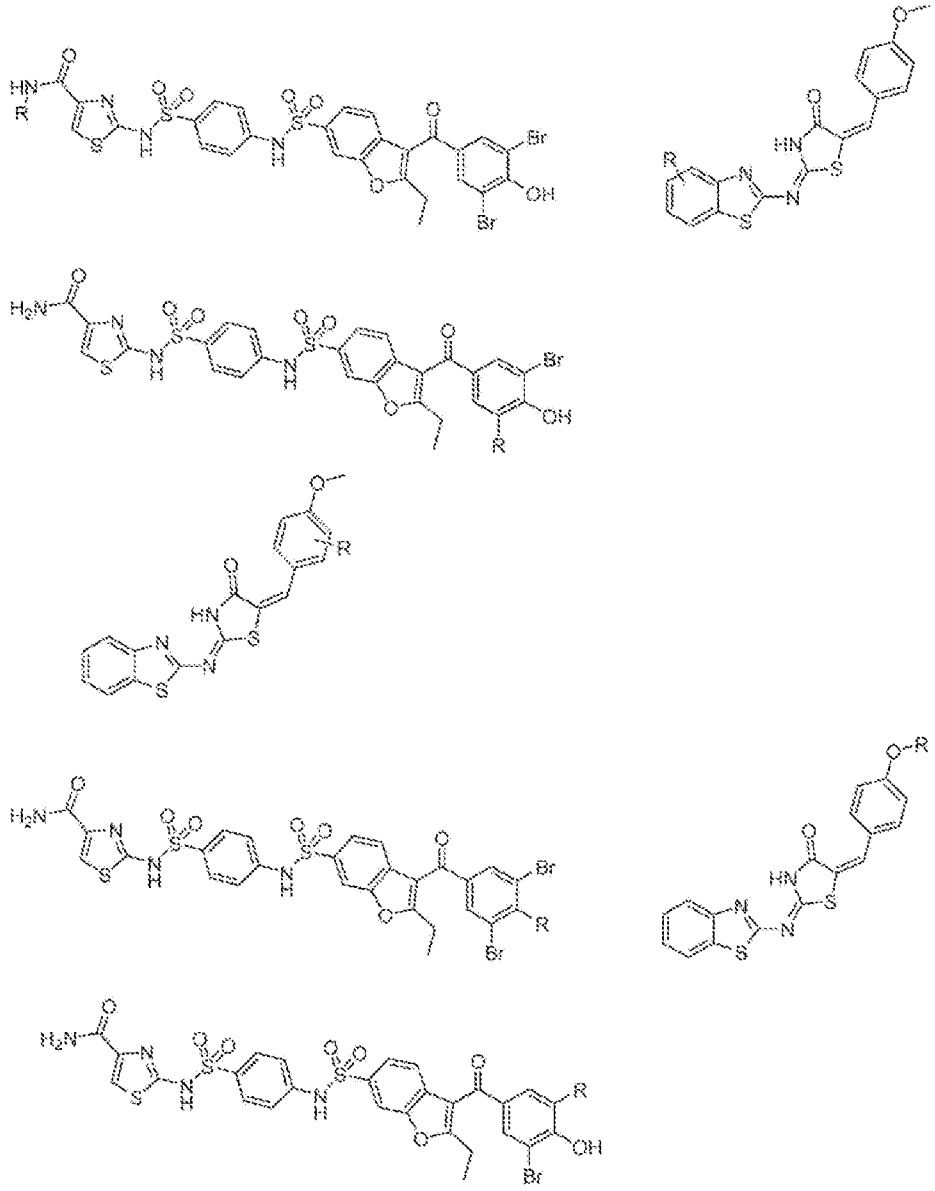


FIG. 1V

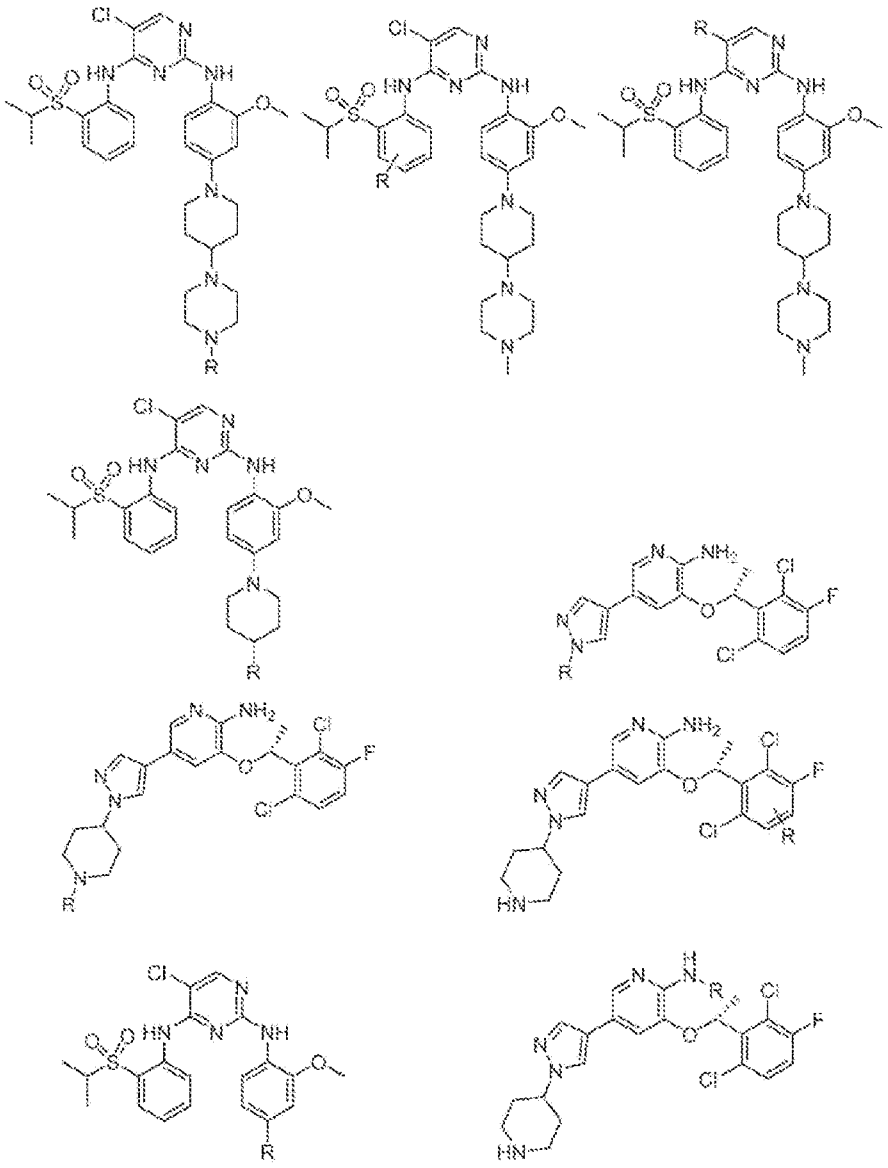


FIG. 1W

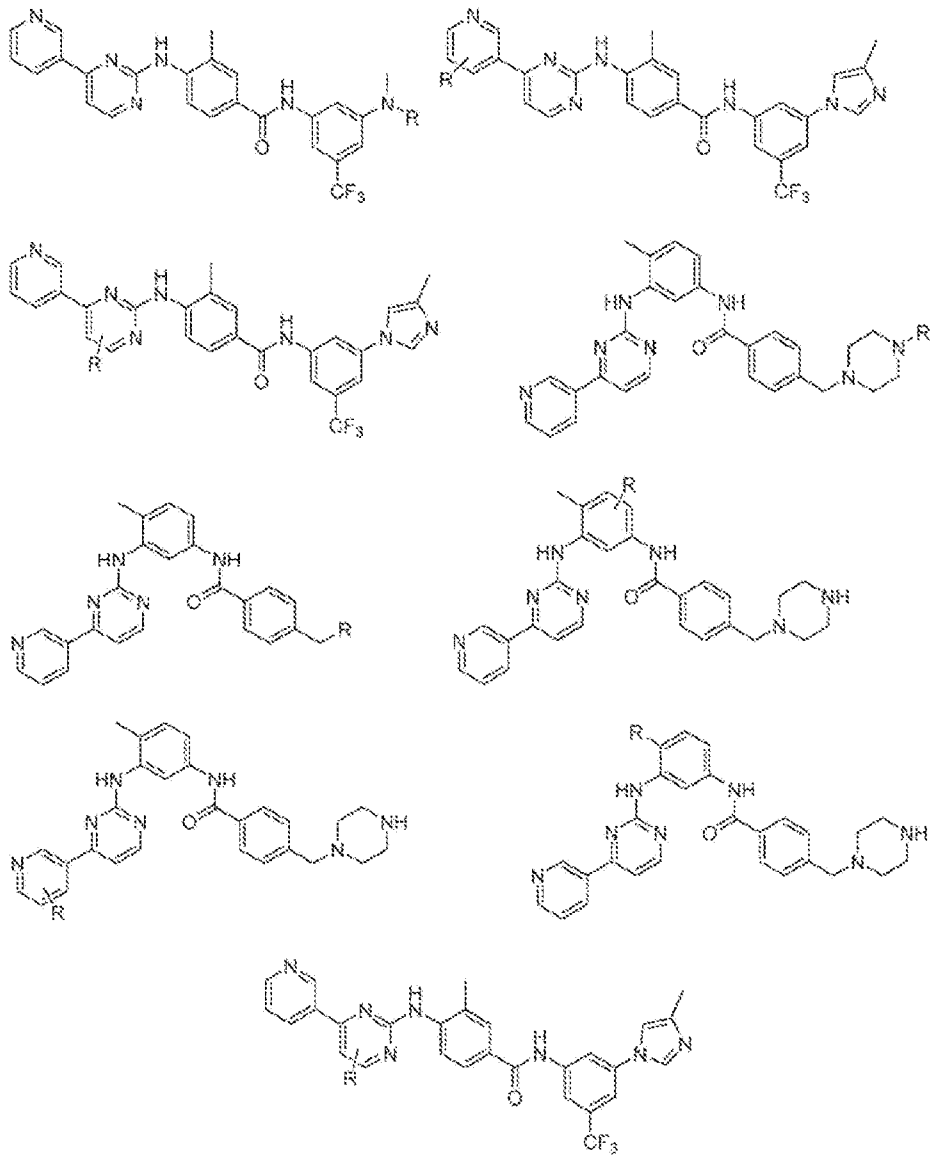


FIG. 1X

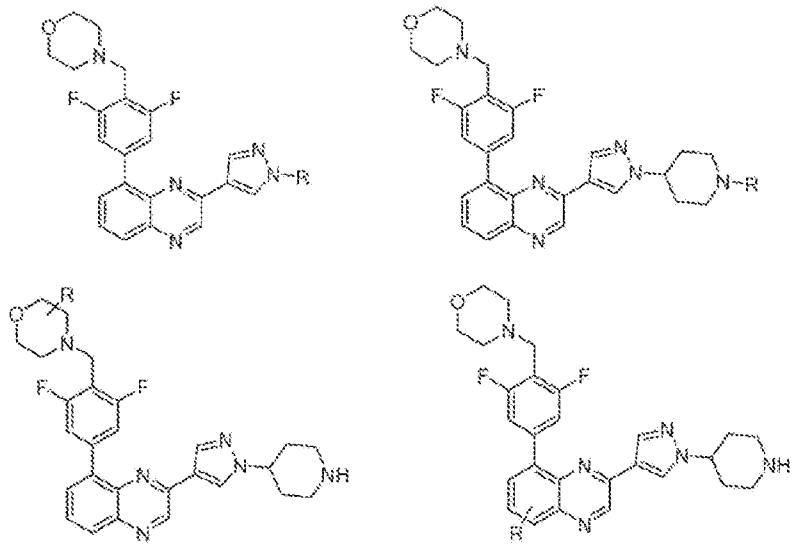


FIG. 1Y

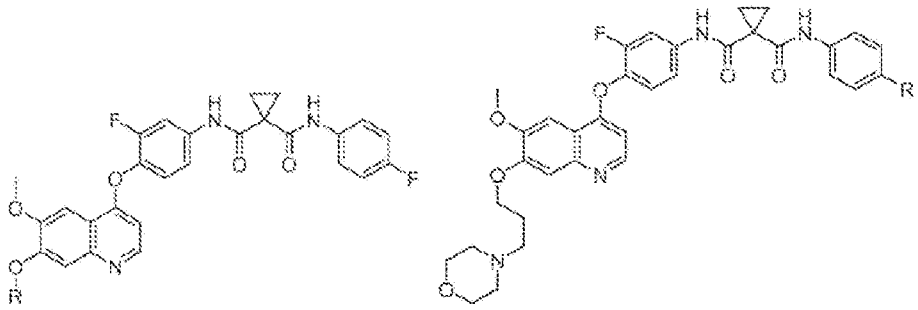


FIG. 1Z

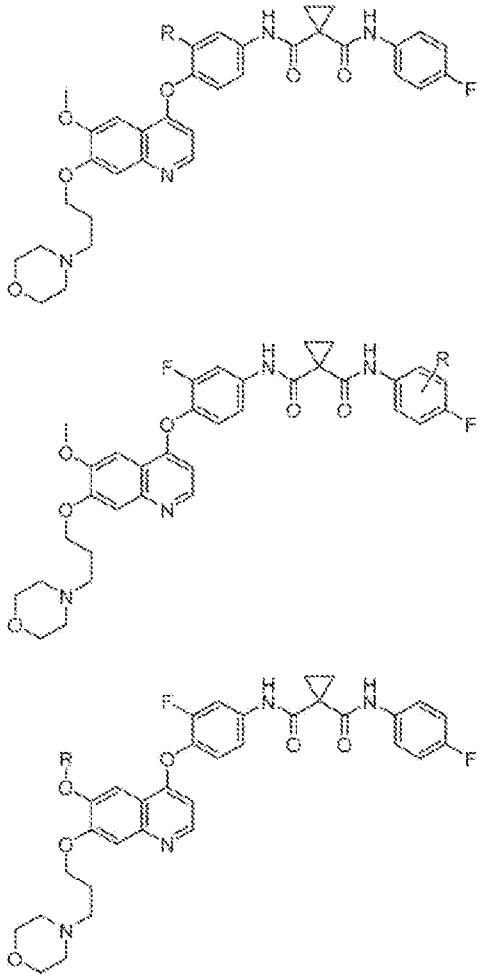


FIG. 1AA

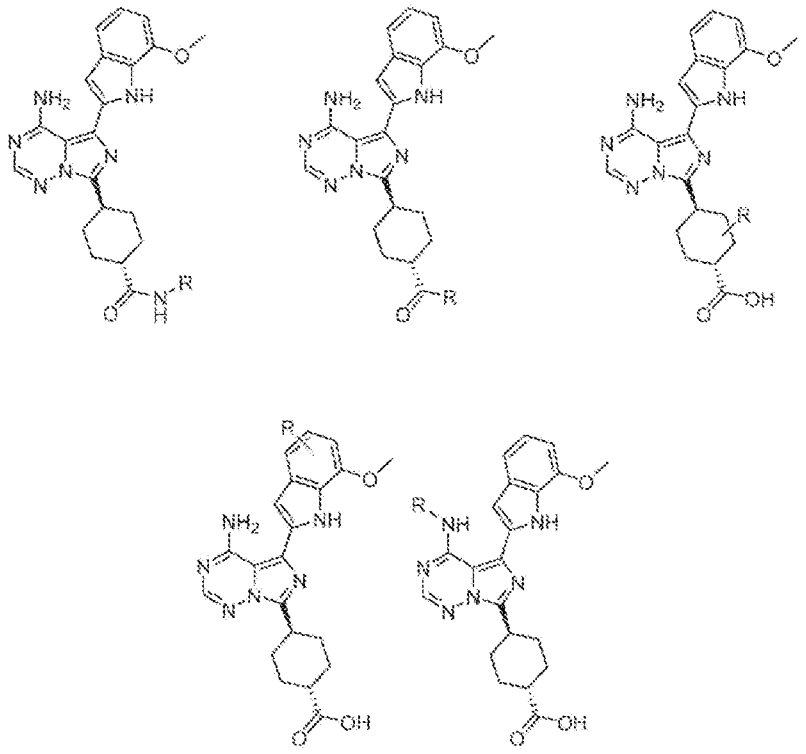


FIG. 1BB

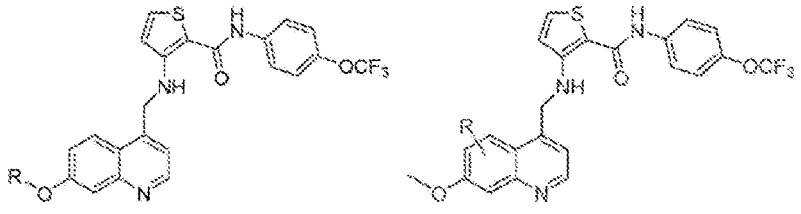


FIG. ICC

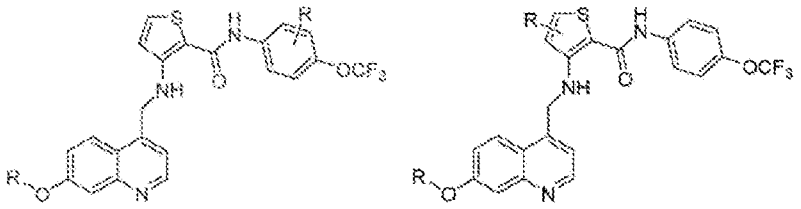


FIG. IDD

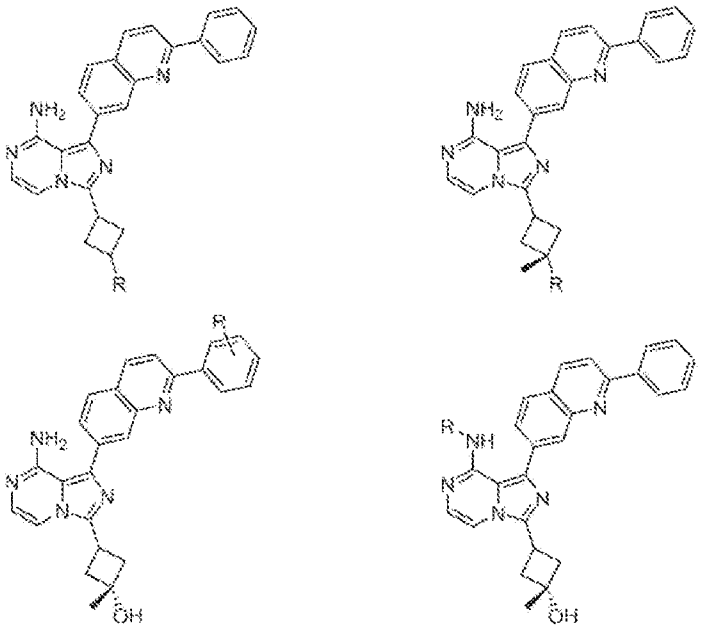


FIG. 1EE

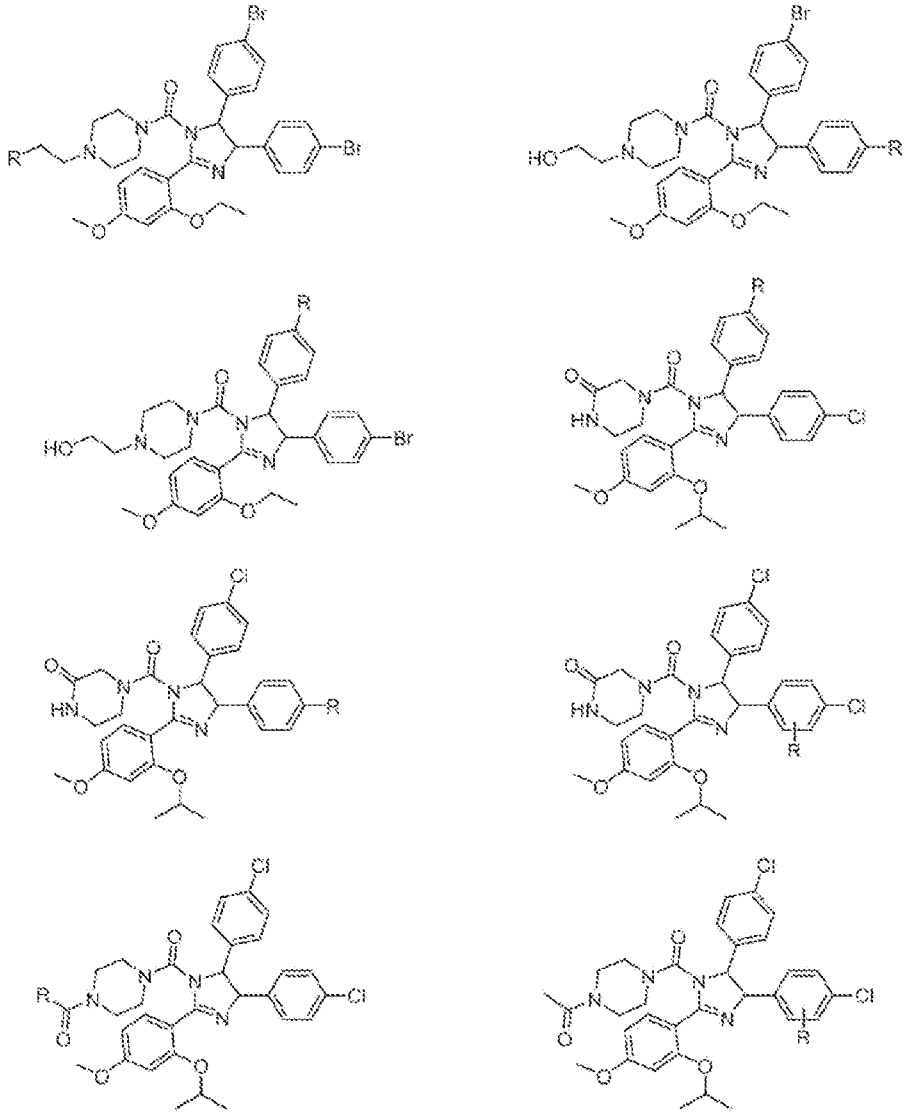


FIG. 1FF

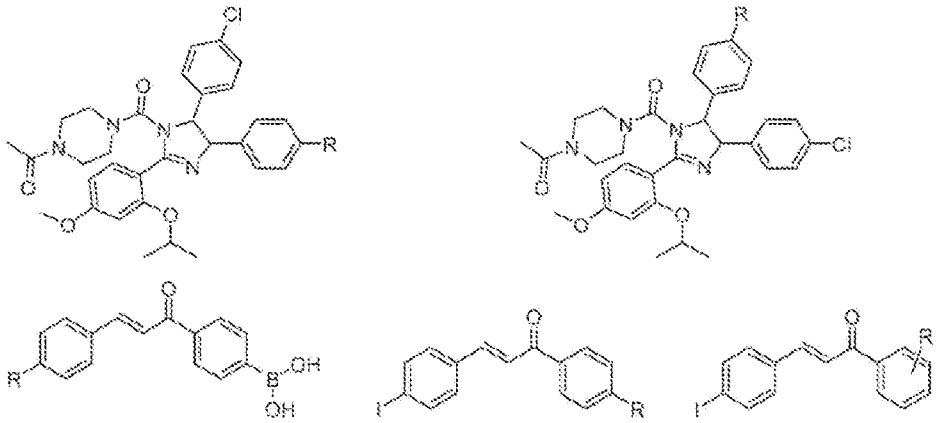


FIG. 1GG

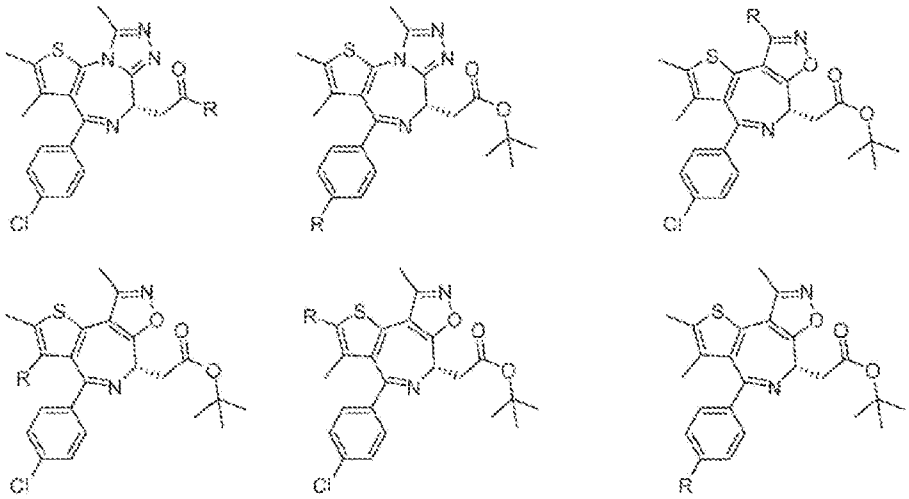


FIG. 1HH

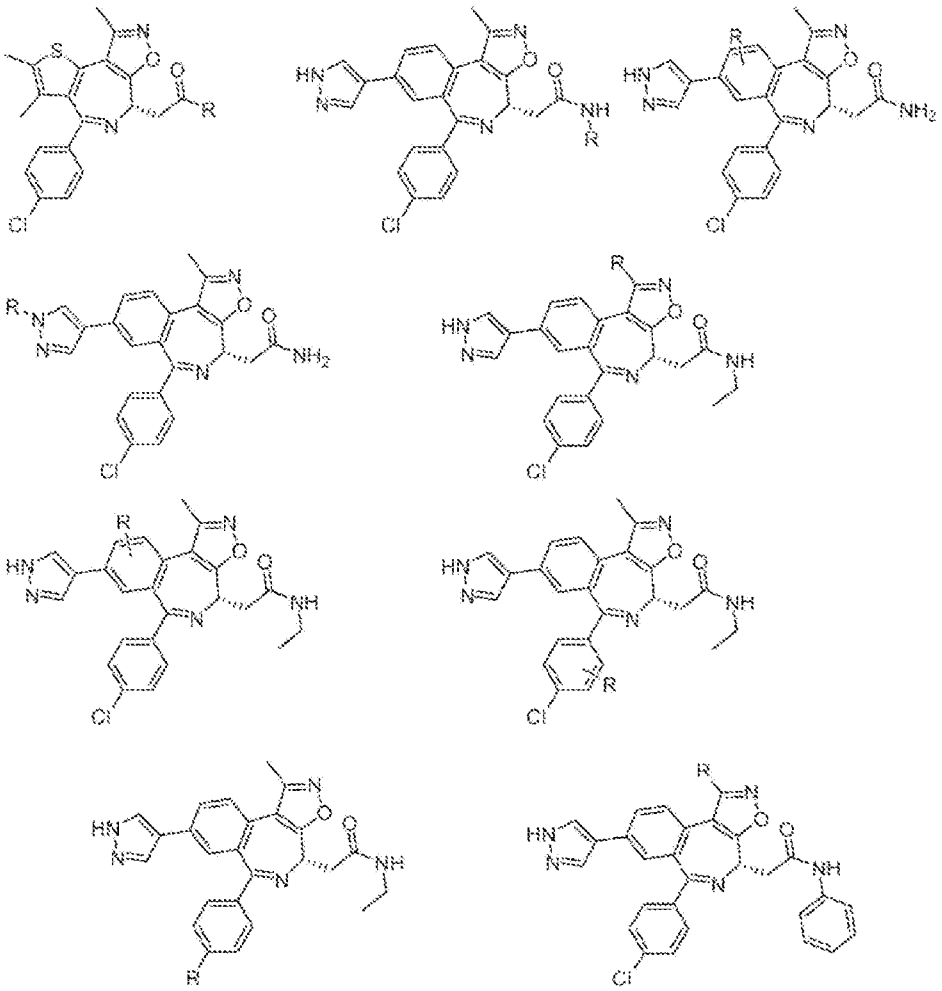


FIG. 1II

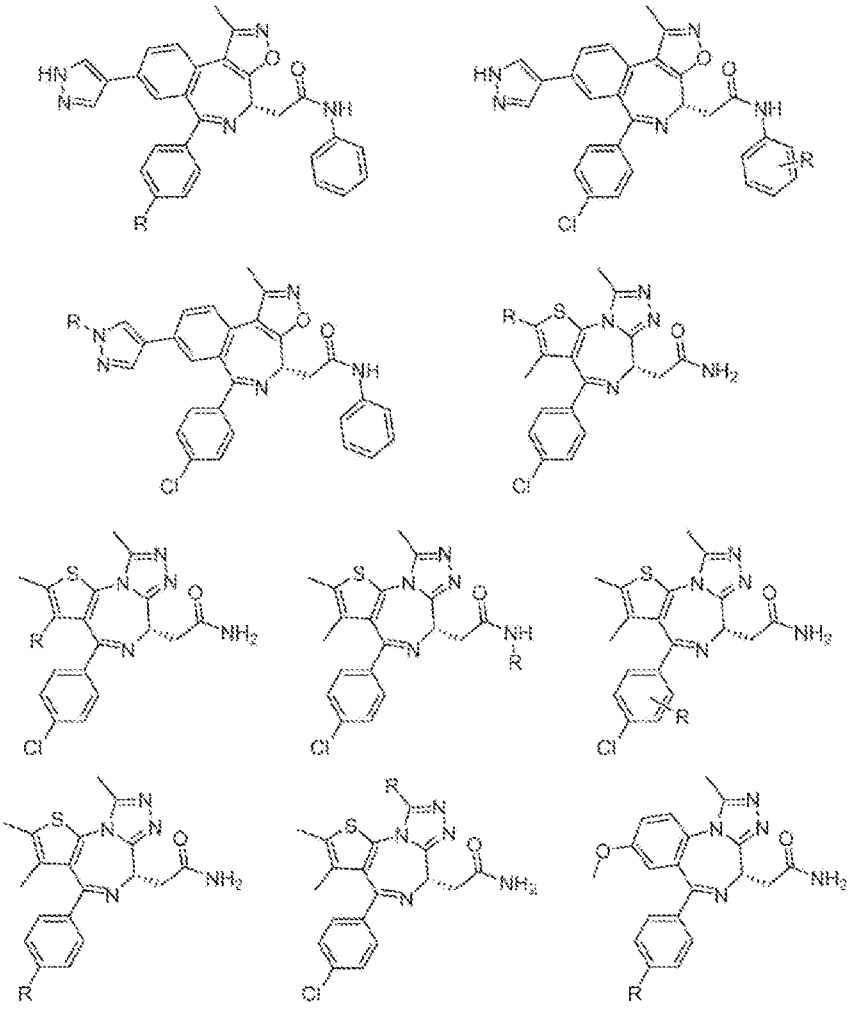


FIG. 1JJ

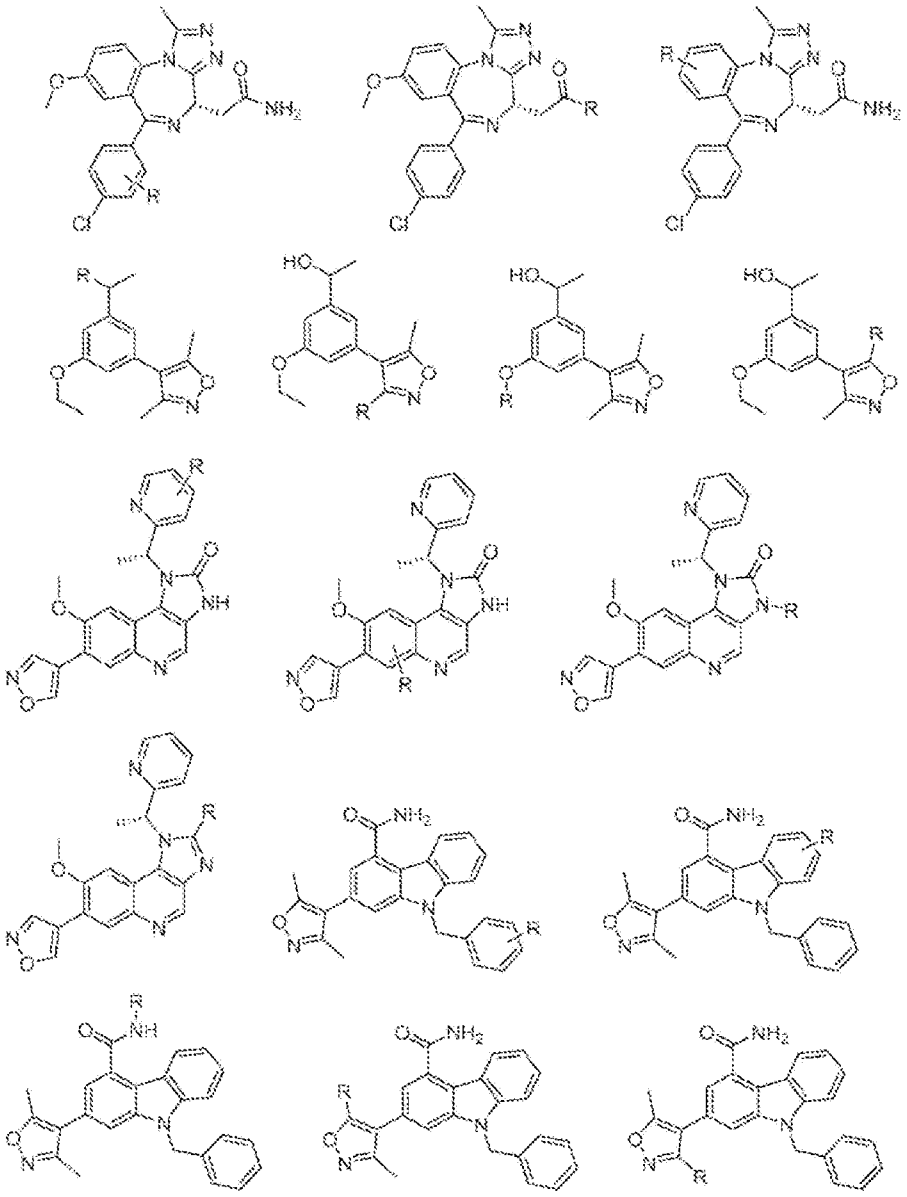


FIG. 1KK

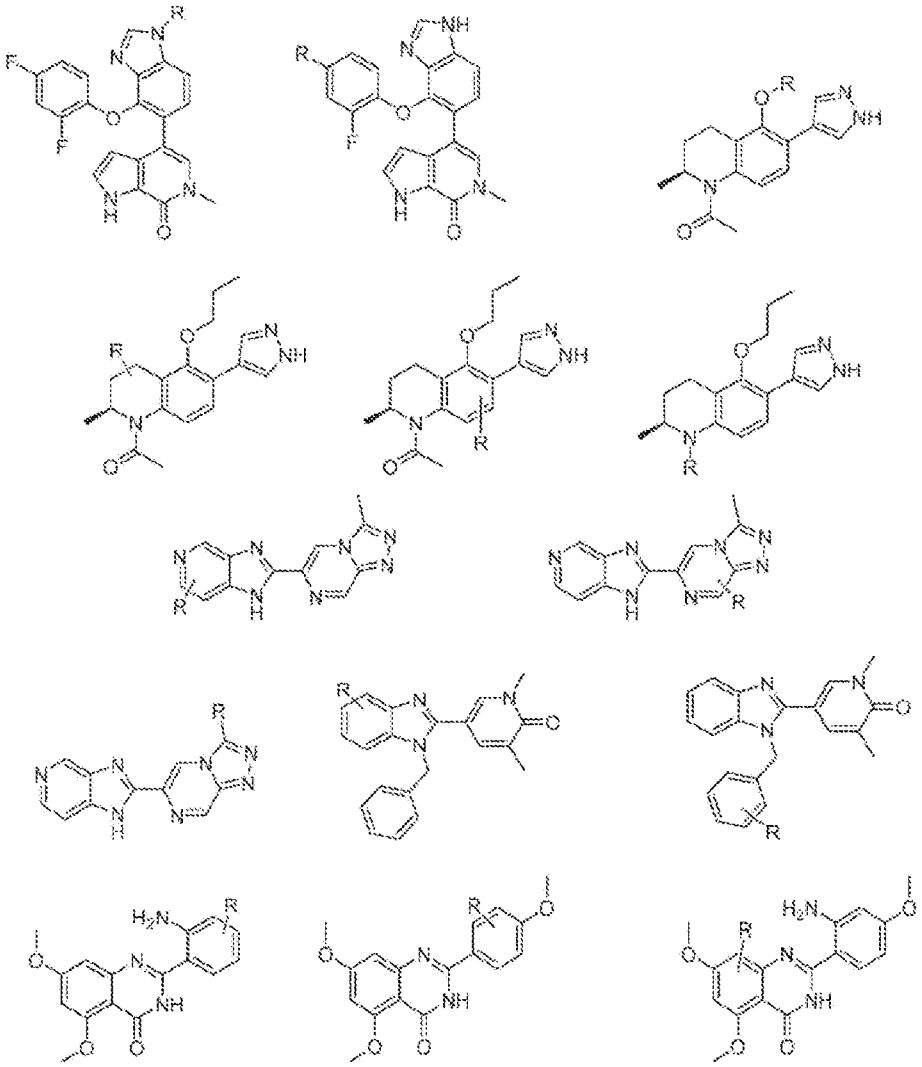


FIG. 1LL

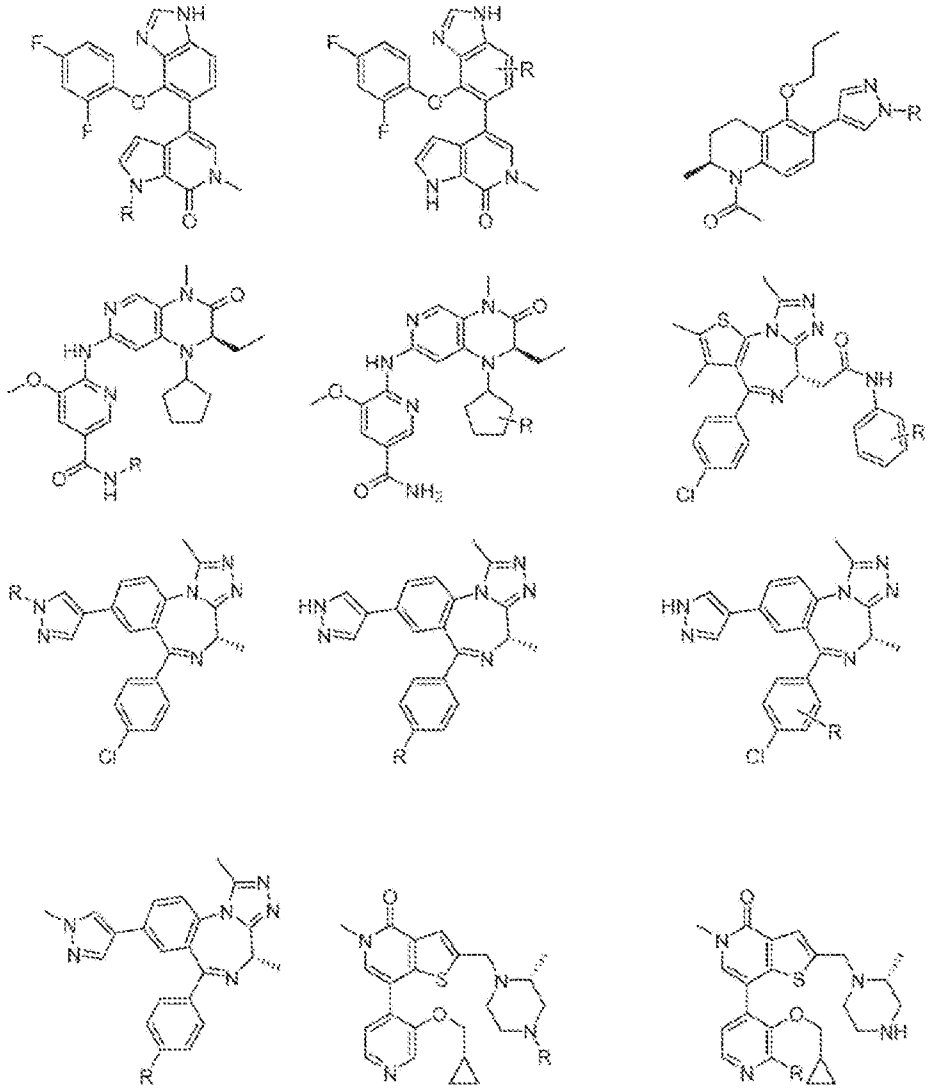


FIG. 1MM

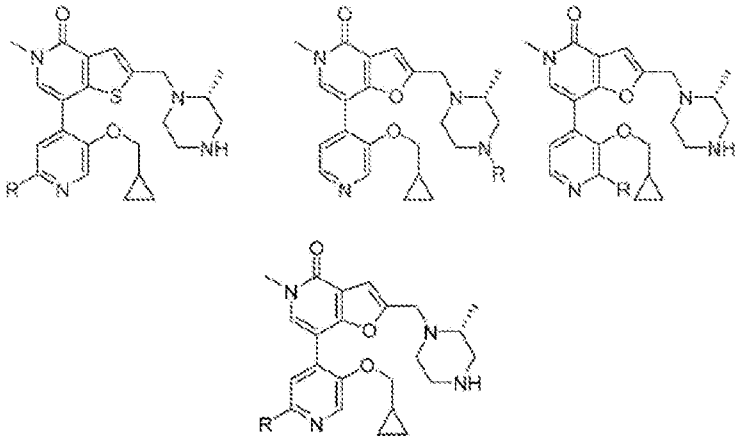


FIG. 1NN

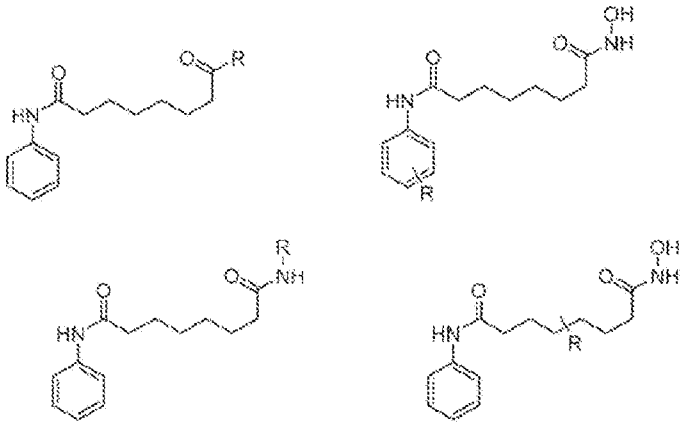


FIG. 100

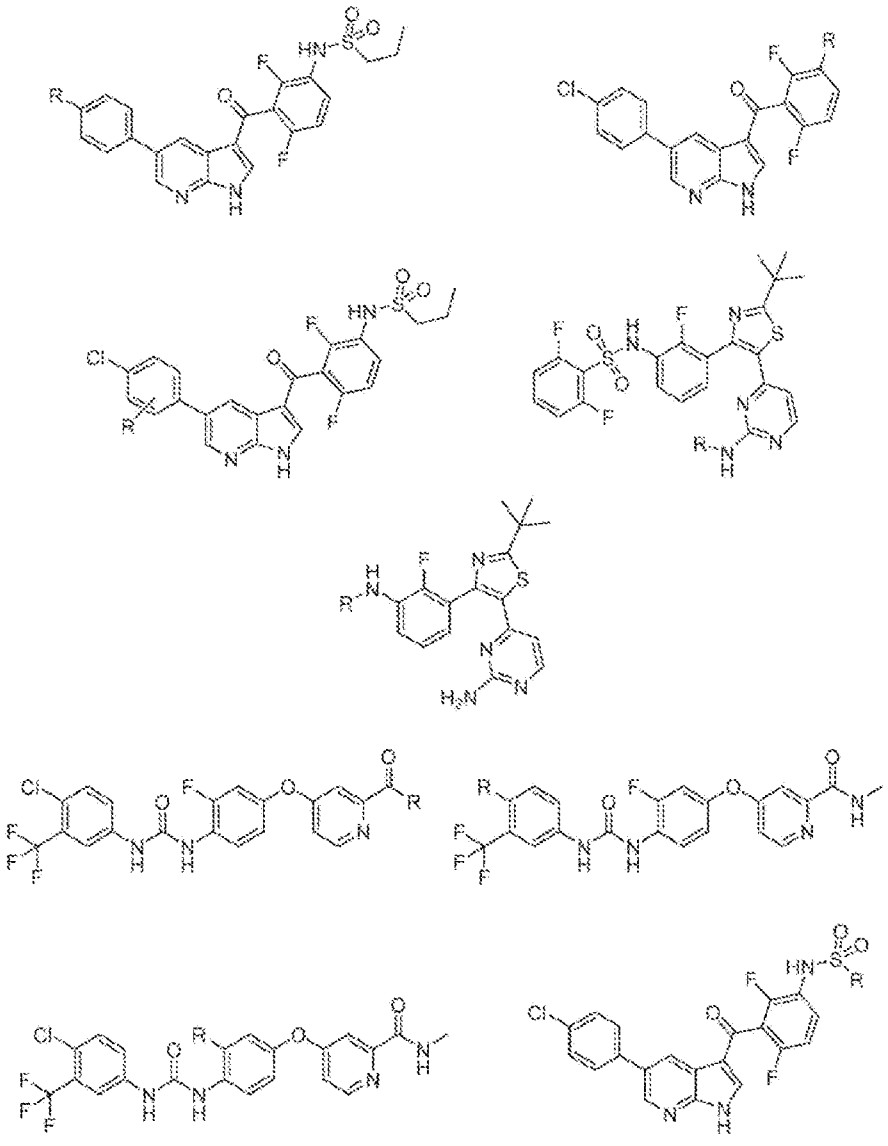


FIG. 1PP

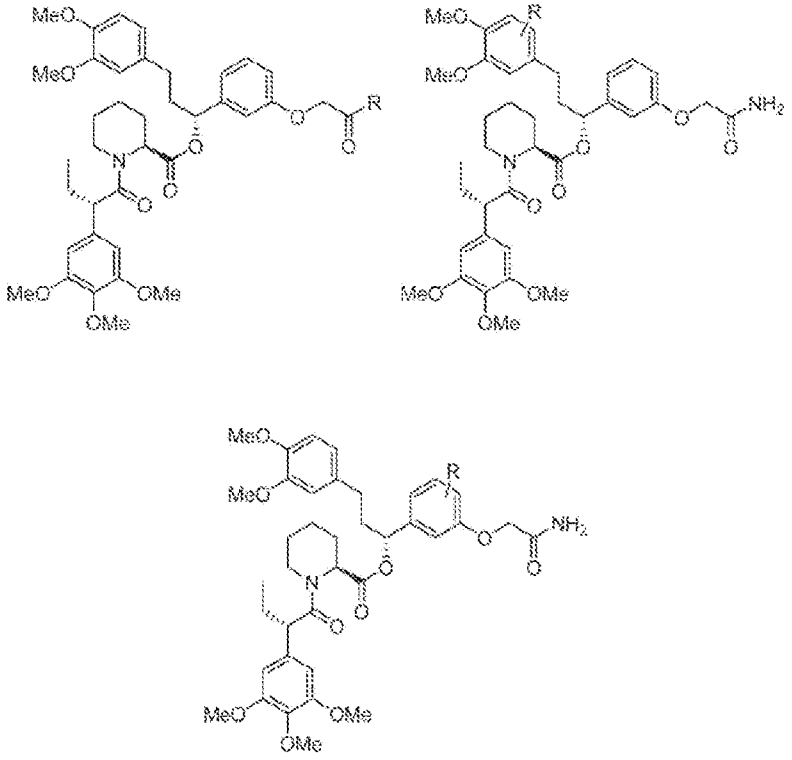


FIG. 1QQ

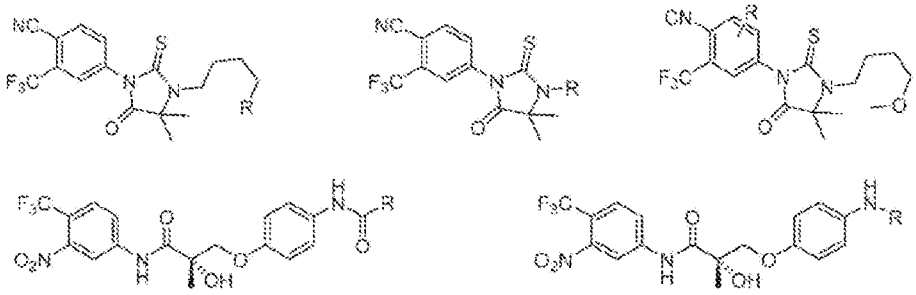


FIG. 1RR

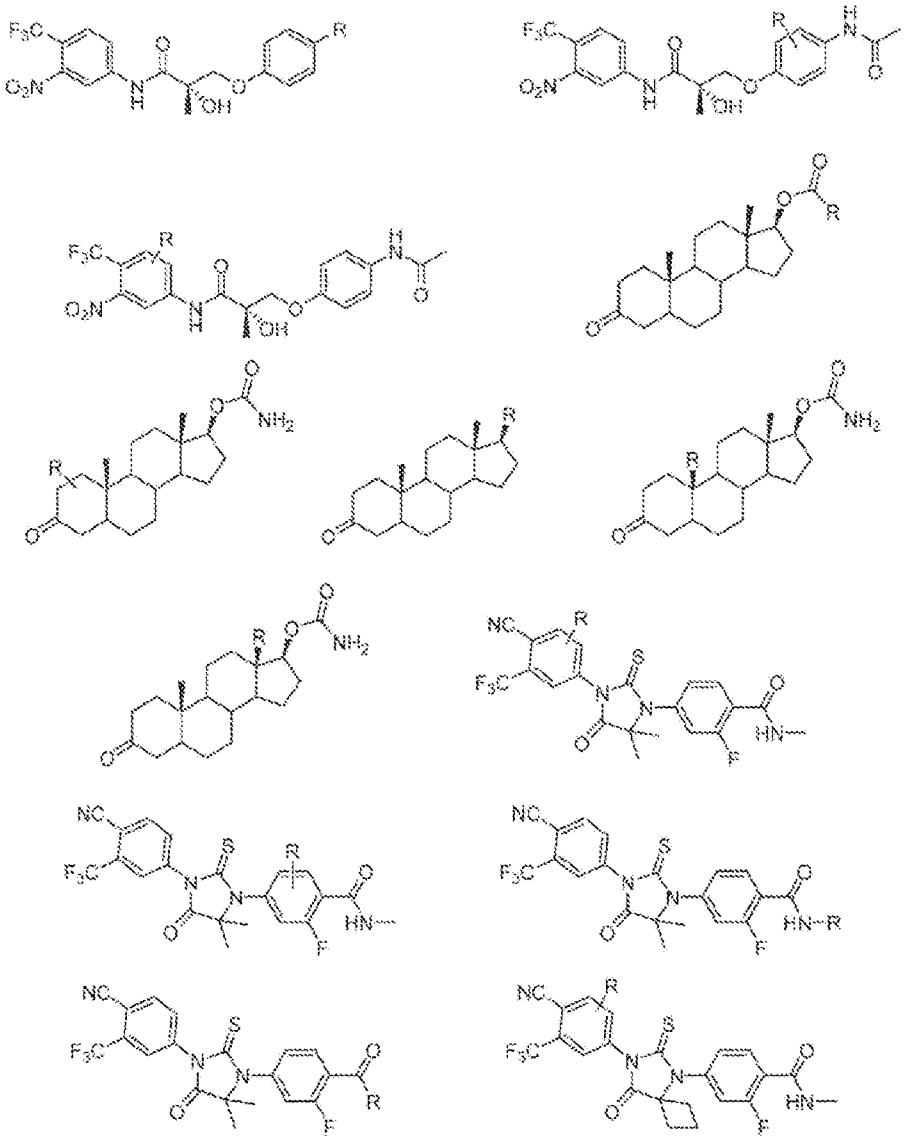


FIG. 1SS

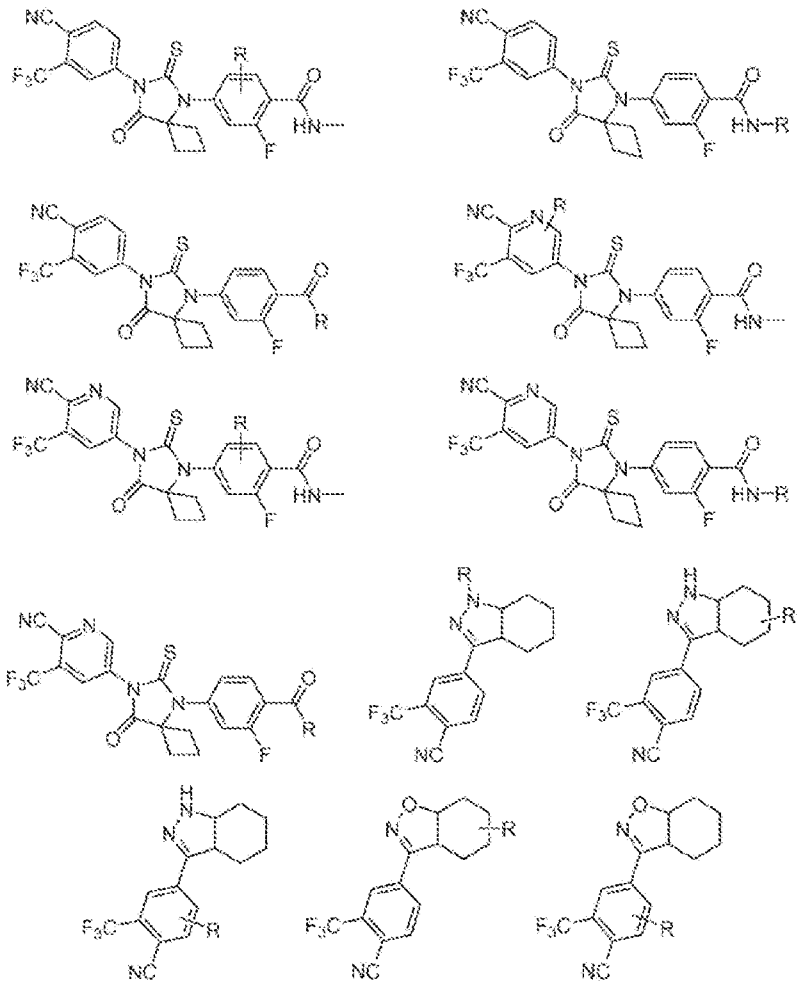
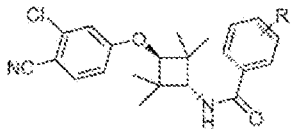


FIG. 1TT



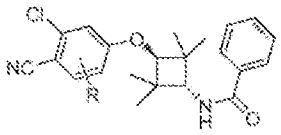
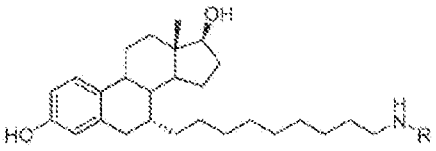
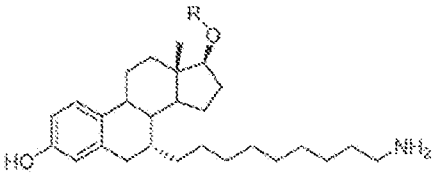
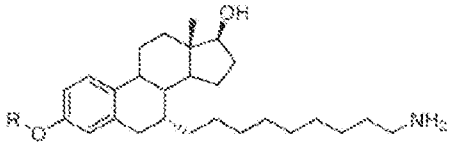


FIG. 1UU







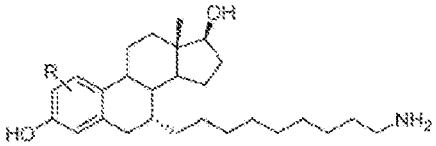
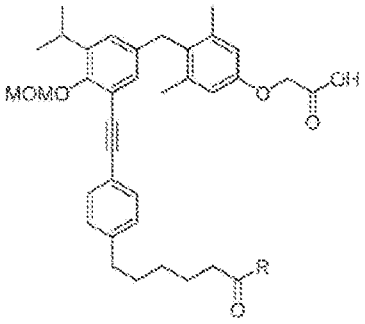


FIG. 1VV



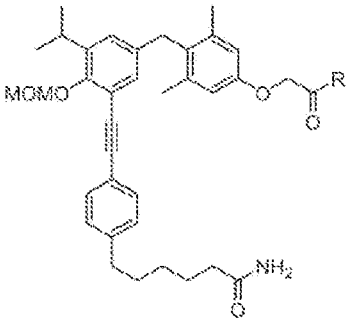


FIG. 1WW

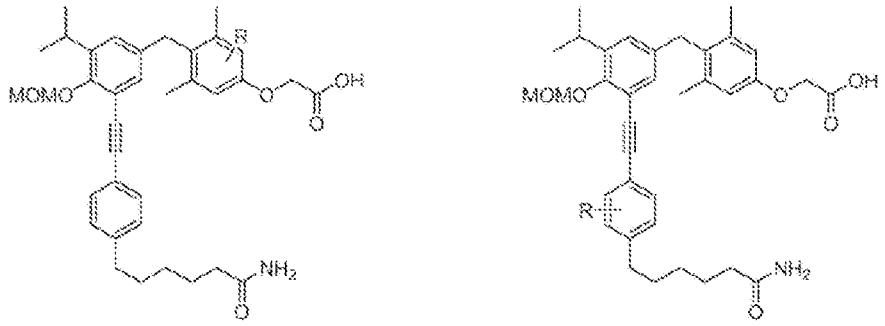


FIG. 1XX

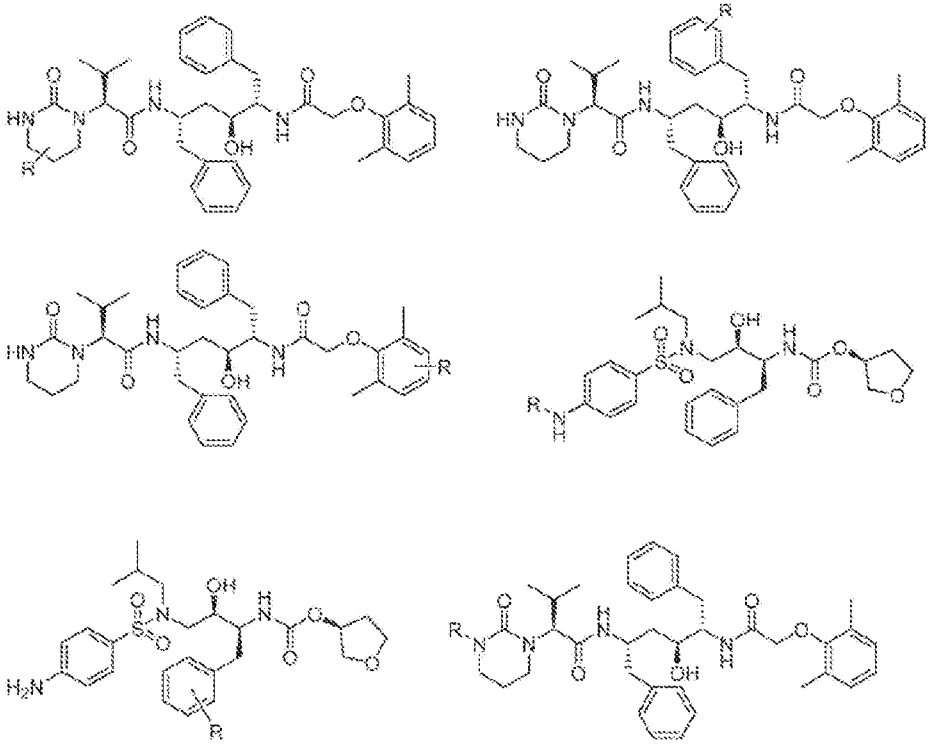


FIG. 1YY

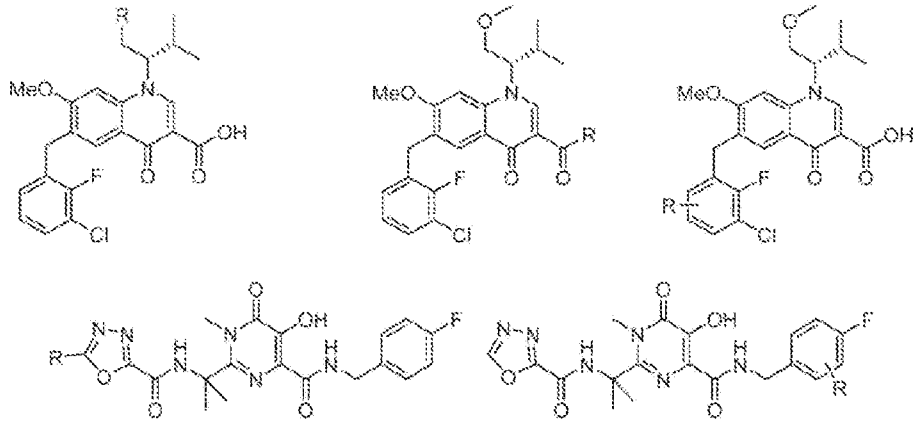


FIG. 1ZZ

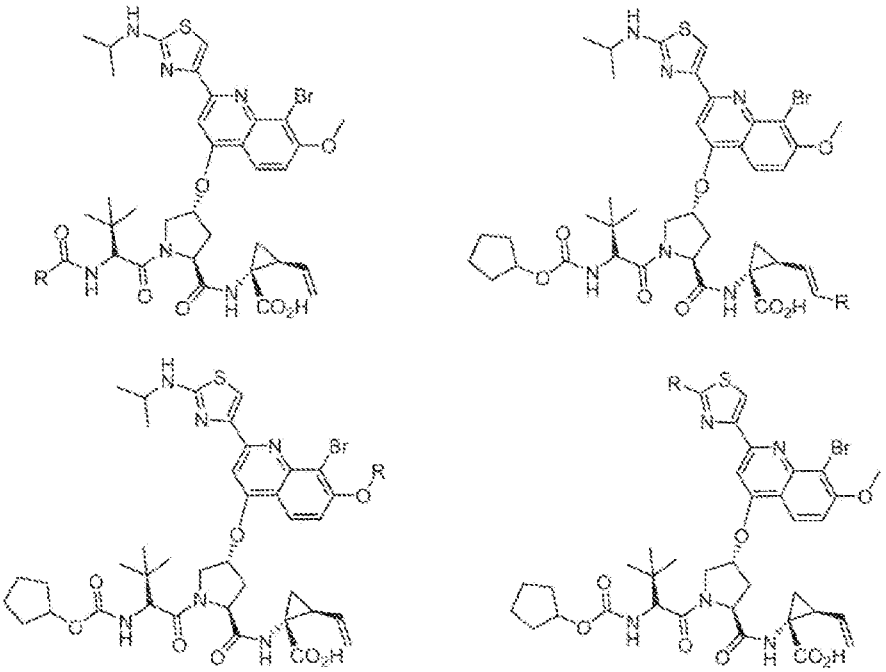


FIG. 1AAA

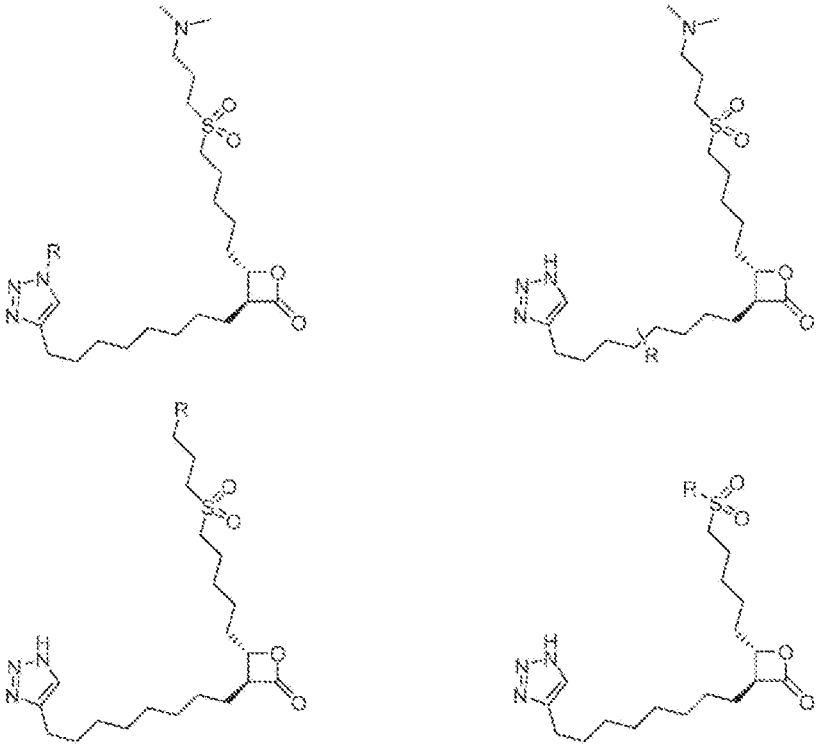


FIG. 1BBB

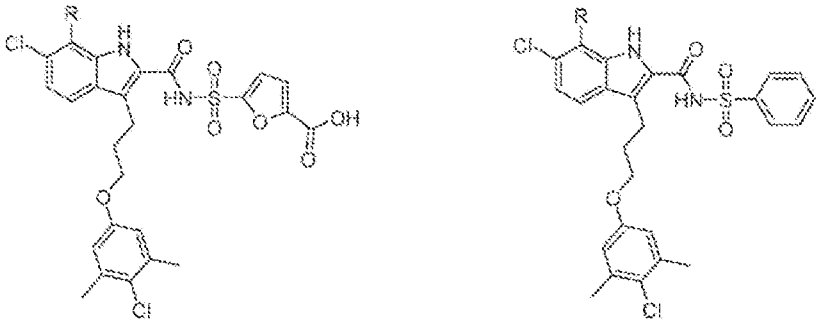


FIG. 1CCC

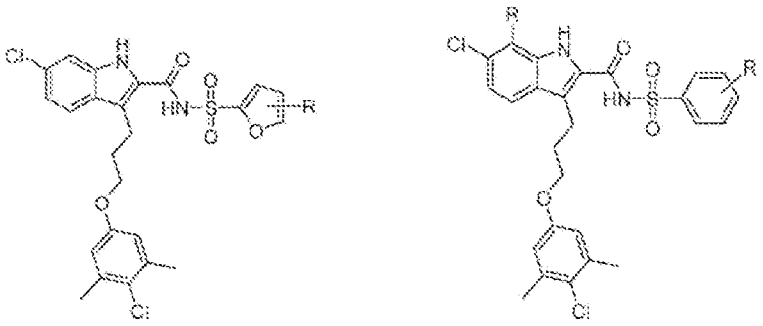


FIG. 1DDD

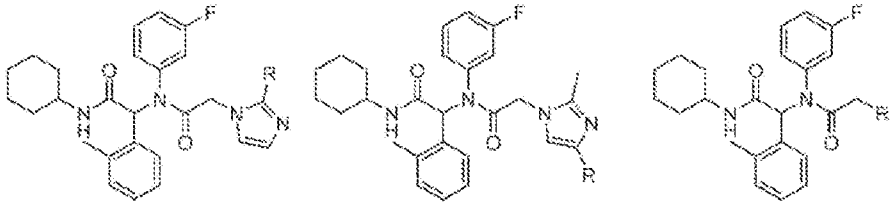


FIG. 1EEE

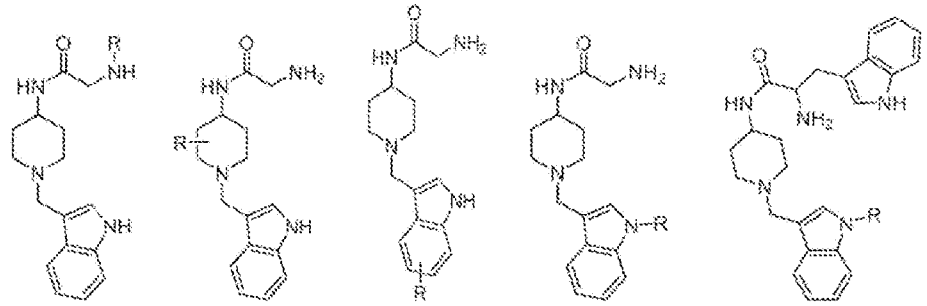


FIG. 1FFF

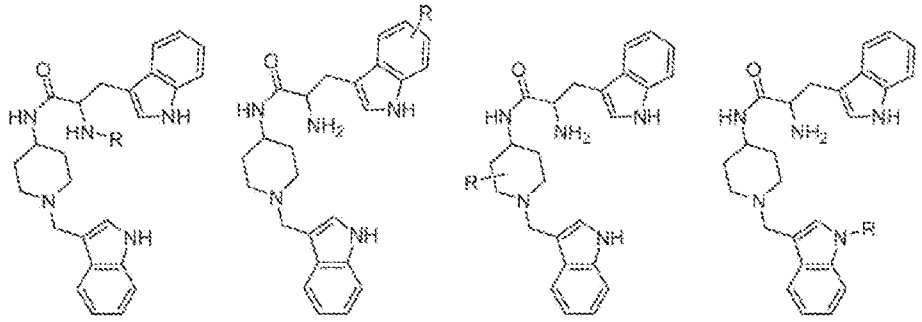


FIG. 1GGG

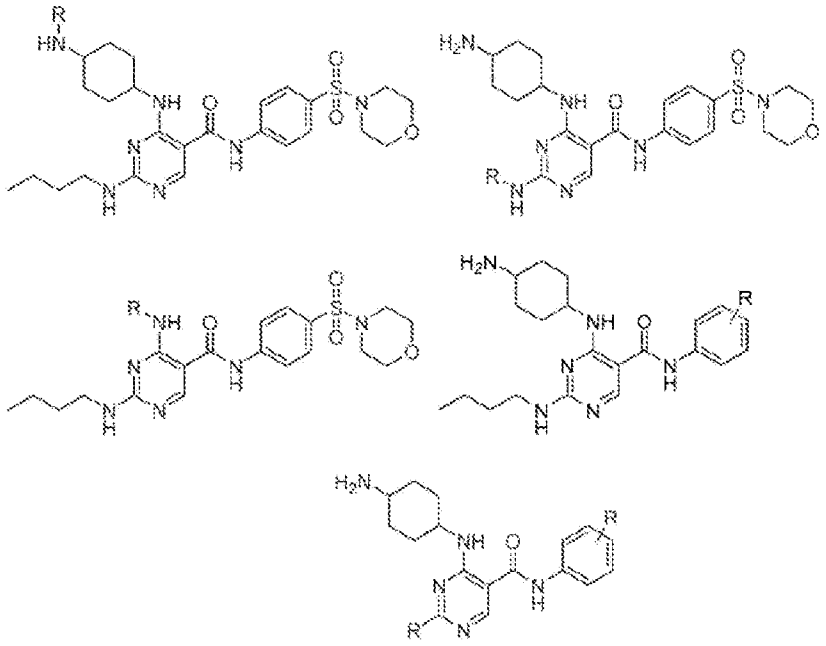


FIG. 1HHH

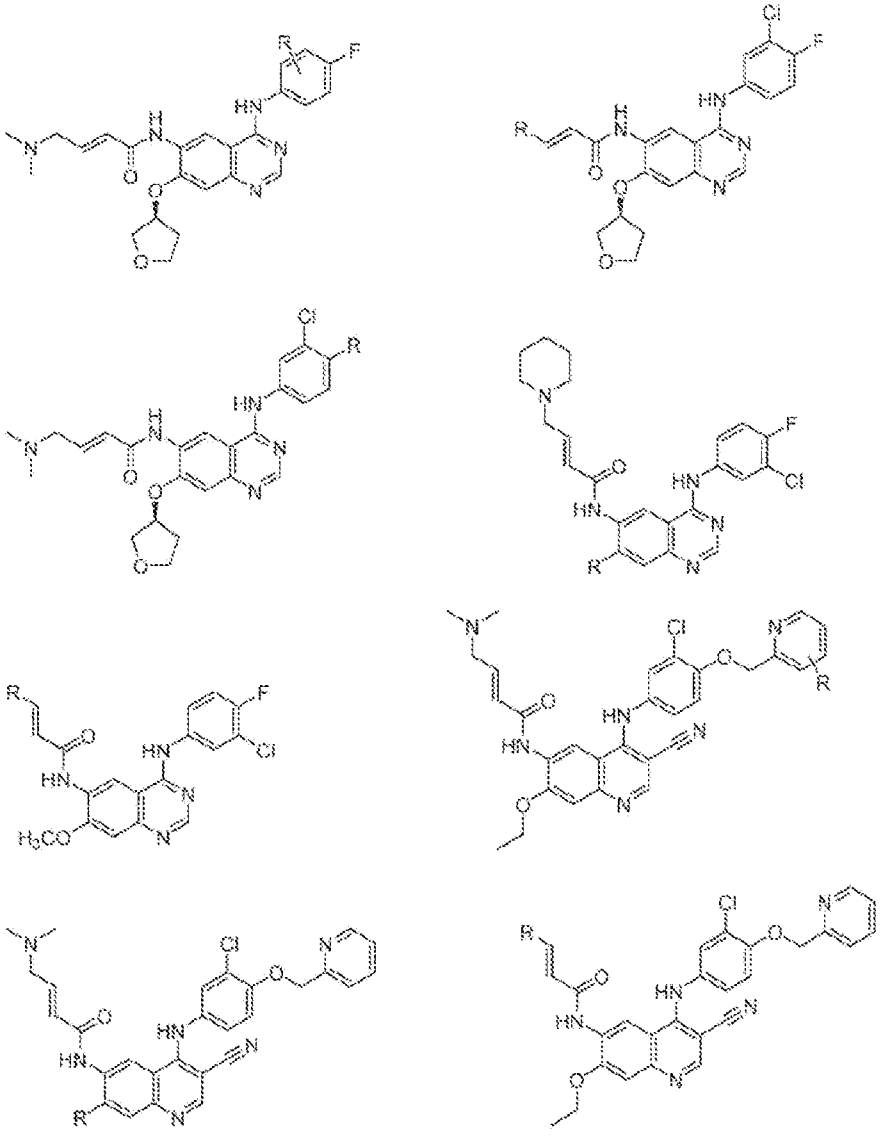


FIG. 1III

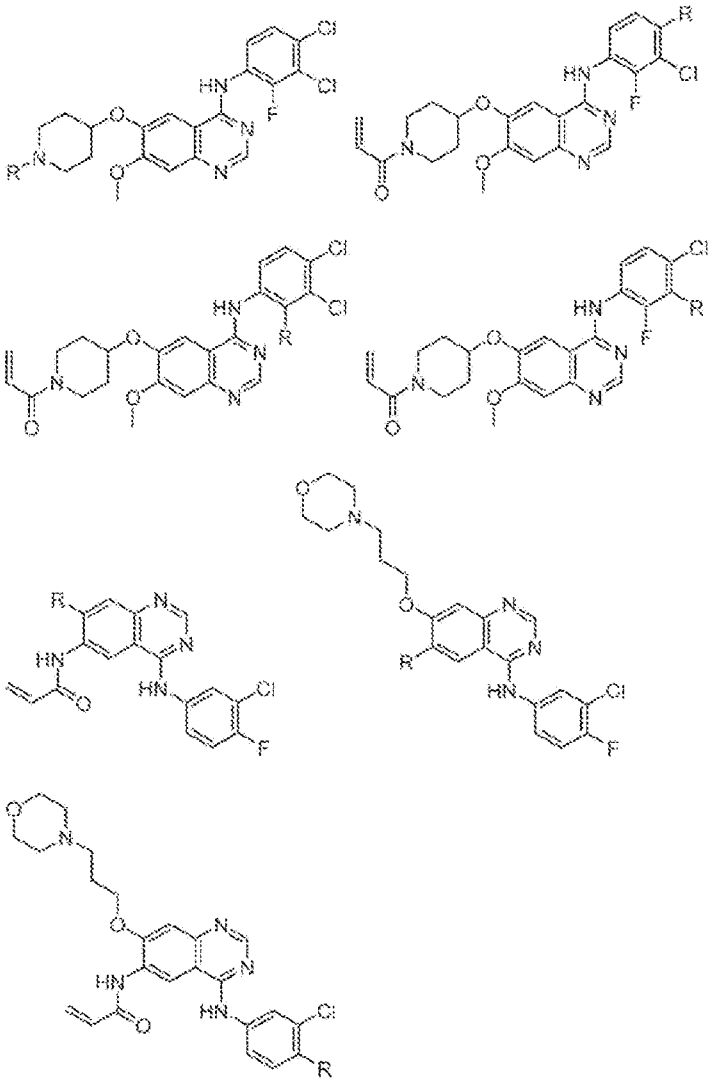


FIG. LIII

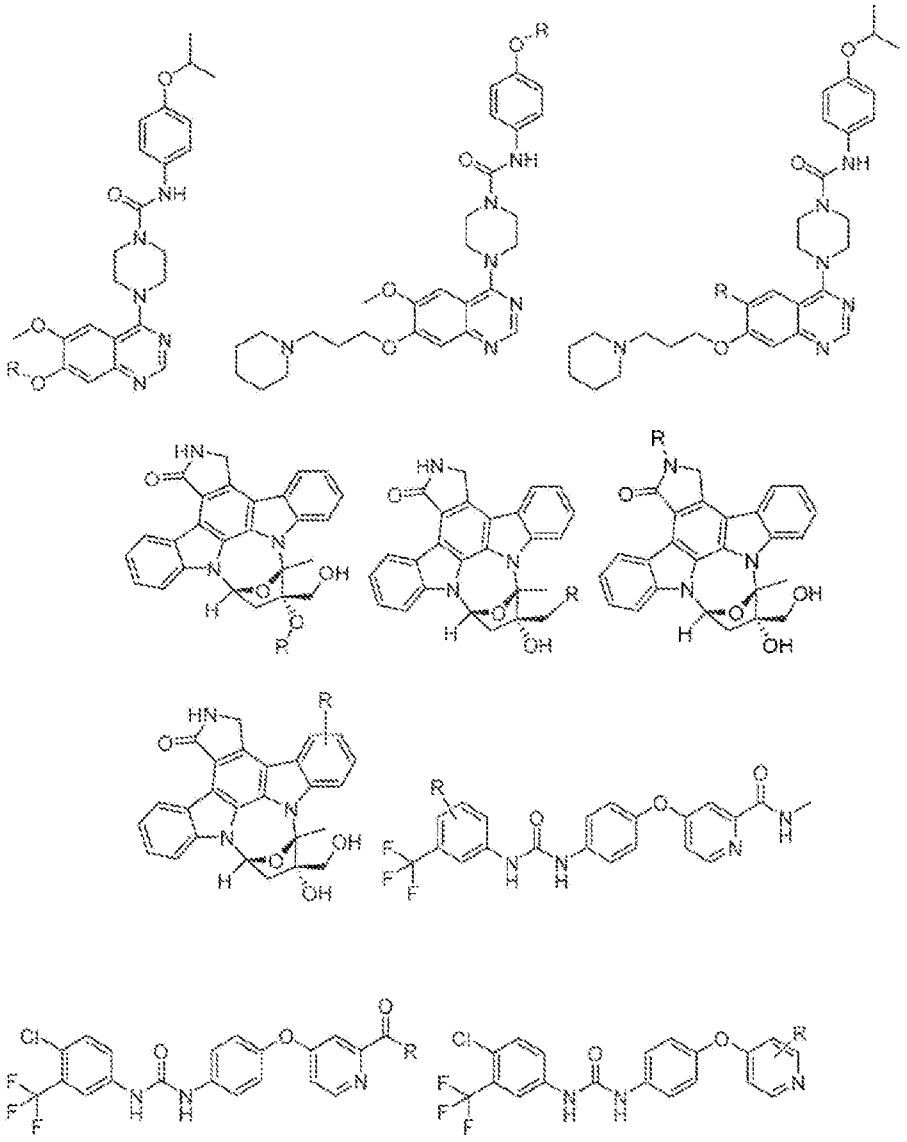


FIG. 1KKK

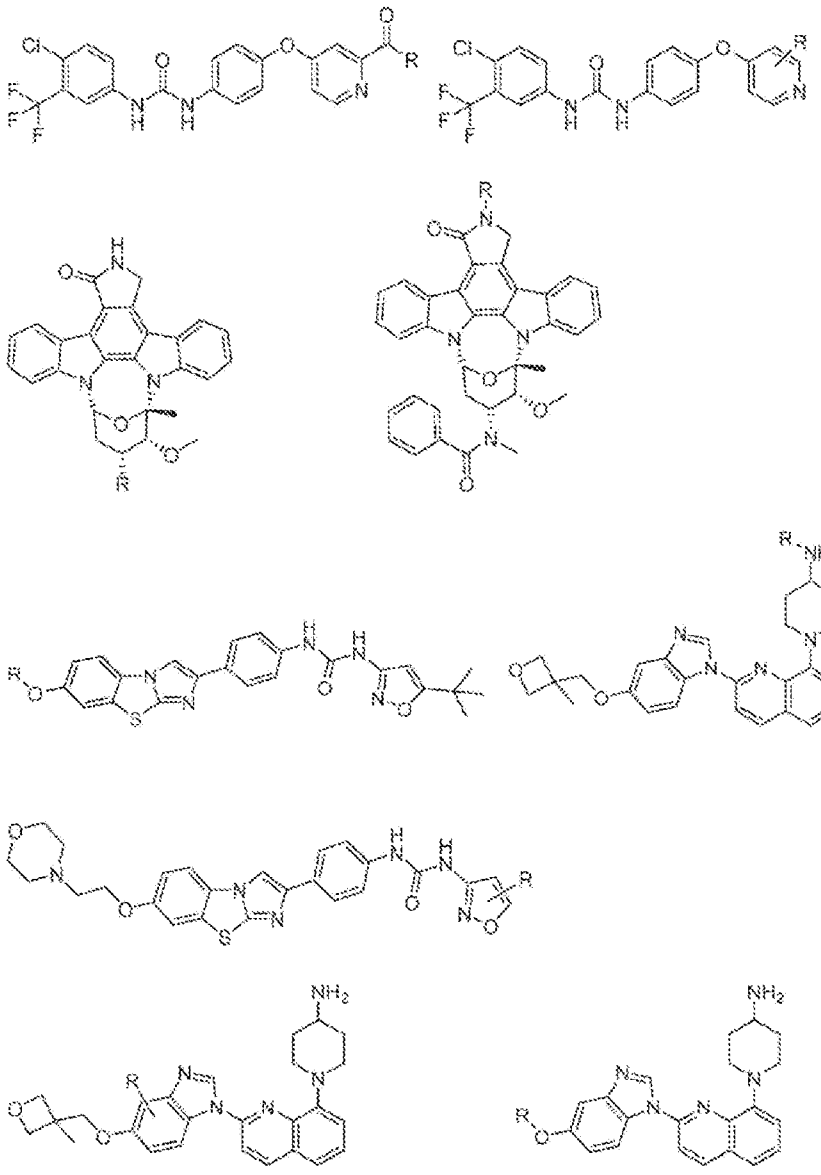


FIG. 1LLL

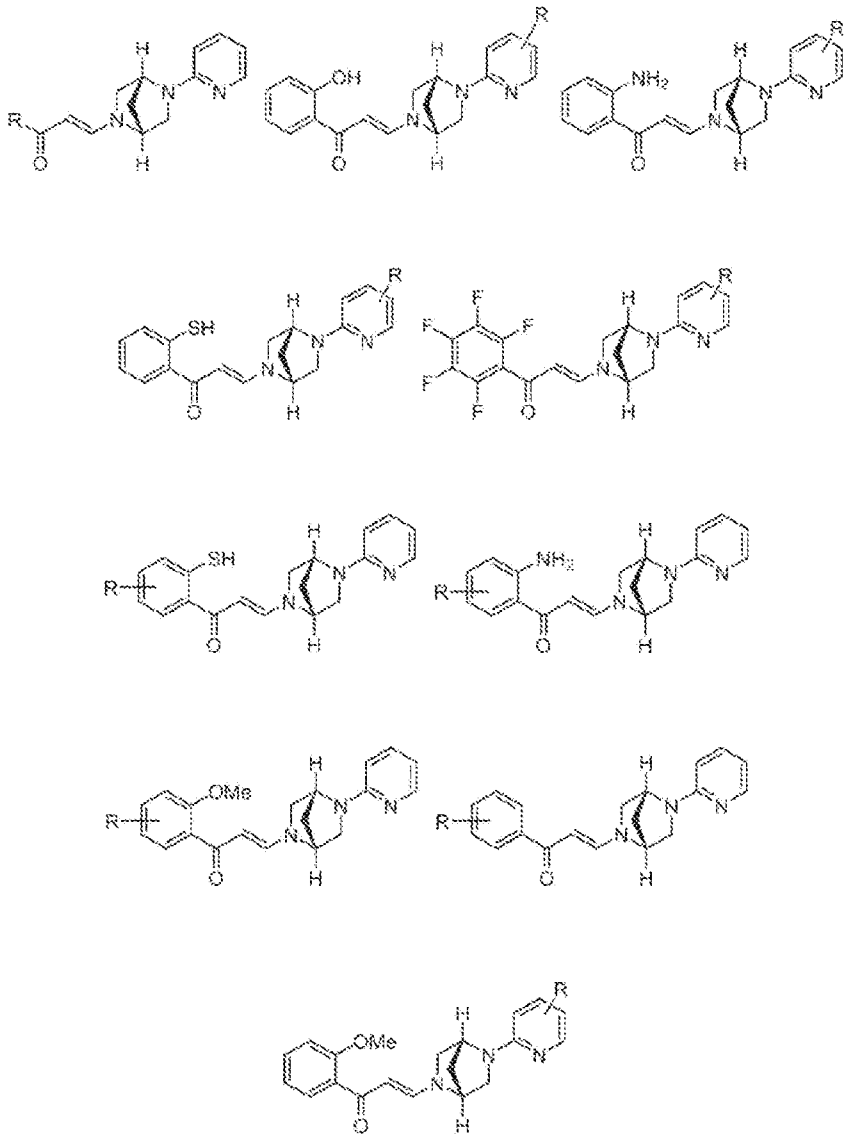


FIG. 2A

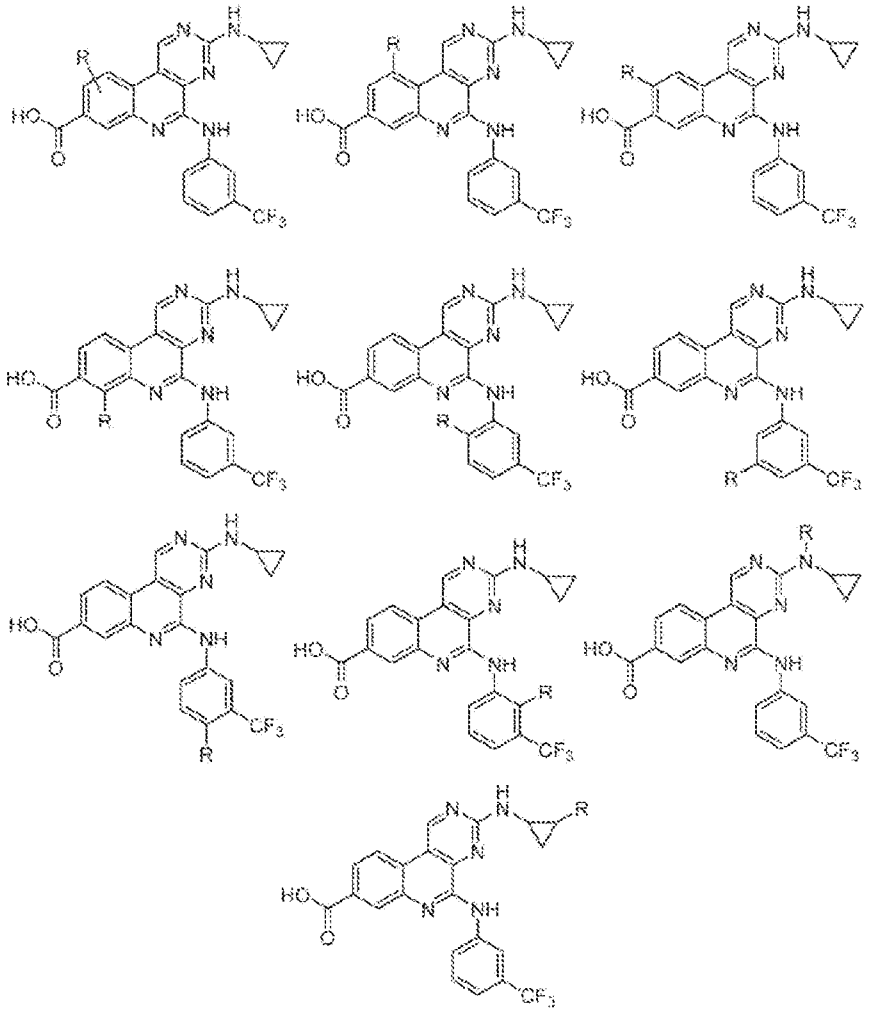


FIG. 2B

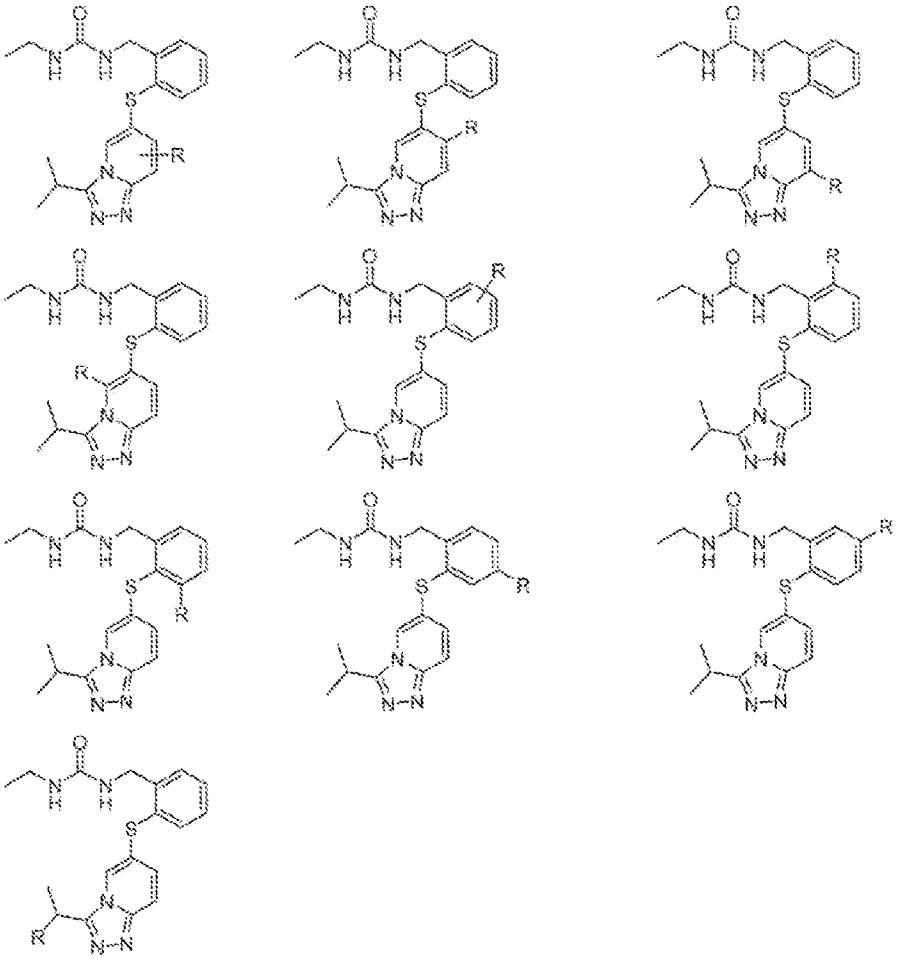


FIG. 2C

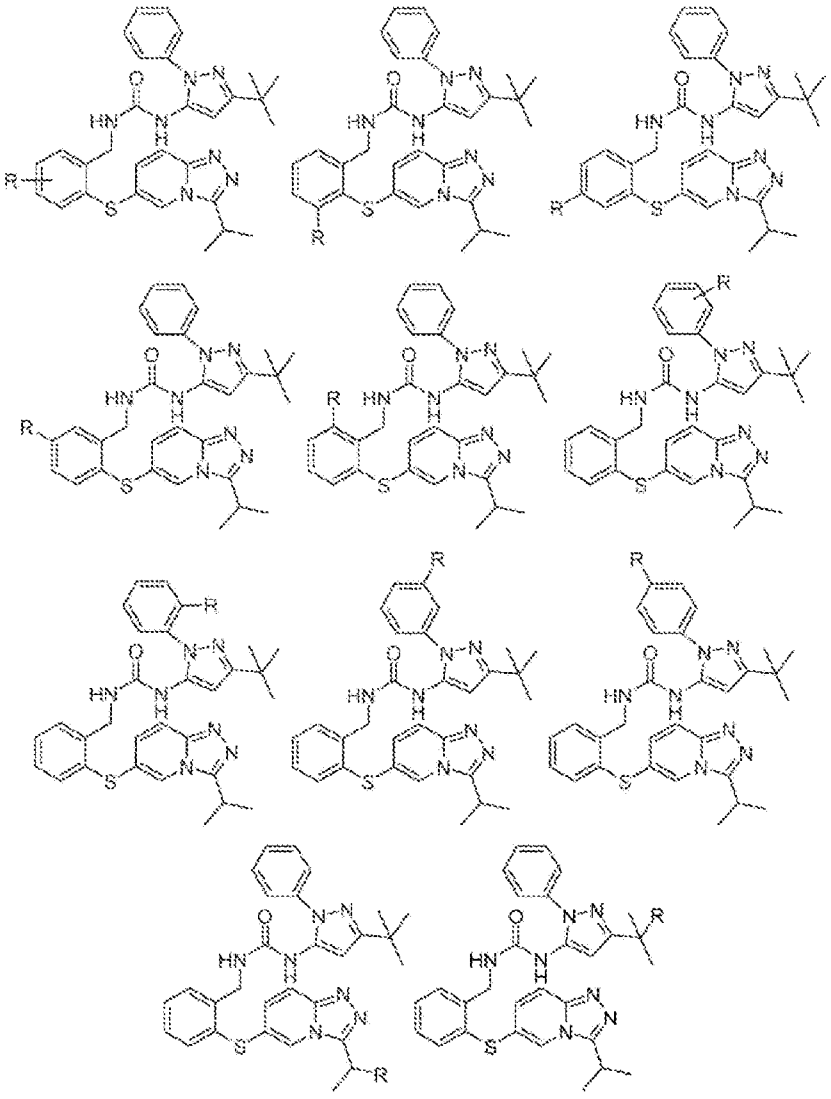


FIG. 2D

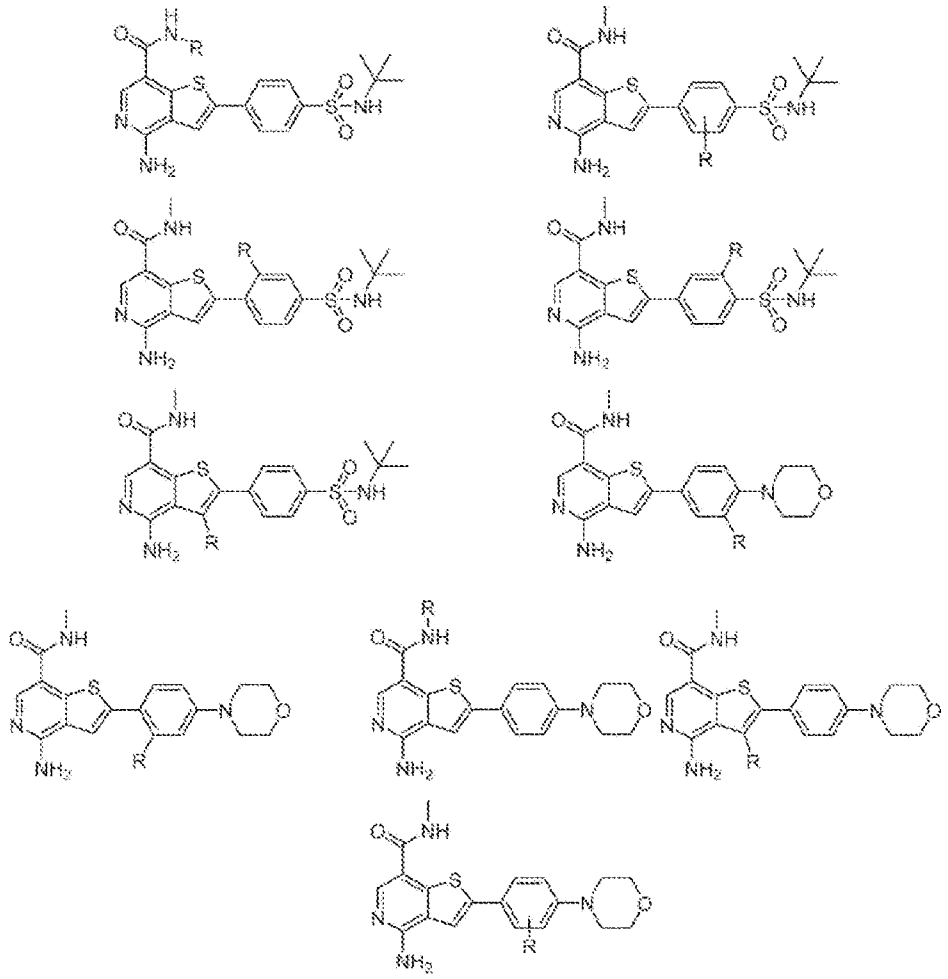


FIG. 2E

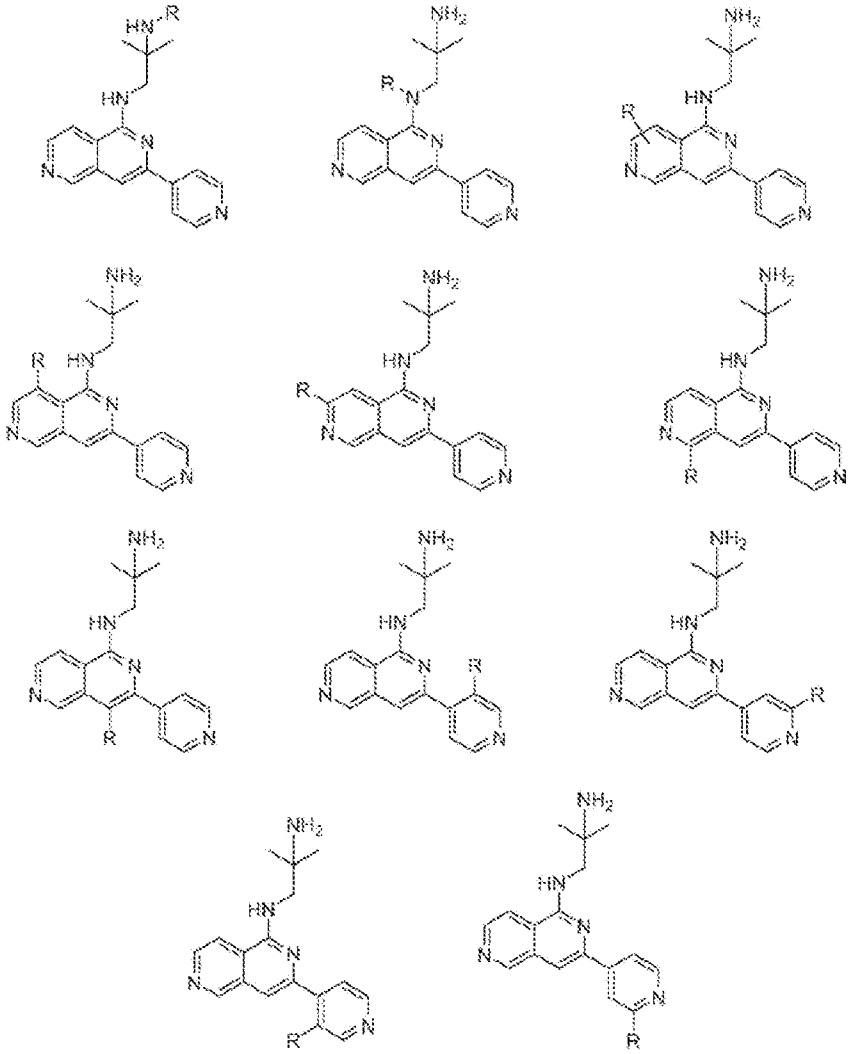


FIG. 2F

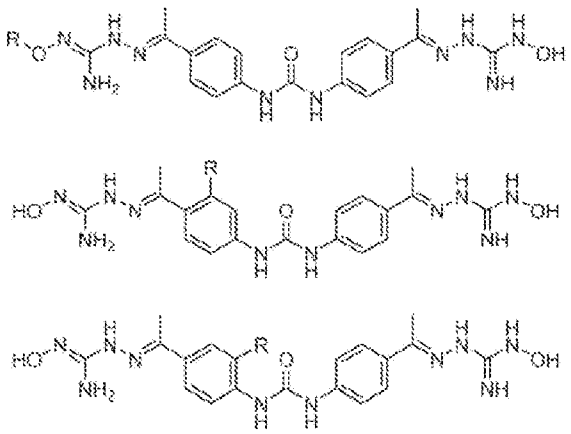


FIG. 2G

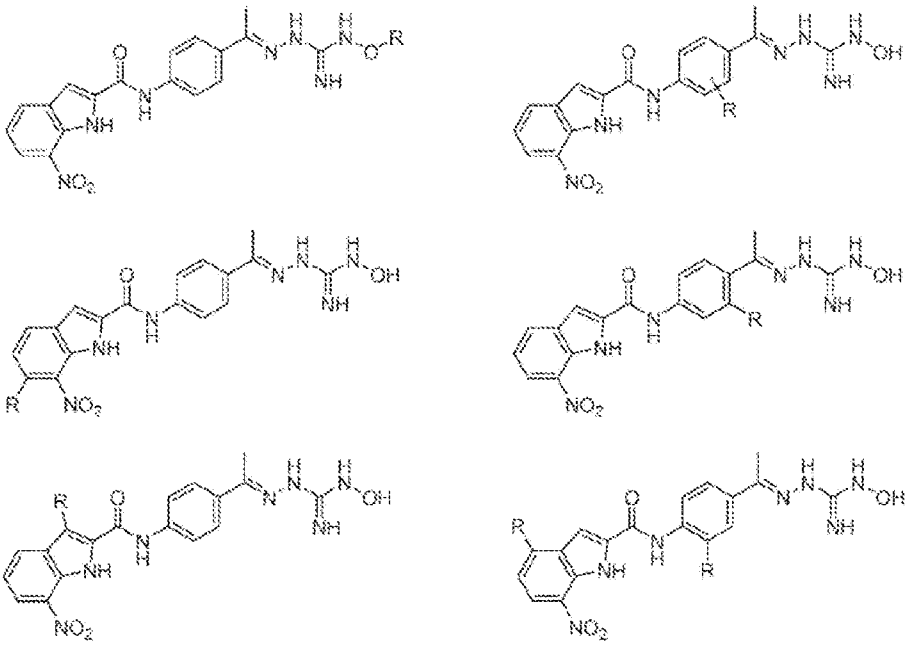


FIG. 2H

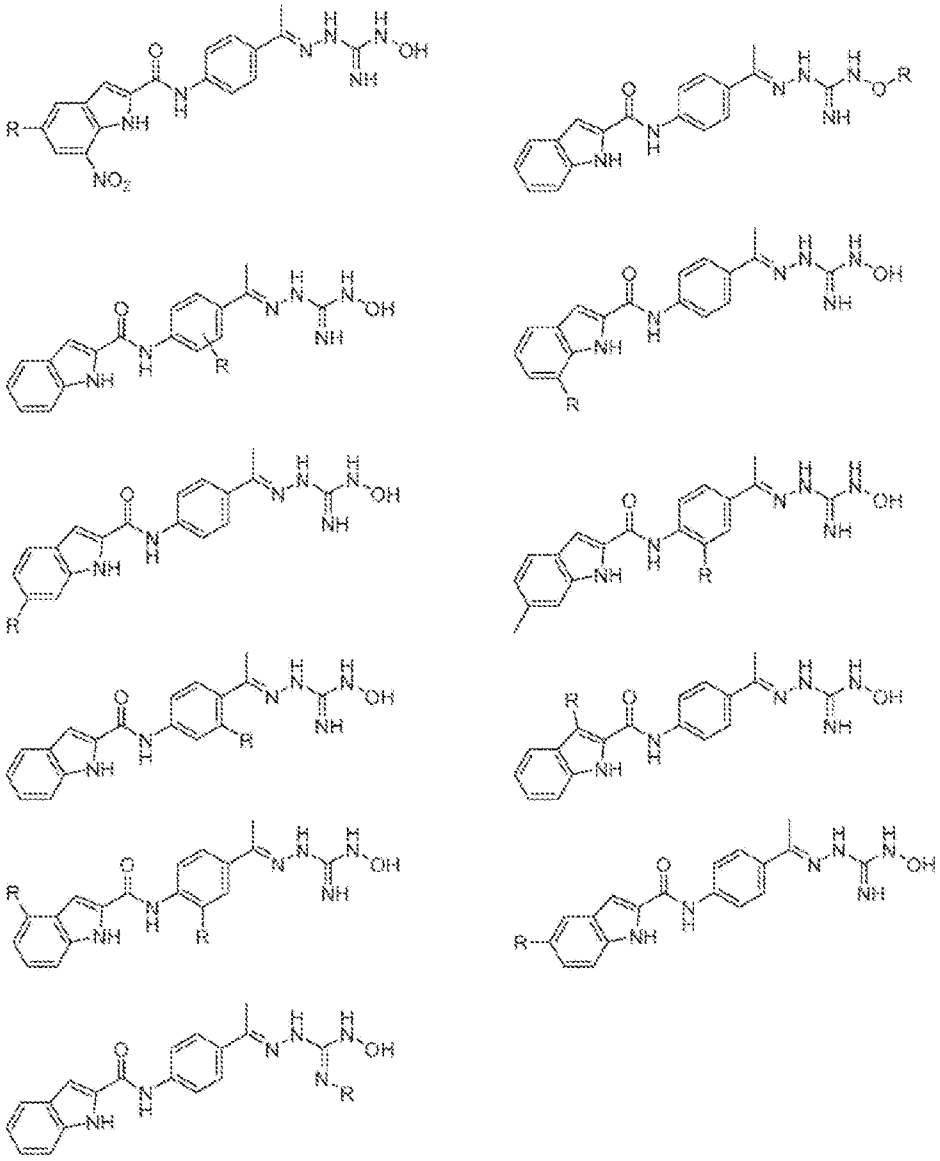
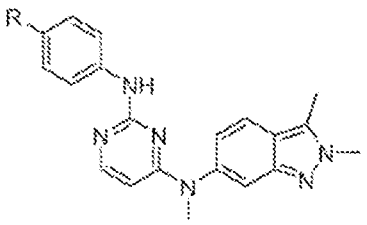
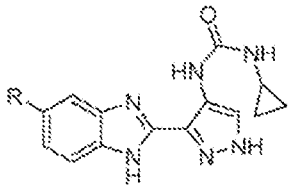


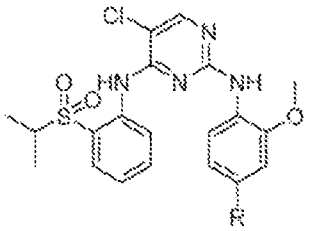
FIG. 2I



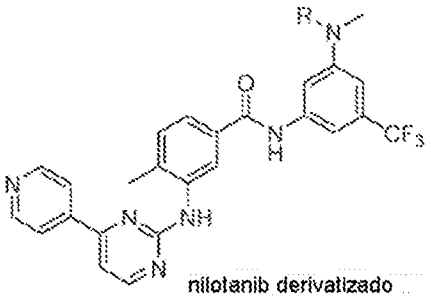
pazopanib derivatizado



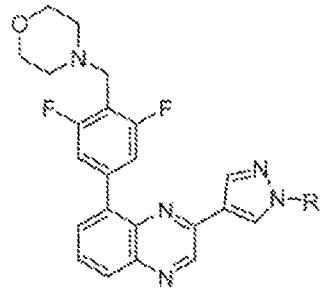
AT-9283 derivatizado



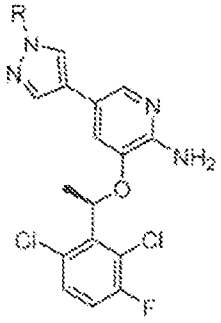
TAE684 derivatizado



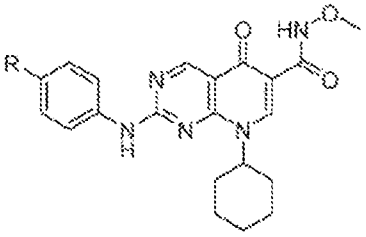
nilotanib derivatizado



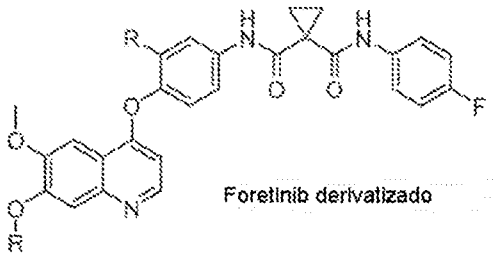
NVP-BSK805derivatizado



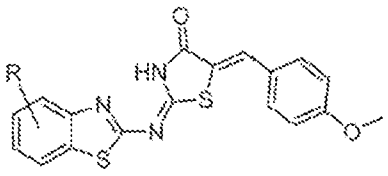
Crizotinib derivatizado



JNJ FMS derivatizado

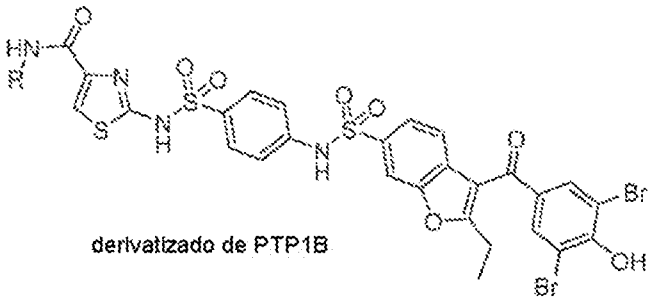


Foretinib derivatizado

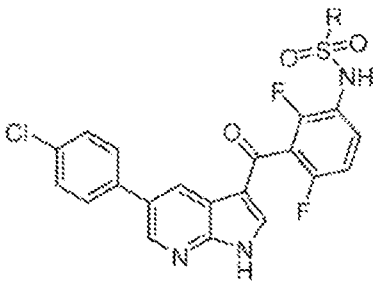


Inhibidor derivatizado del dominio SHP-2 de tirosina fosfatasa

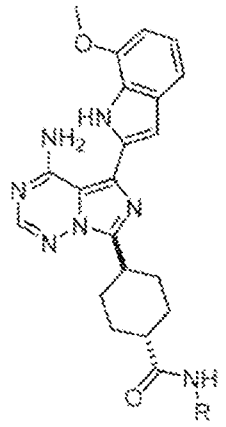
FIG. 2J



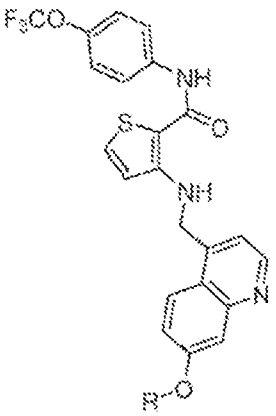
derivatizado de PTP1B



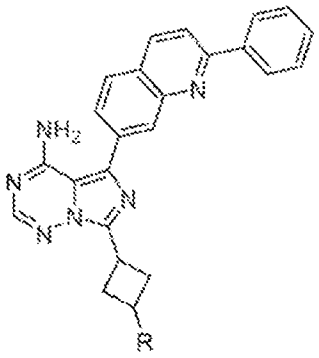
inhibidor derivatizado de BRAF (BRAFV600E)/MEK



inhibidor derivatizado de mTORC1/2 cinasa OSI-027



inhibidor derivatizado de c-Kit/KDR cinasa OSI-930



inhibidor derivatizado de IGF1R/IR cinasa OSI-906

FIG. 2K

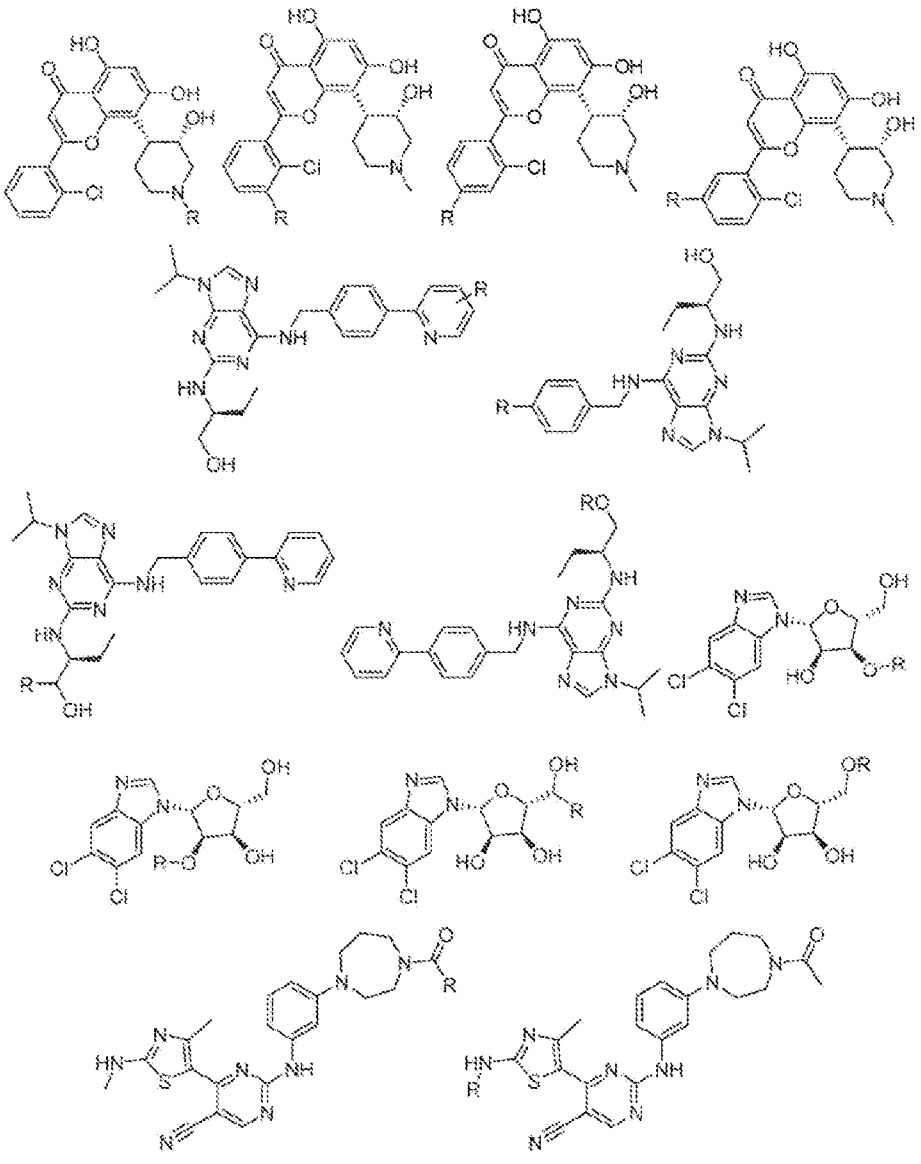


FIG. 2L

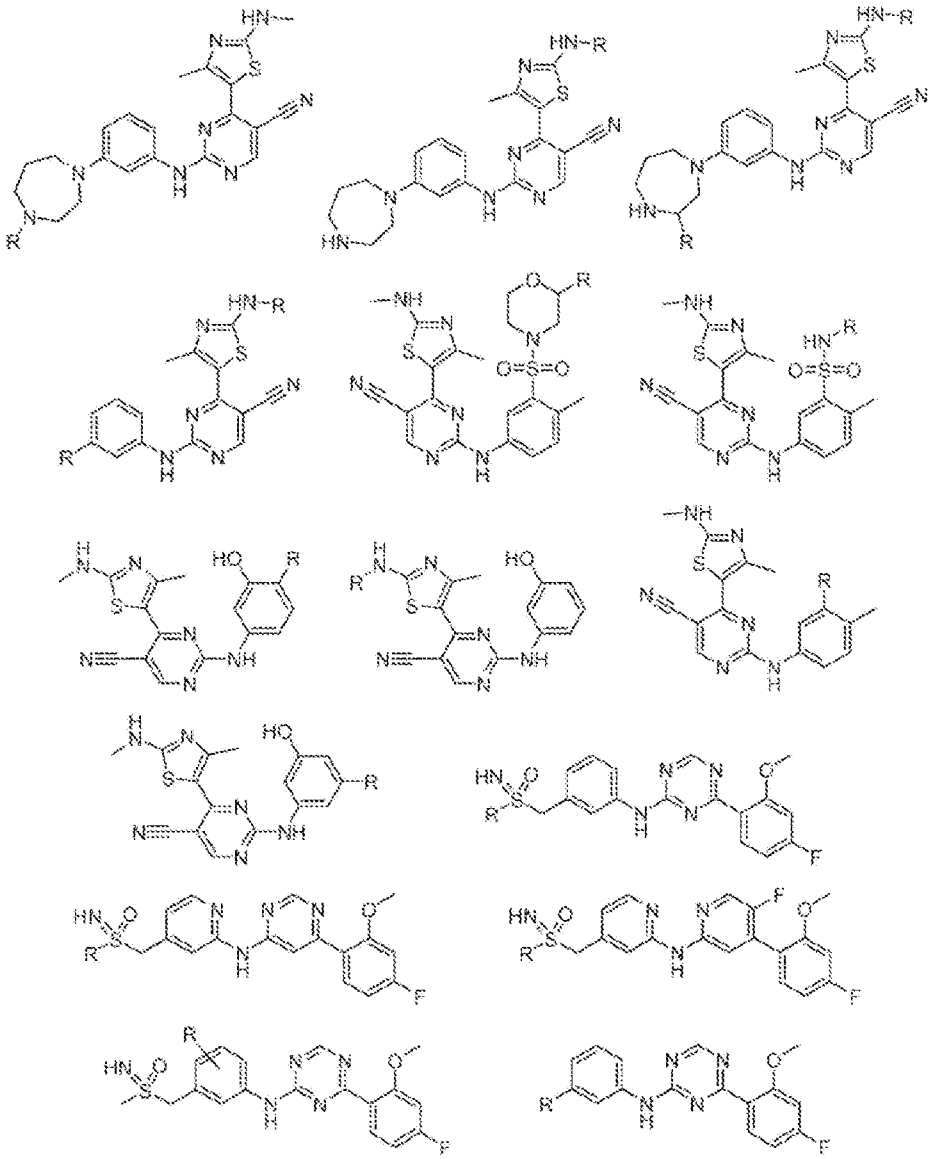


FIG. 2M

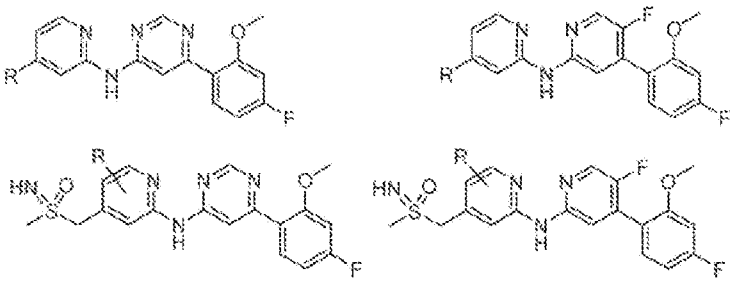


FIG. 2N

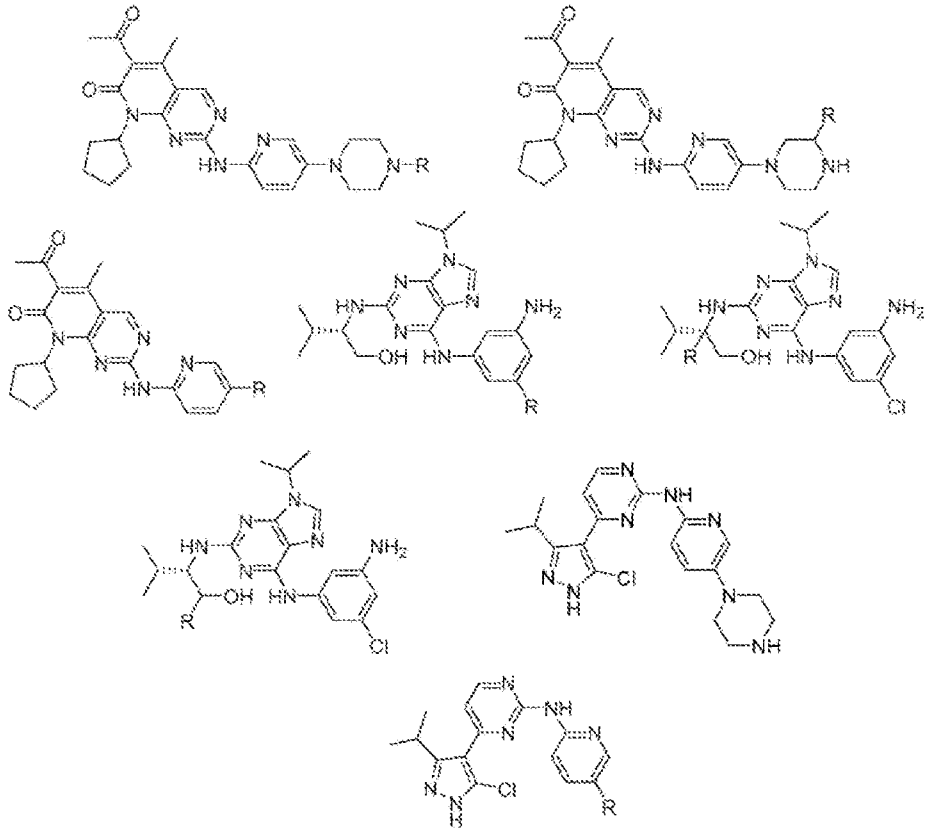


FIG. 2O

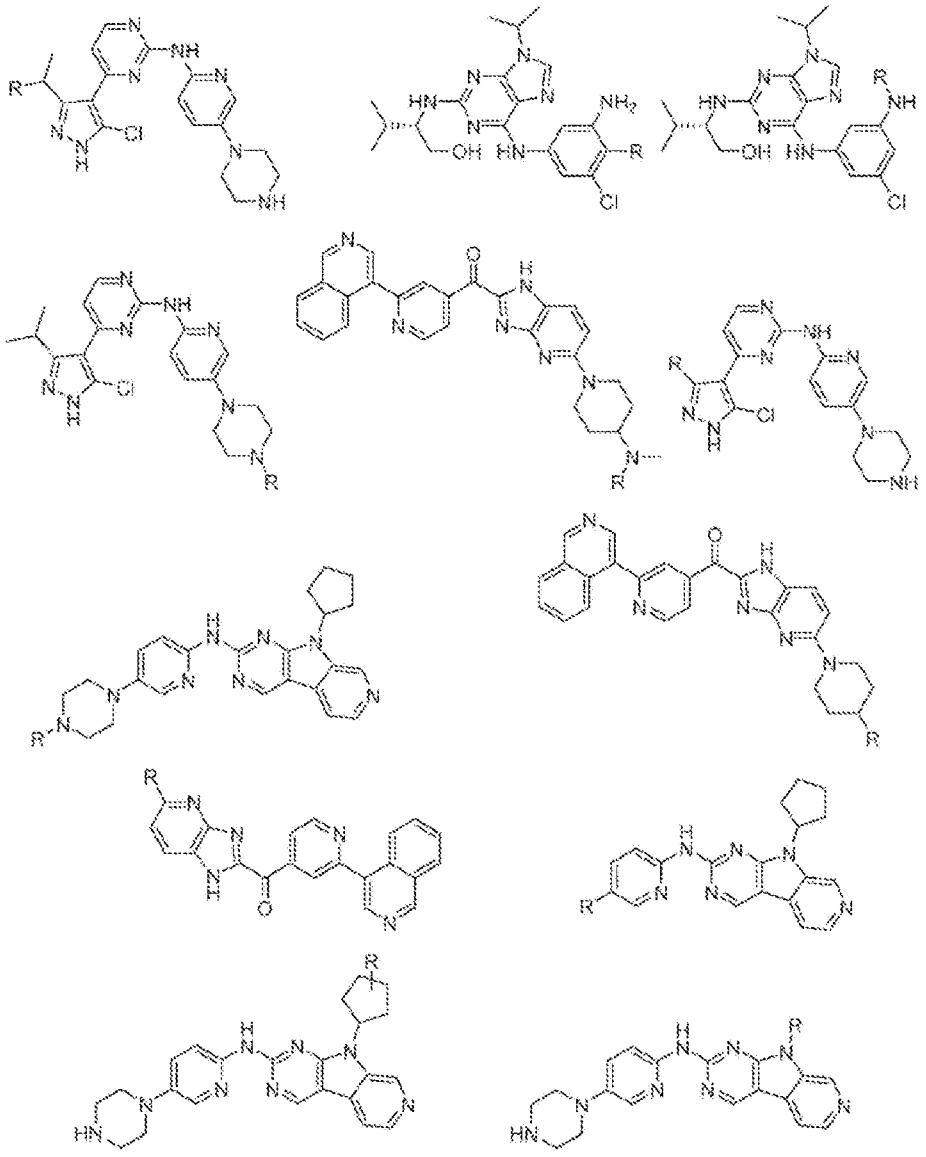


FIG 2P

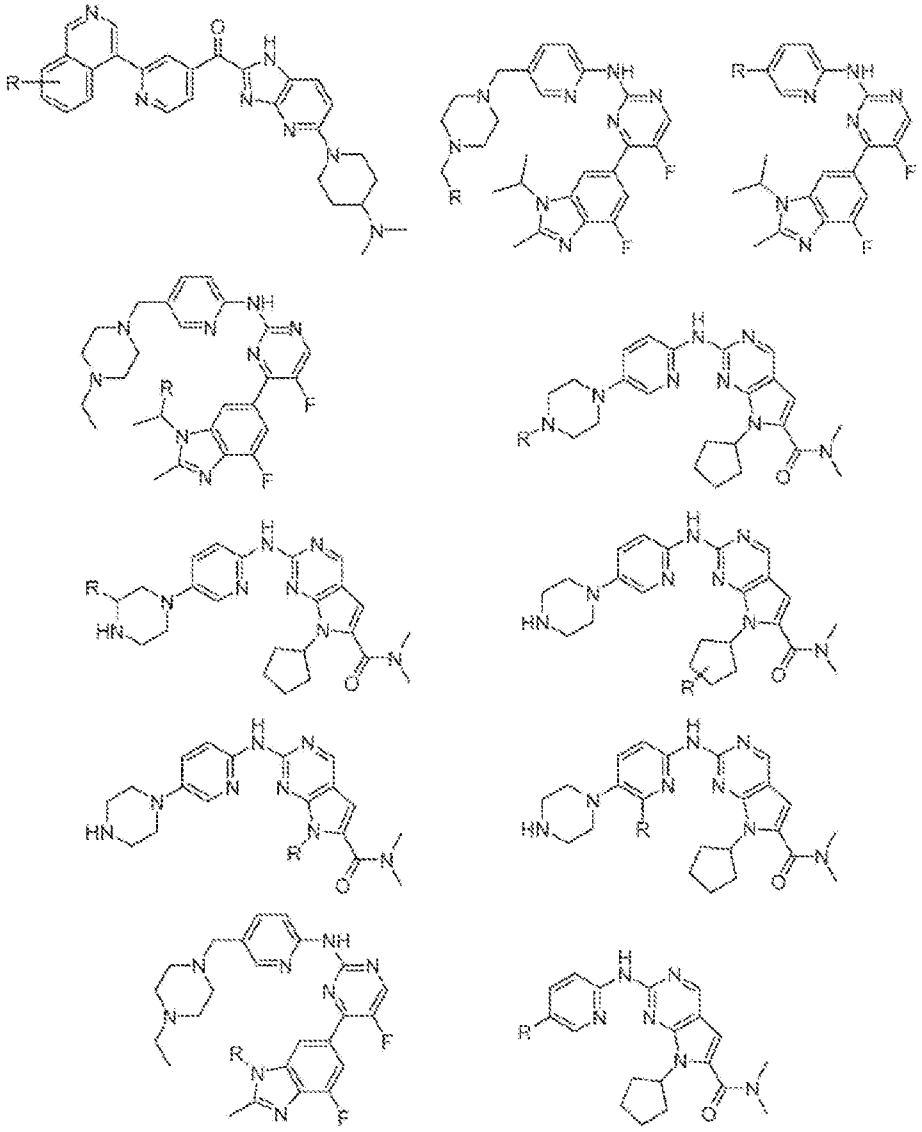


FIG. 2Q

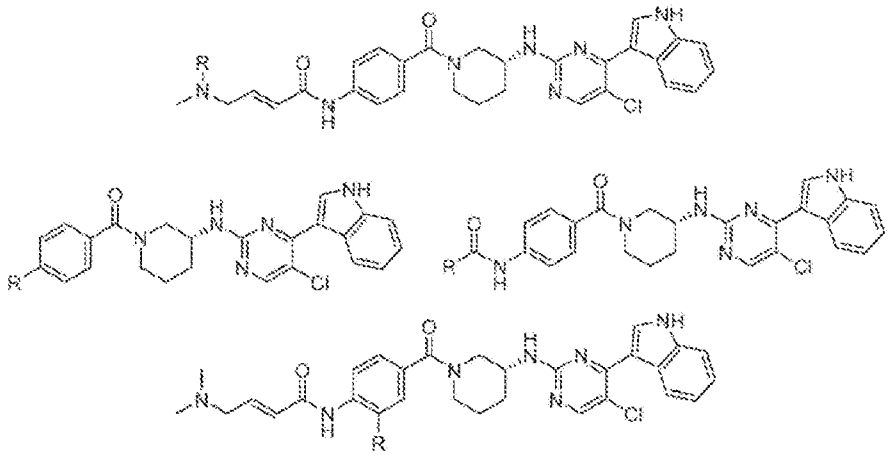


FIG. 2R

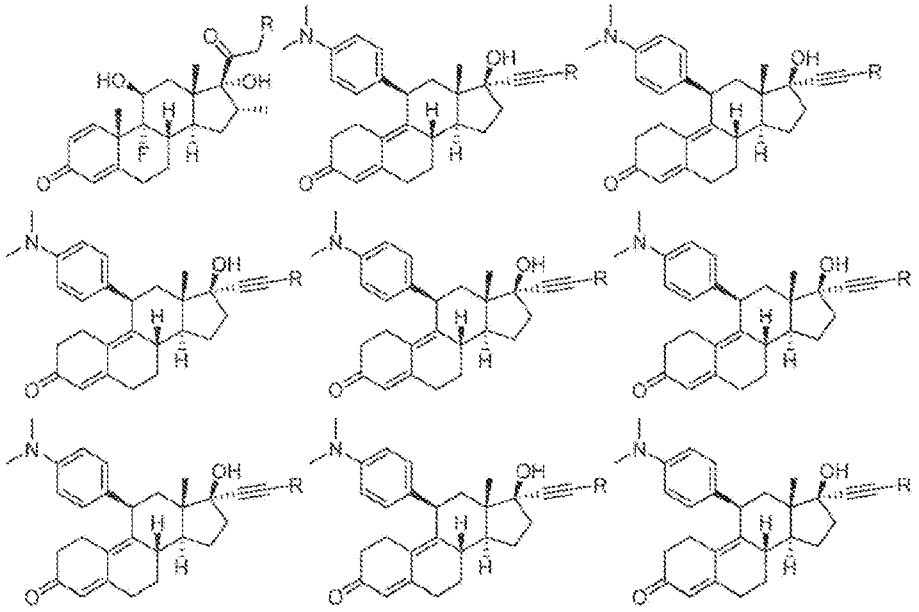


FIG. 2S

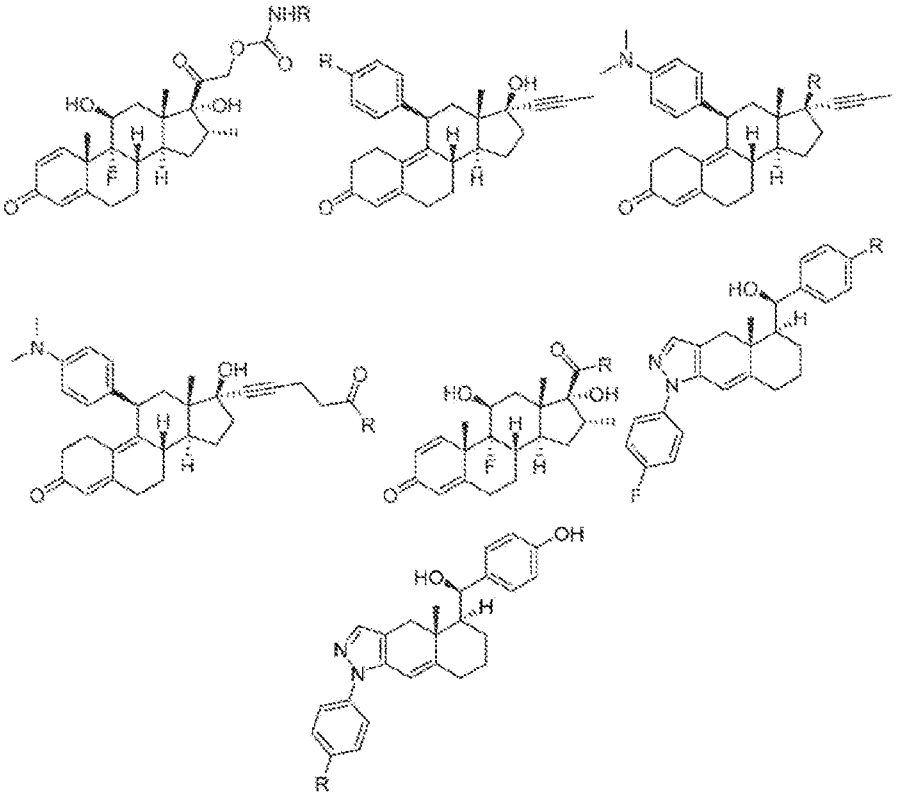


FIG. 2T

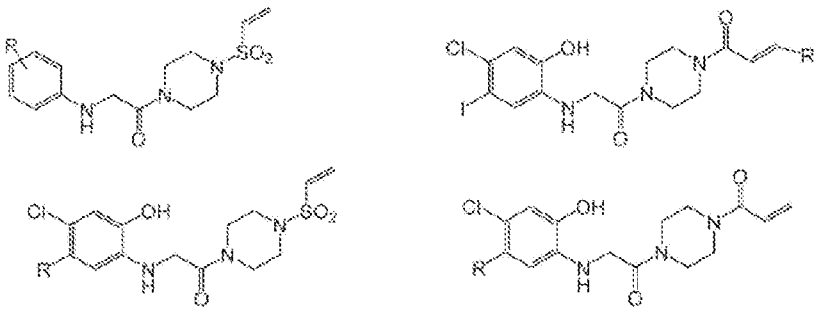


FIG. 2U

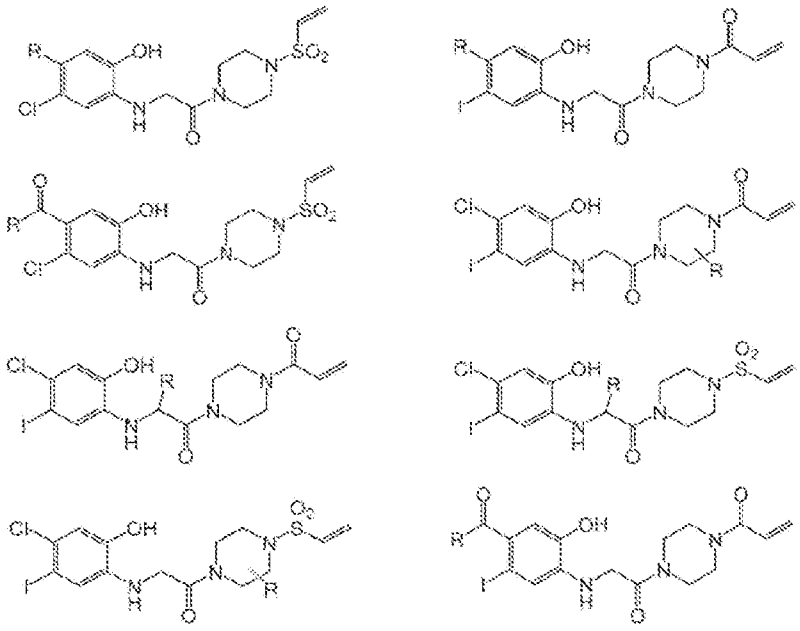


FIG 2V

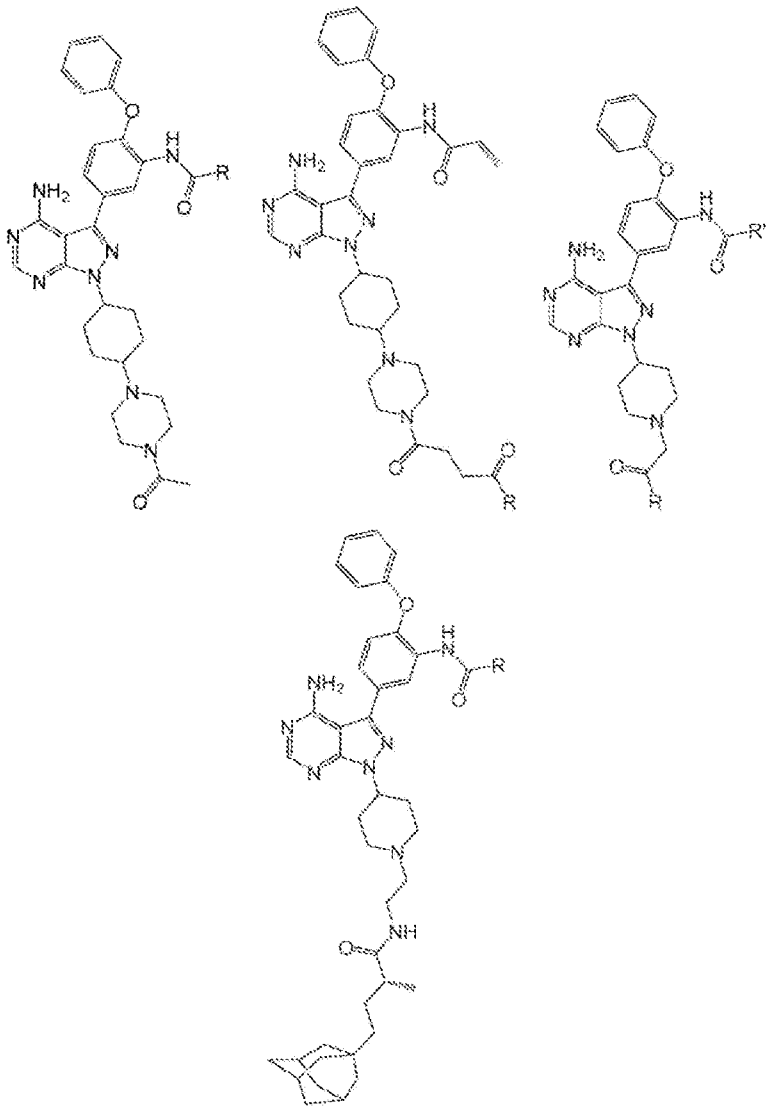


FIG. 2W

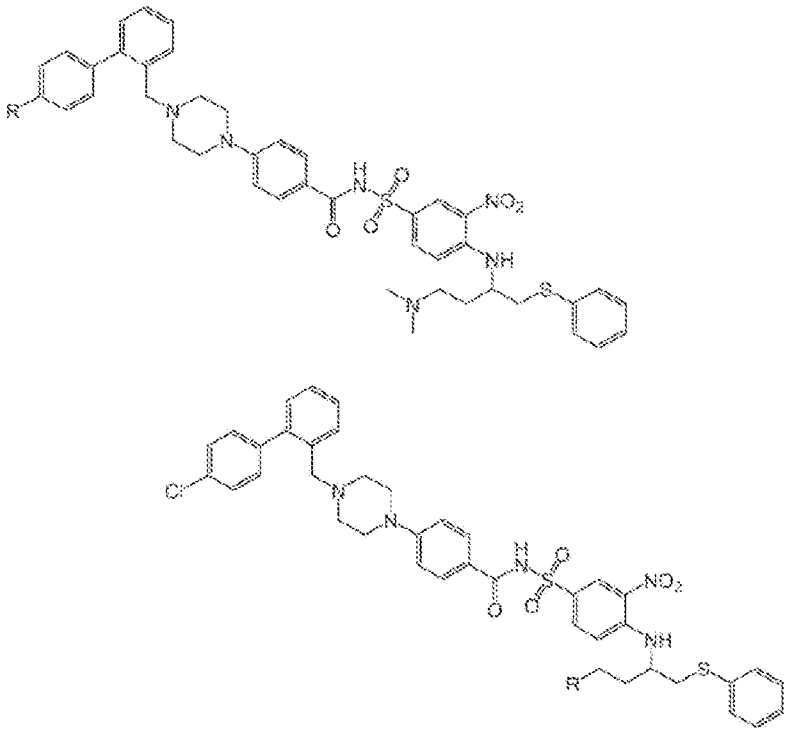


FIG. 2X

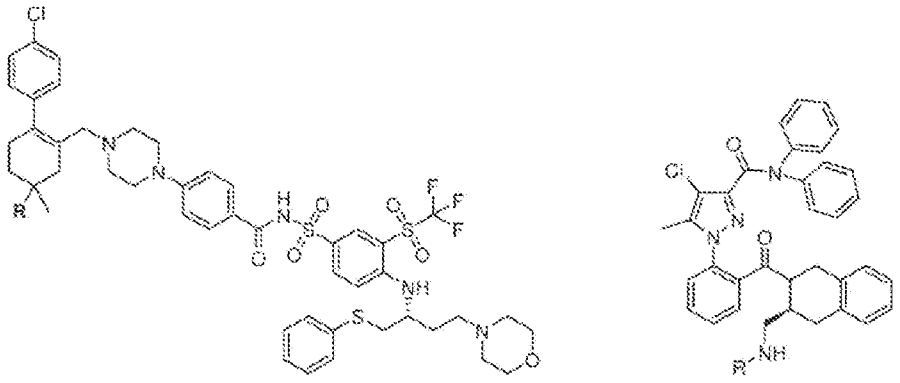


FIG. 2Y

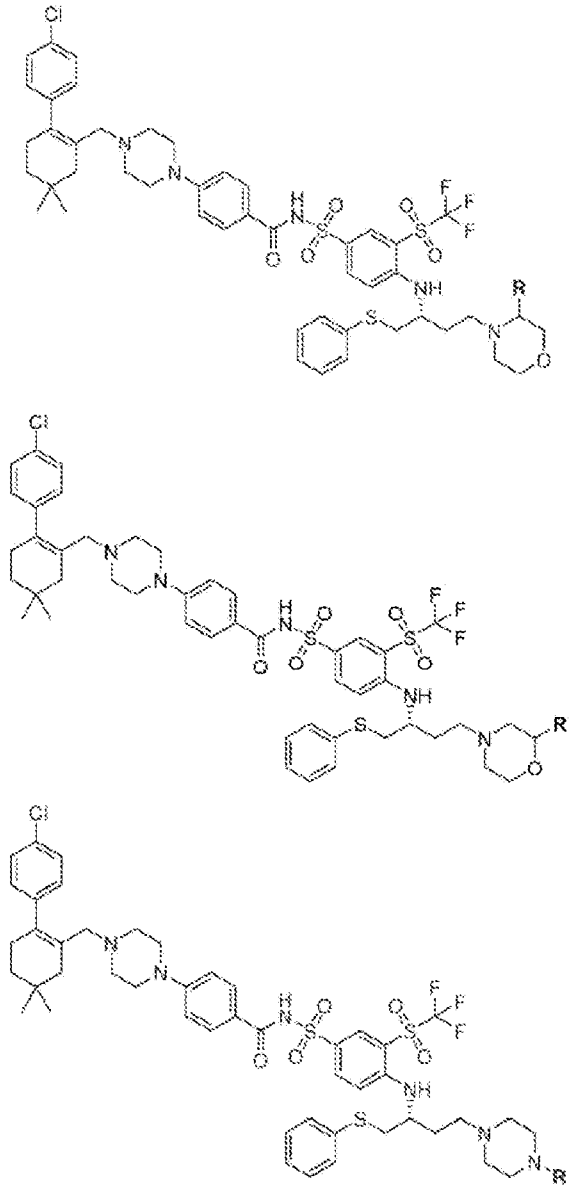


FIG. 2Z

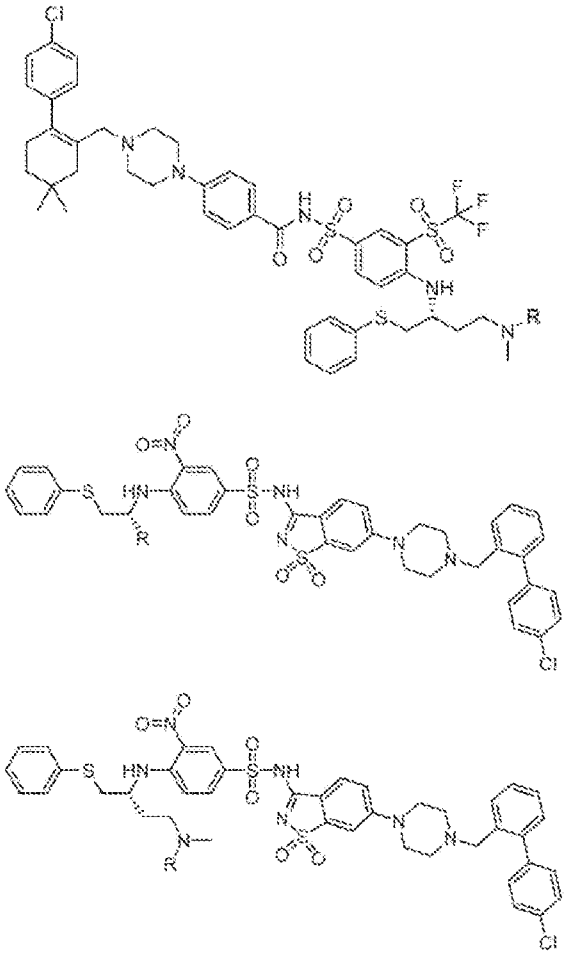


FIG. 2AA

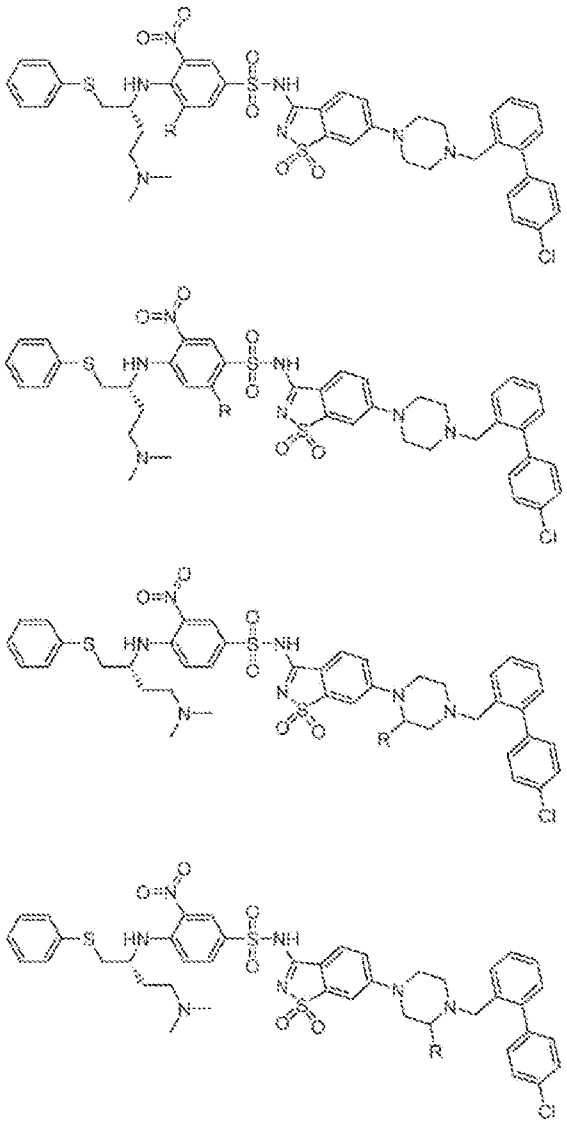


FIG. 2BB

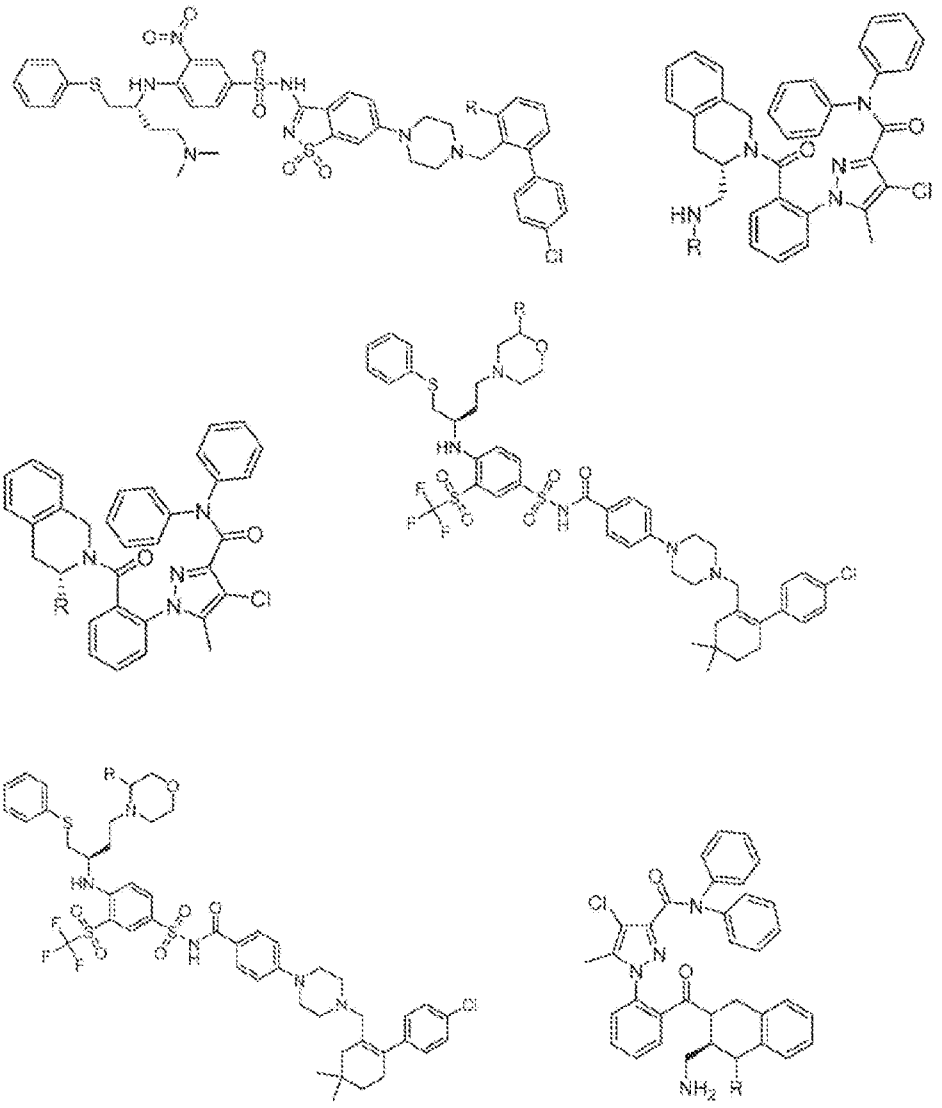


FIG. 2CC

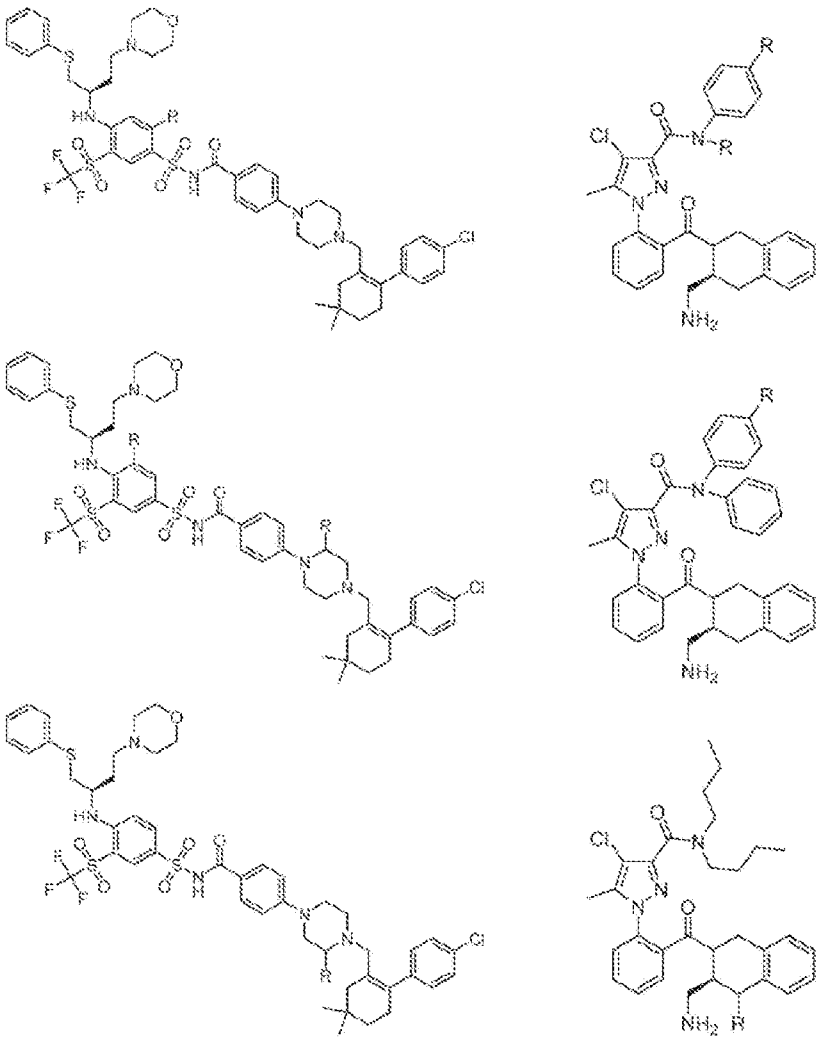


FIG. 2DD

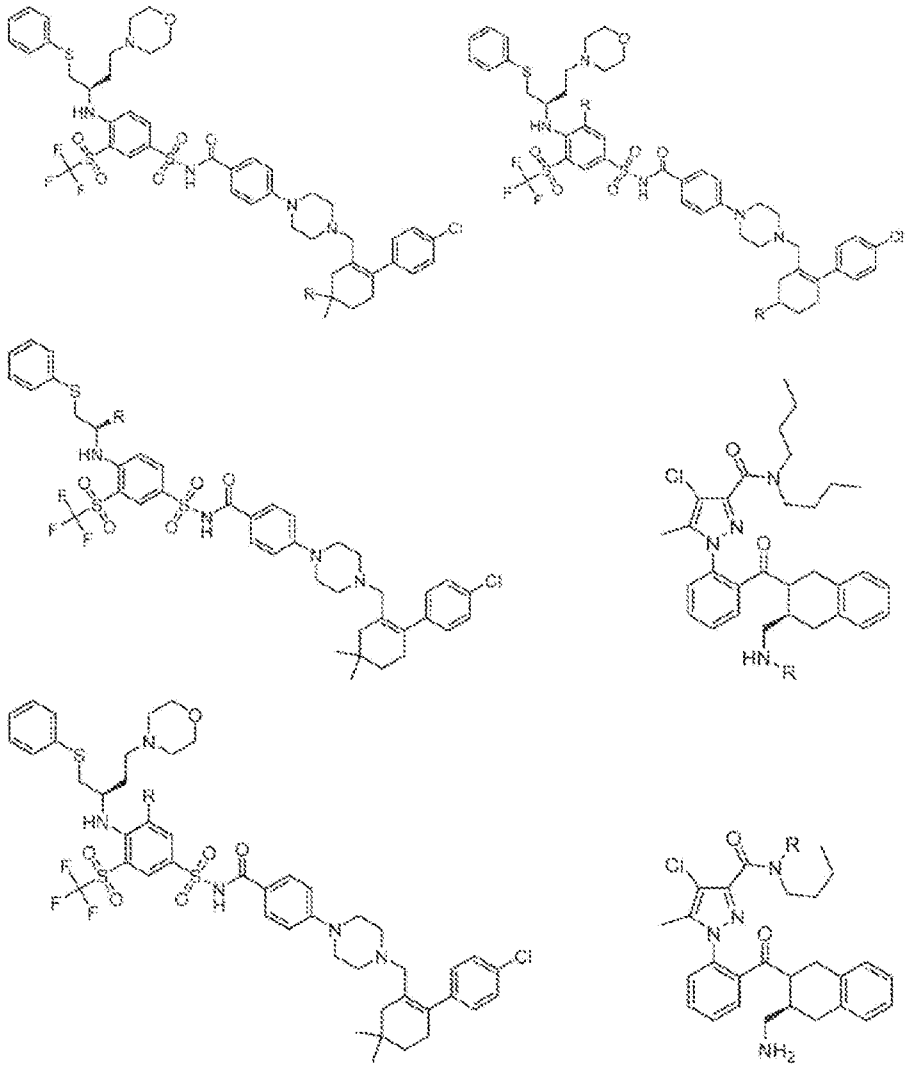


FIG. 2EE

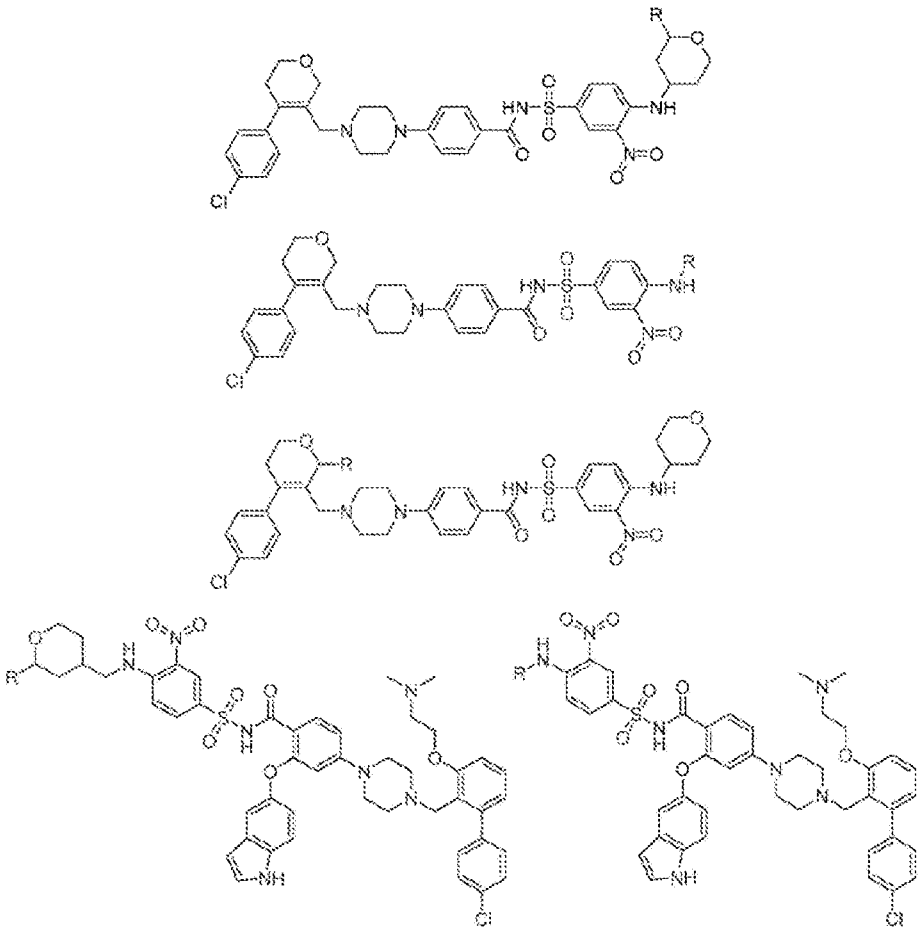


FIG. 2FF

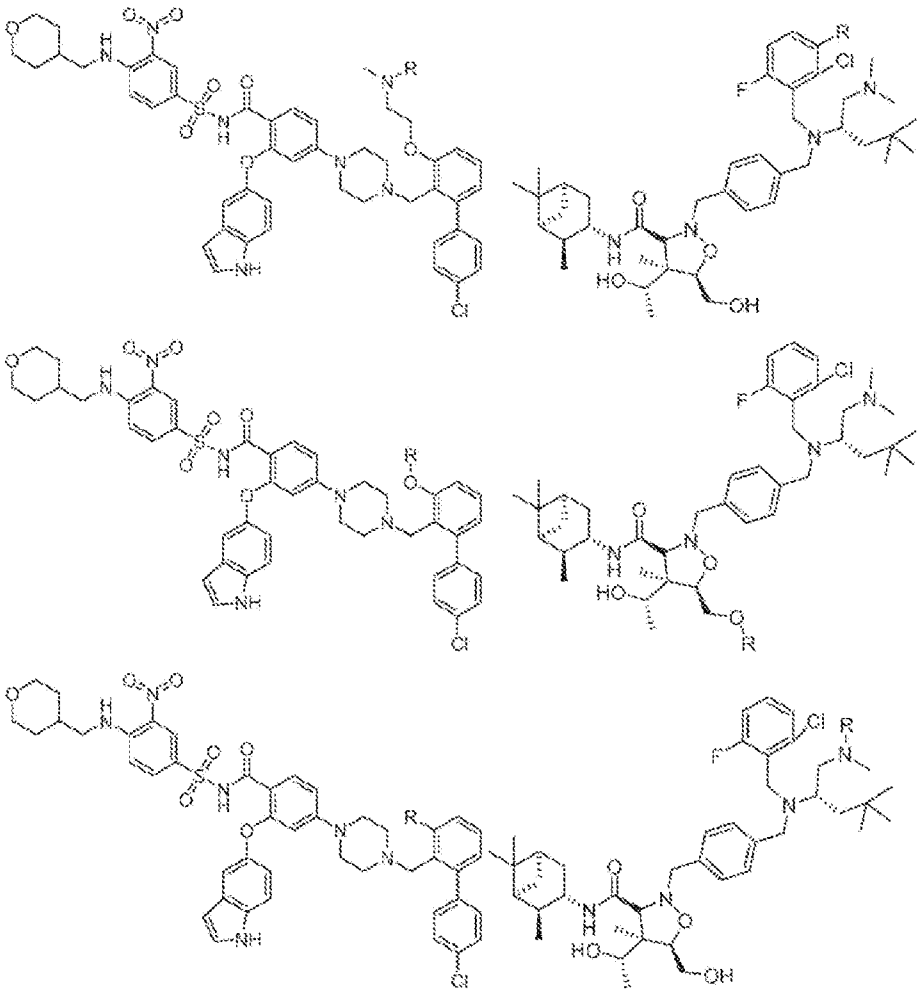


FIG. 2GG

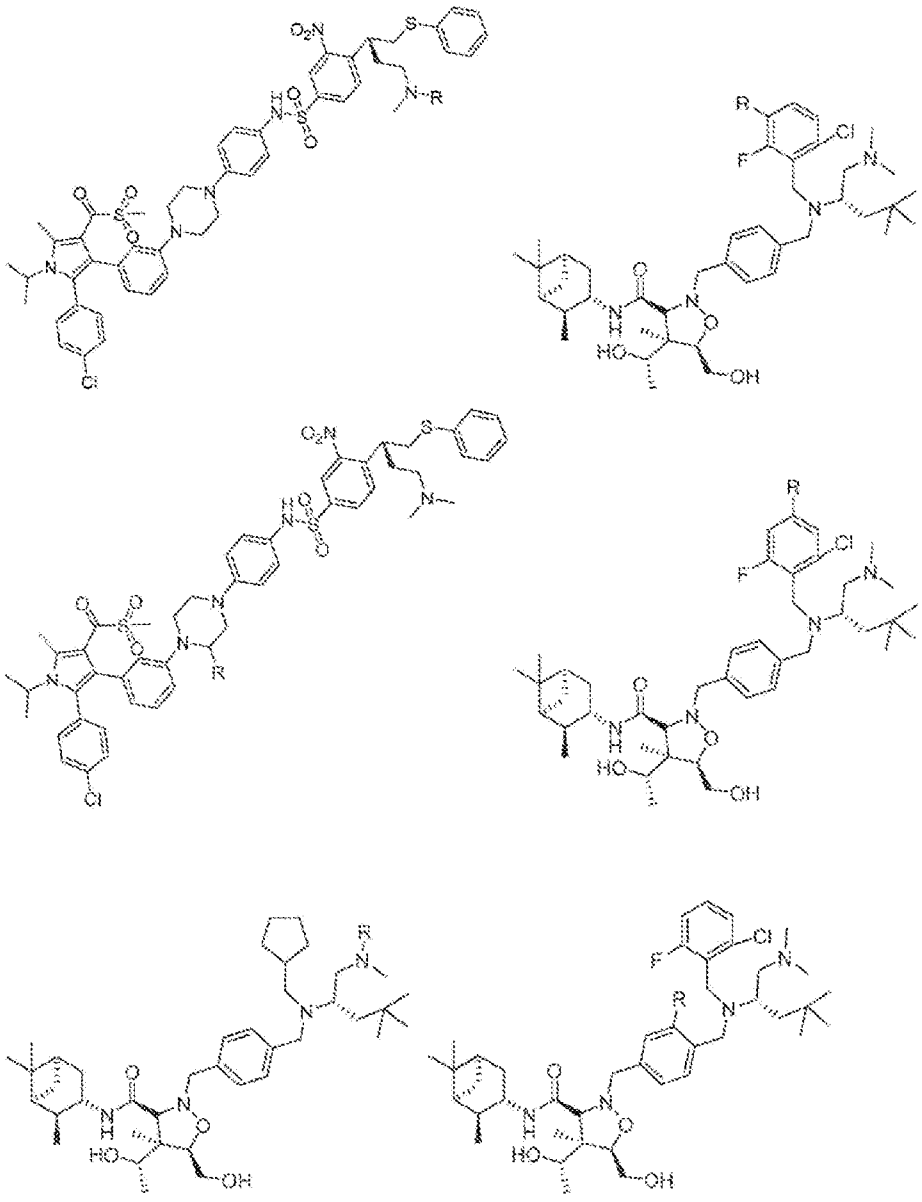


FIG. 2HH

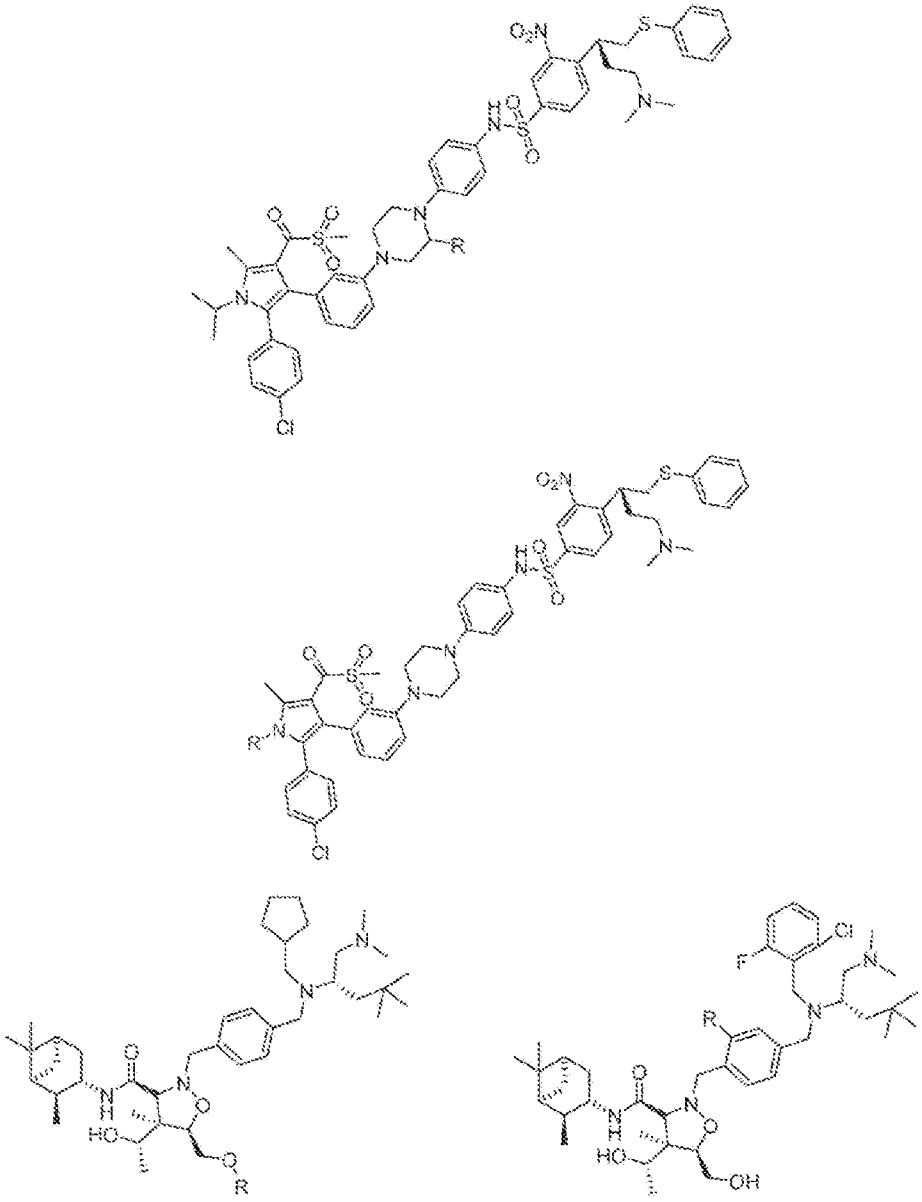


FIG. 2II

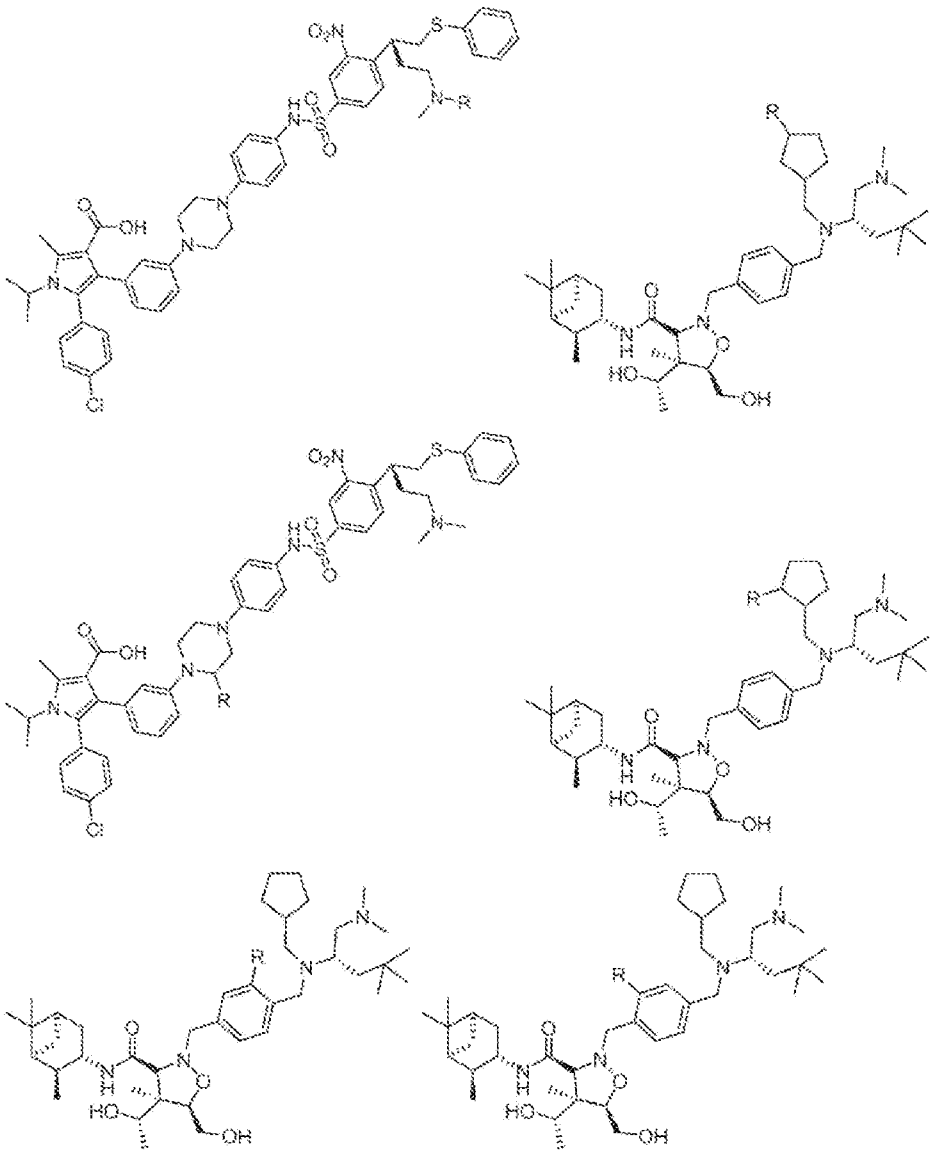


FIG. 2JJ

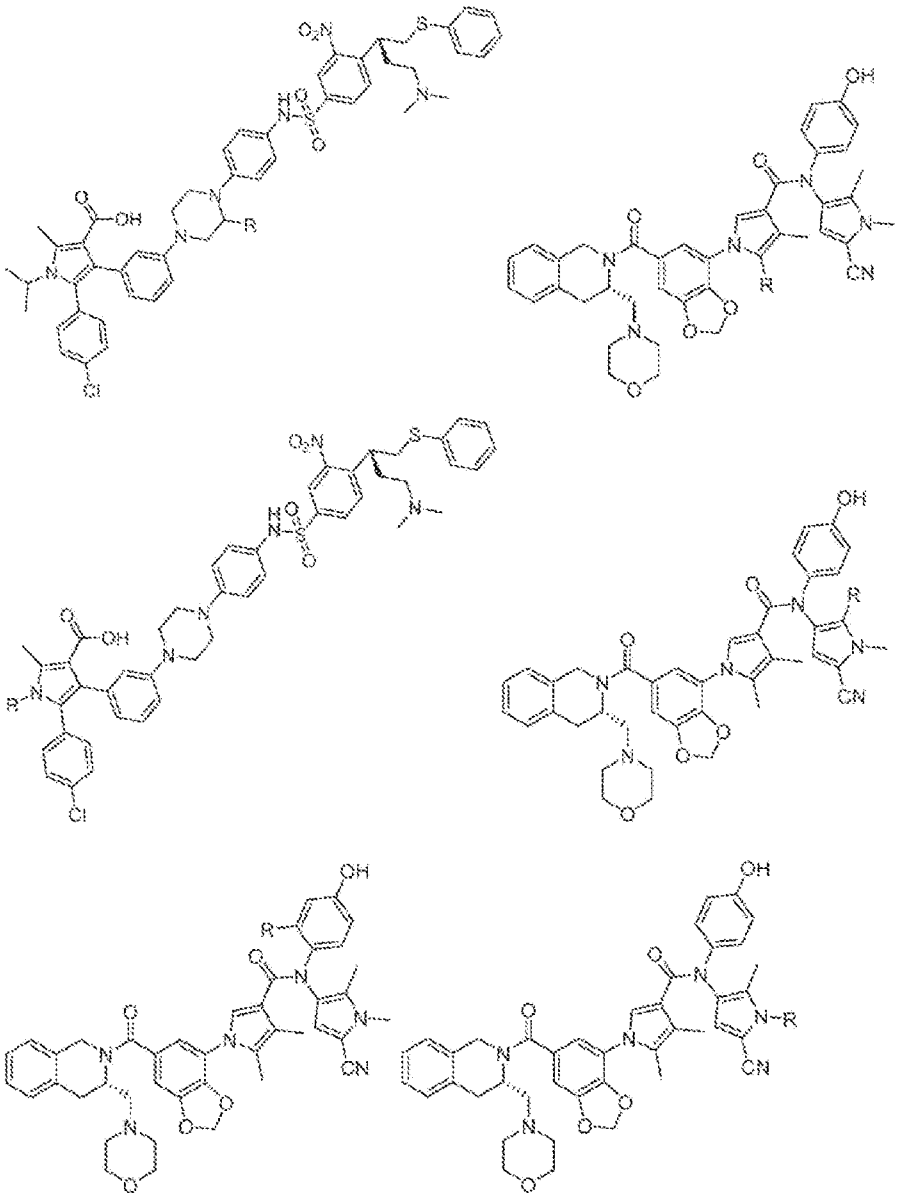


FIG. 2KK

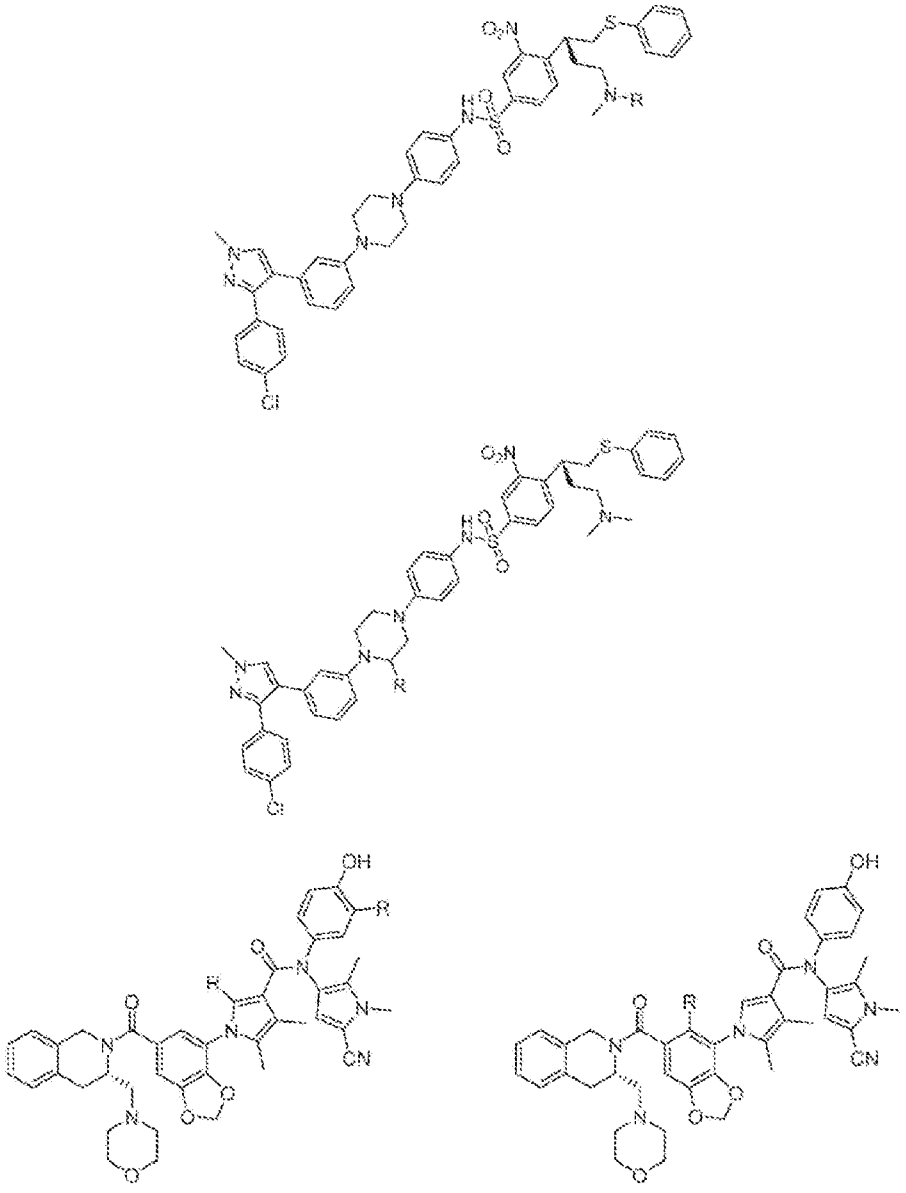


FIG. 2LL

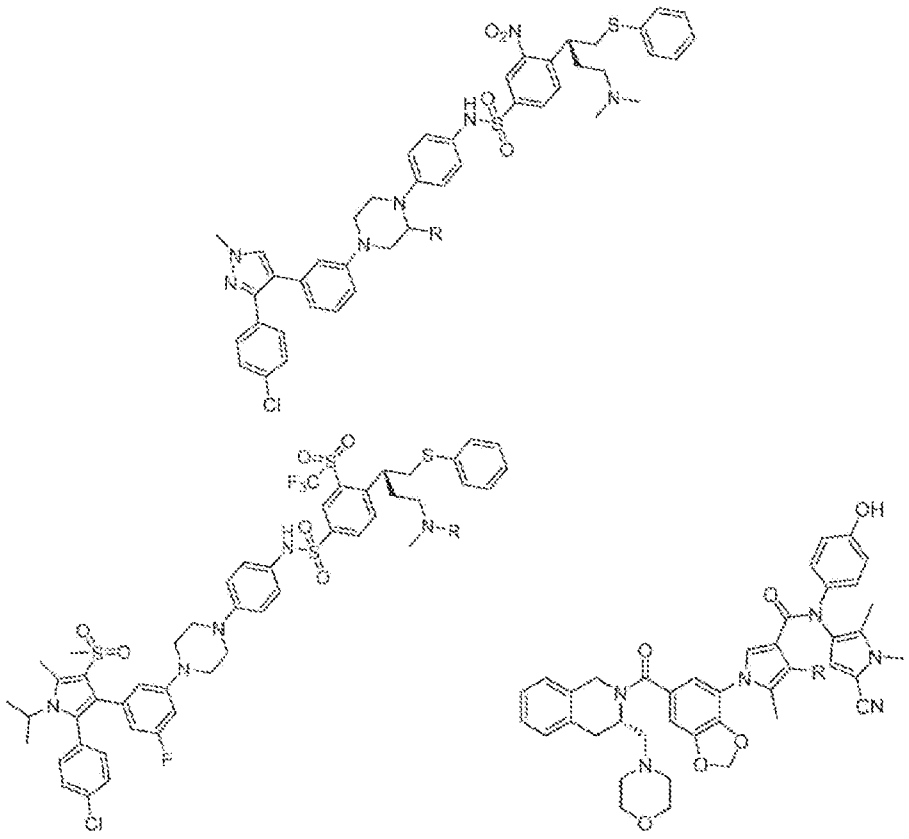


FIG. 2MM

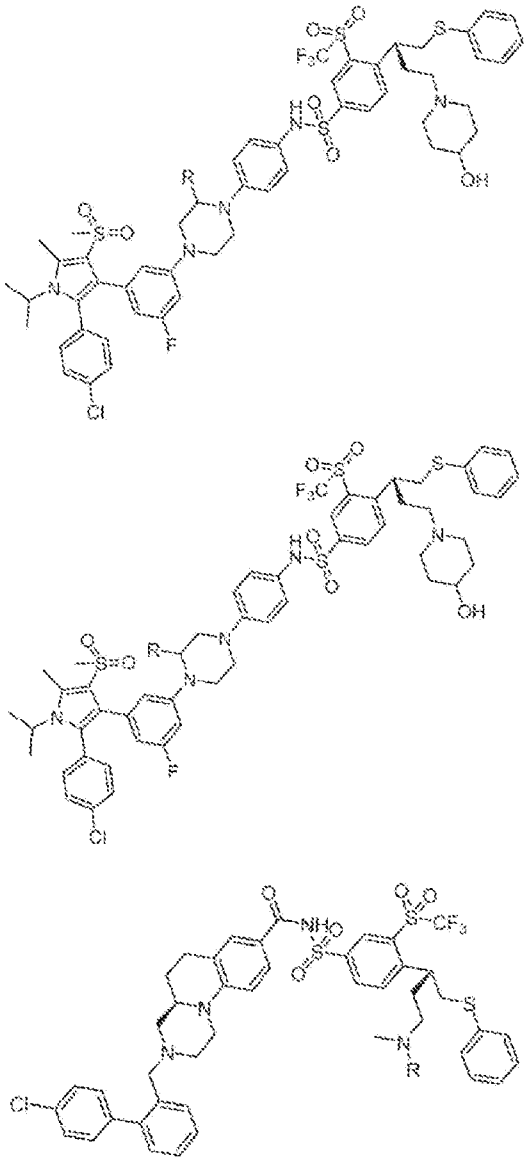


FIG. 2NN

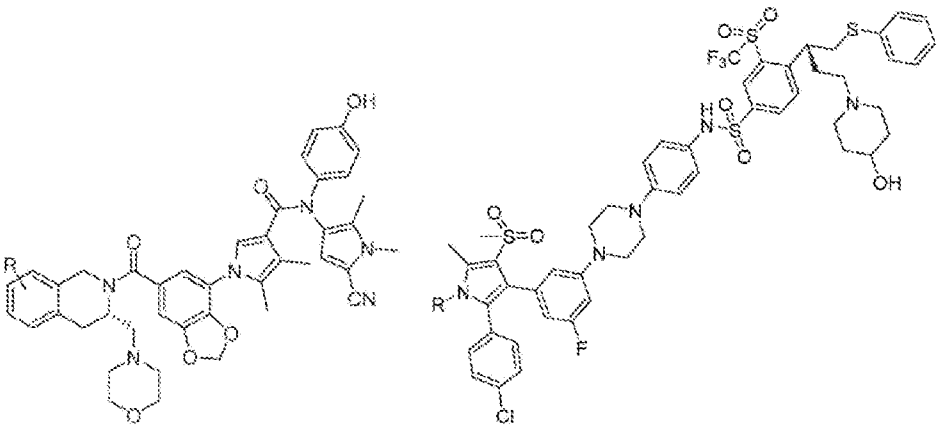


FIG. 2OO

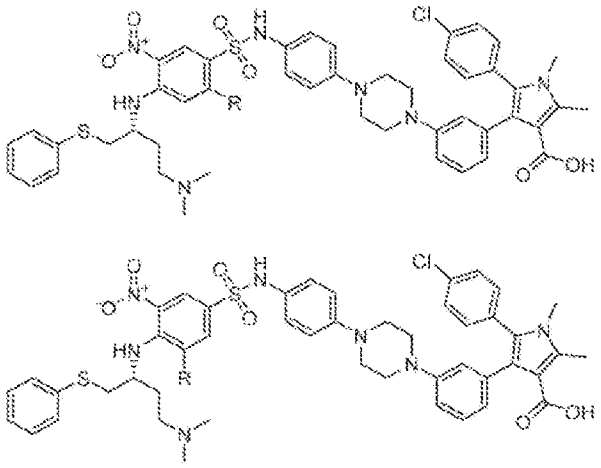


FIG. 2PP

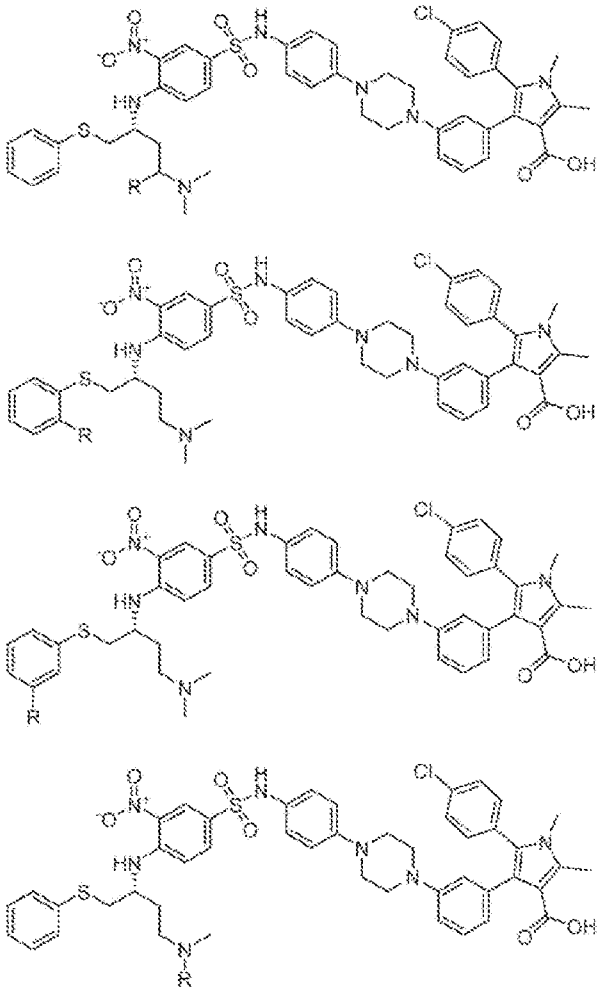


FIG 2QQ

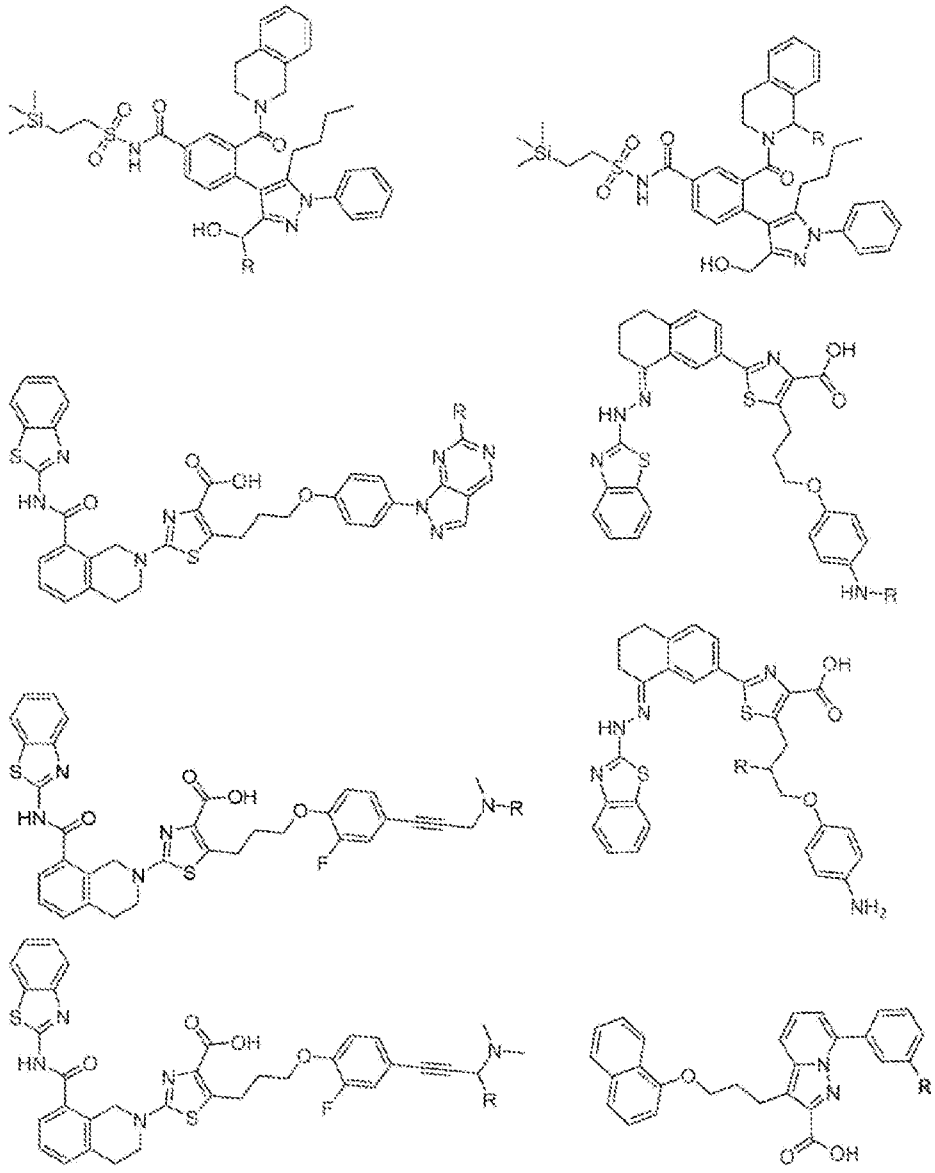
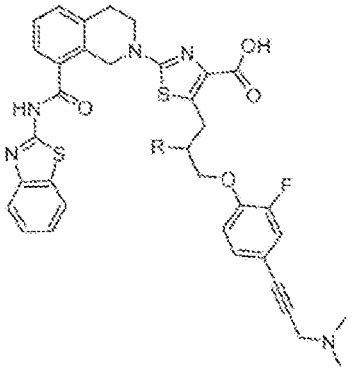
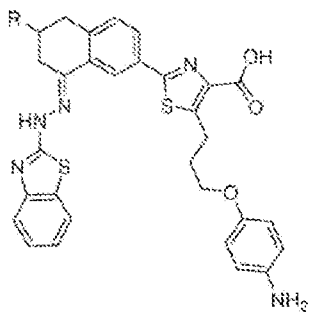
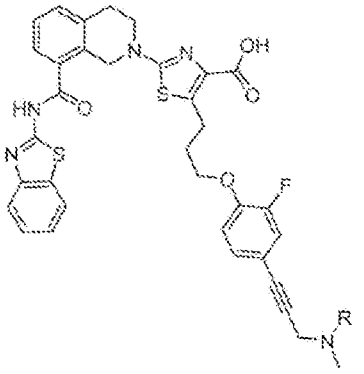
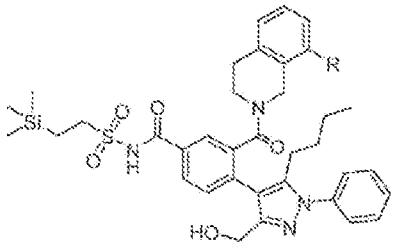


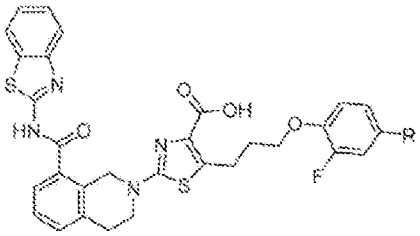
FIG. 2RR











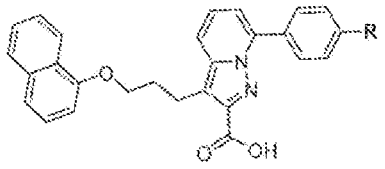


FIG. 2SS

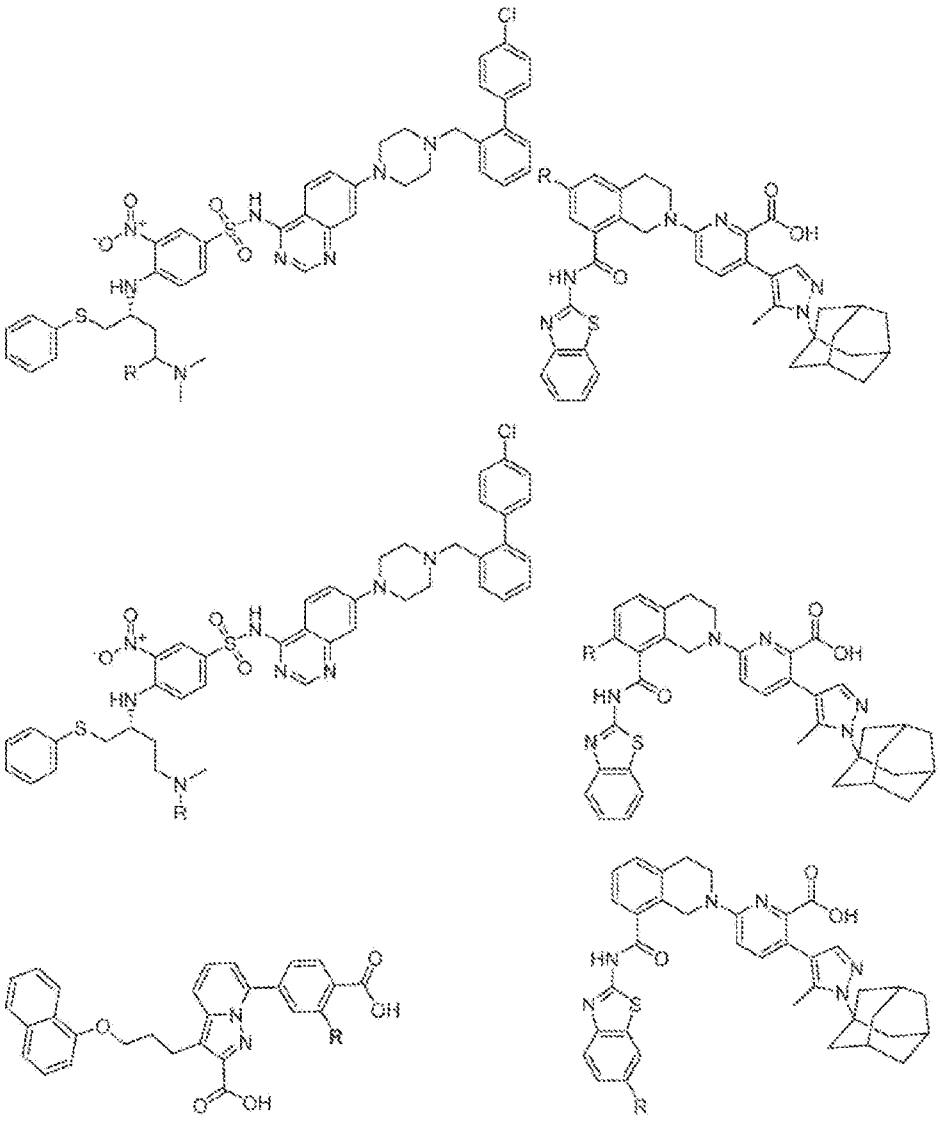


FIG. 2TT

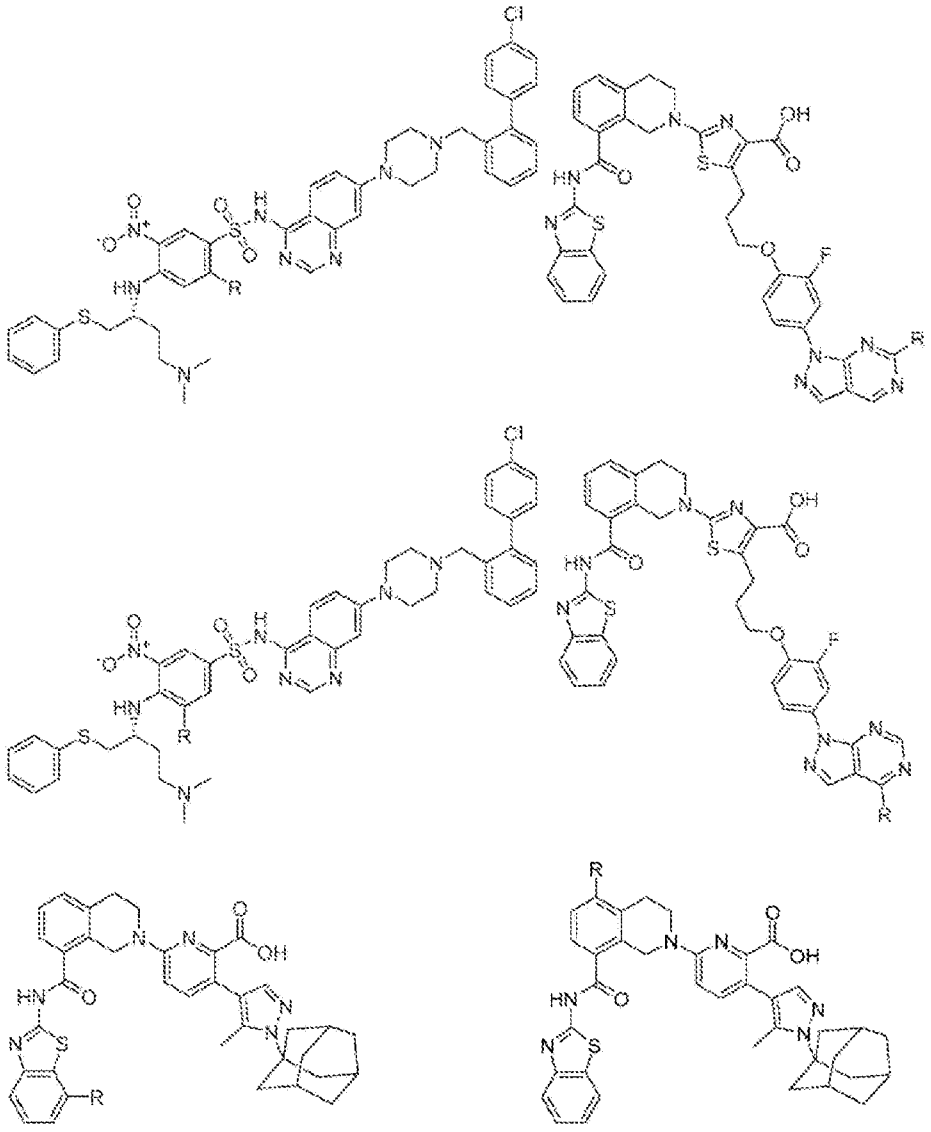


FIG. 2UU

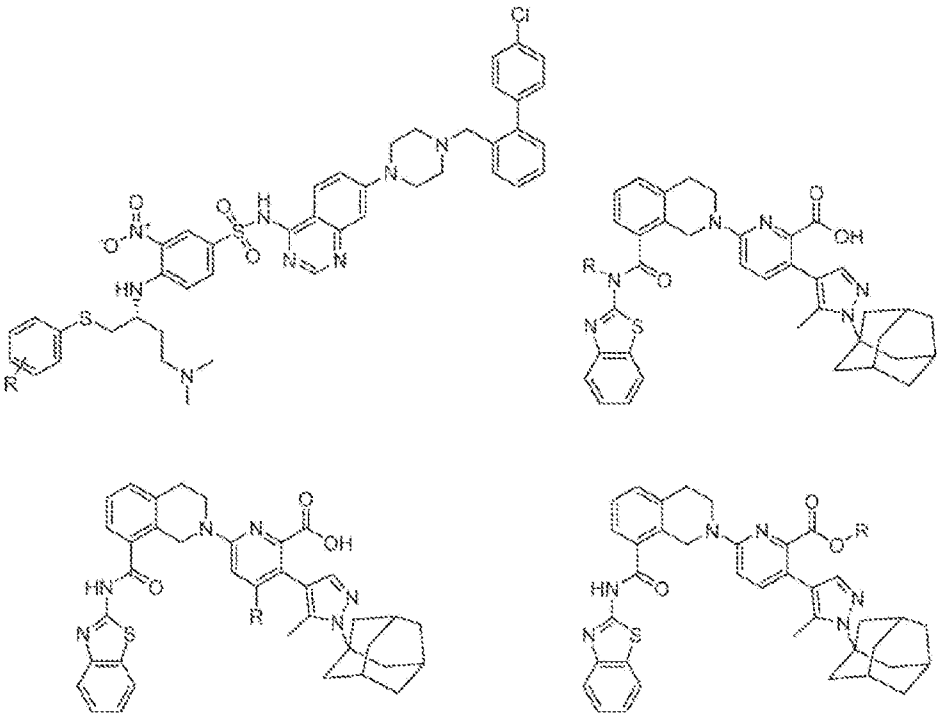


FIG. 2VV

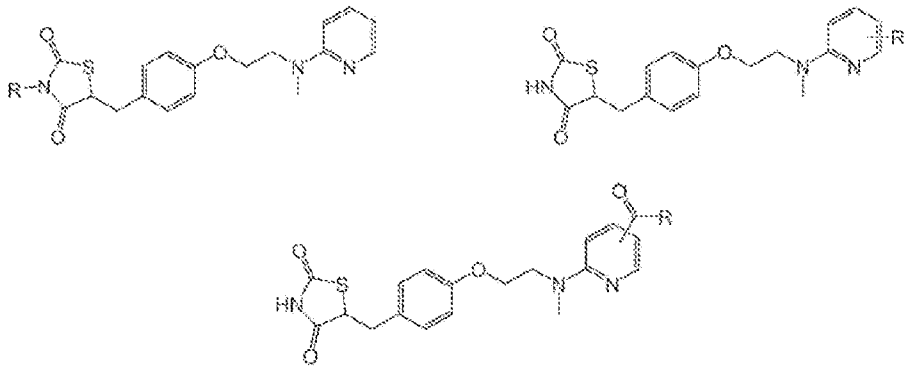


FIG. 2WW

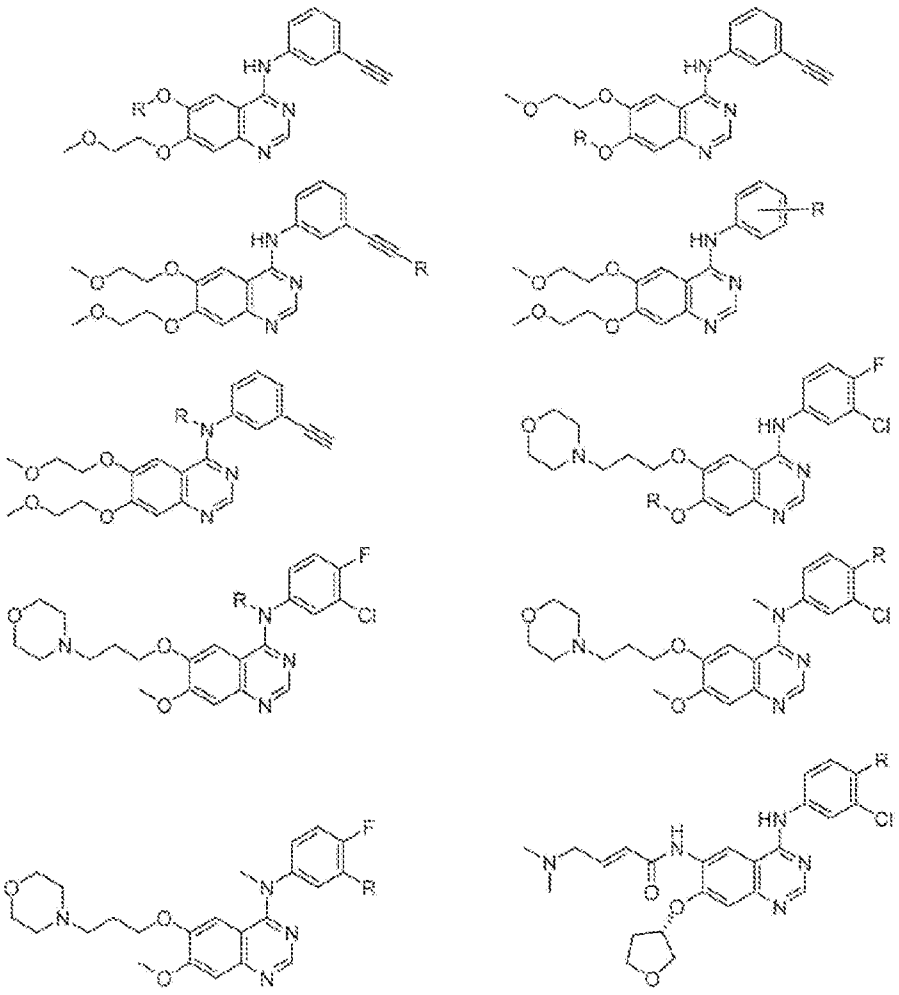


FIG. 2XX

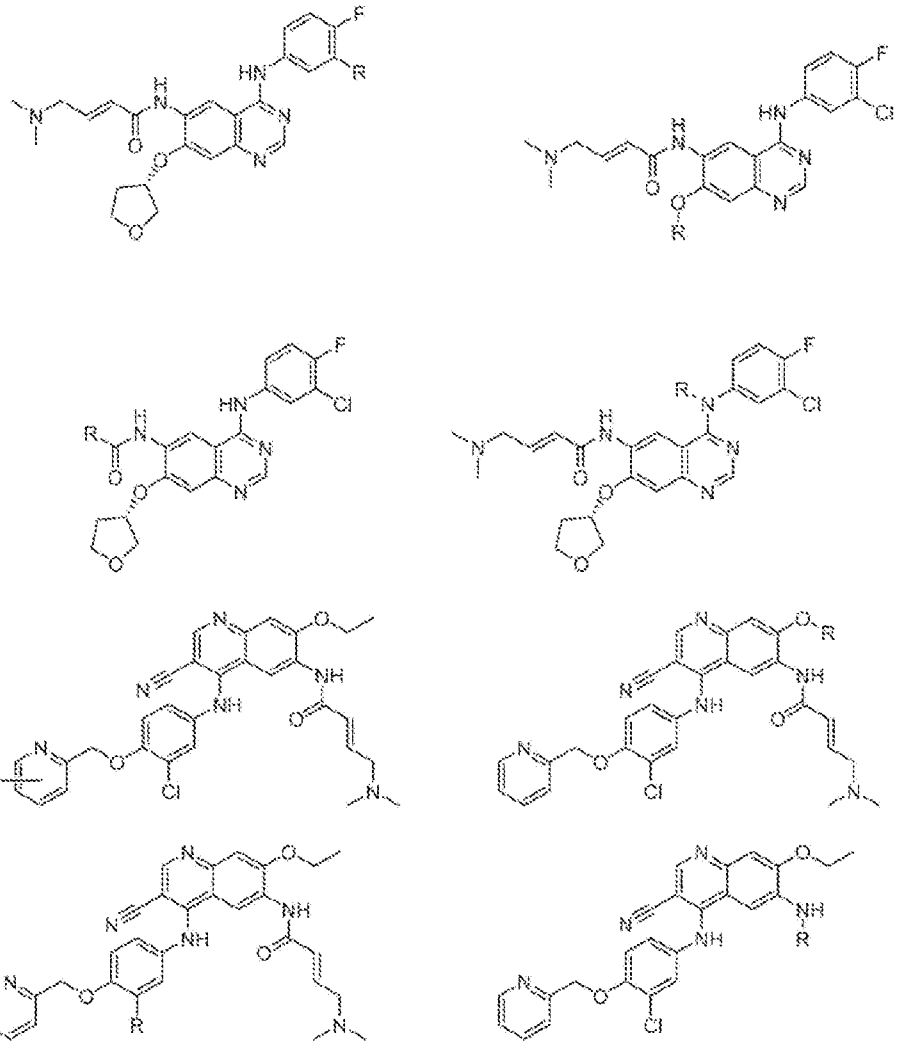


FIG. 2YY

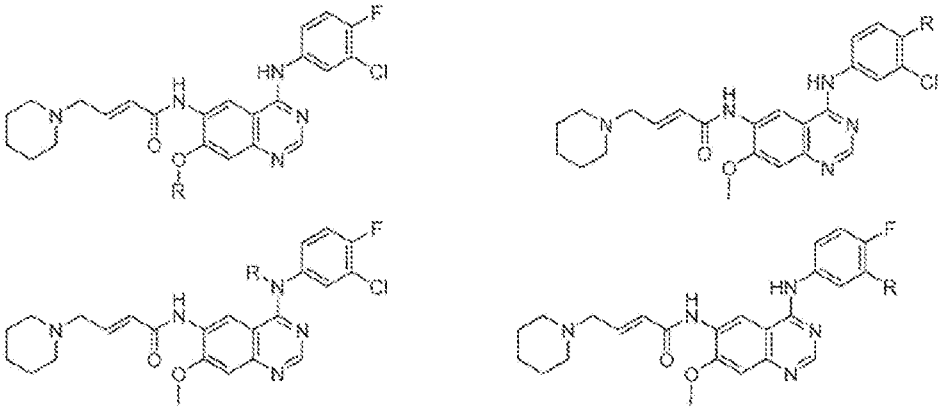


FIG. 2ZZ

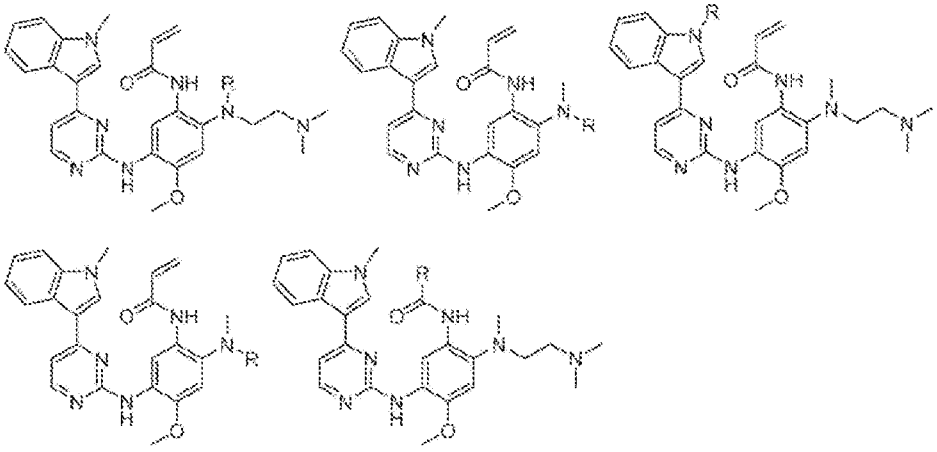


FIG 2AAA

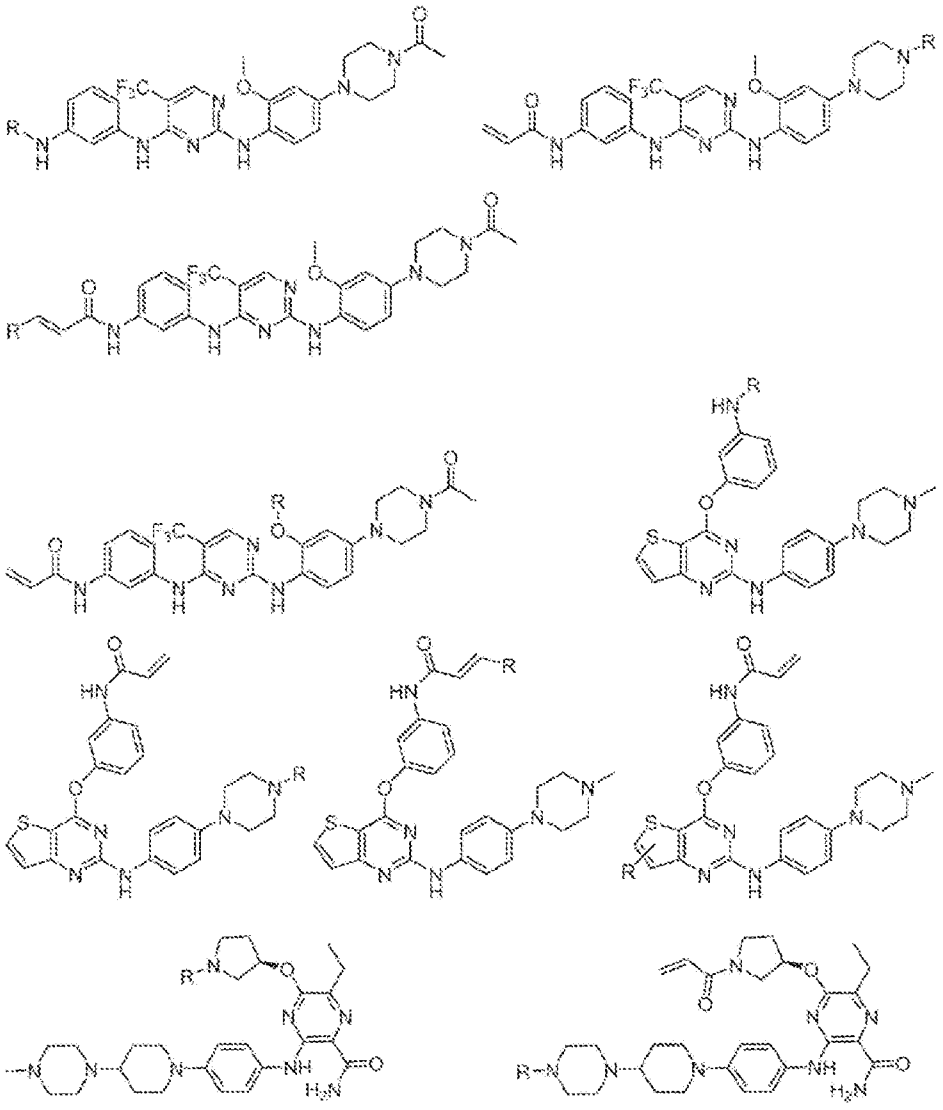


FIG. 2BBB

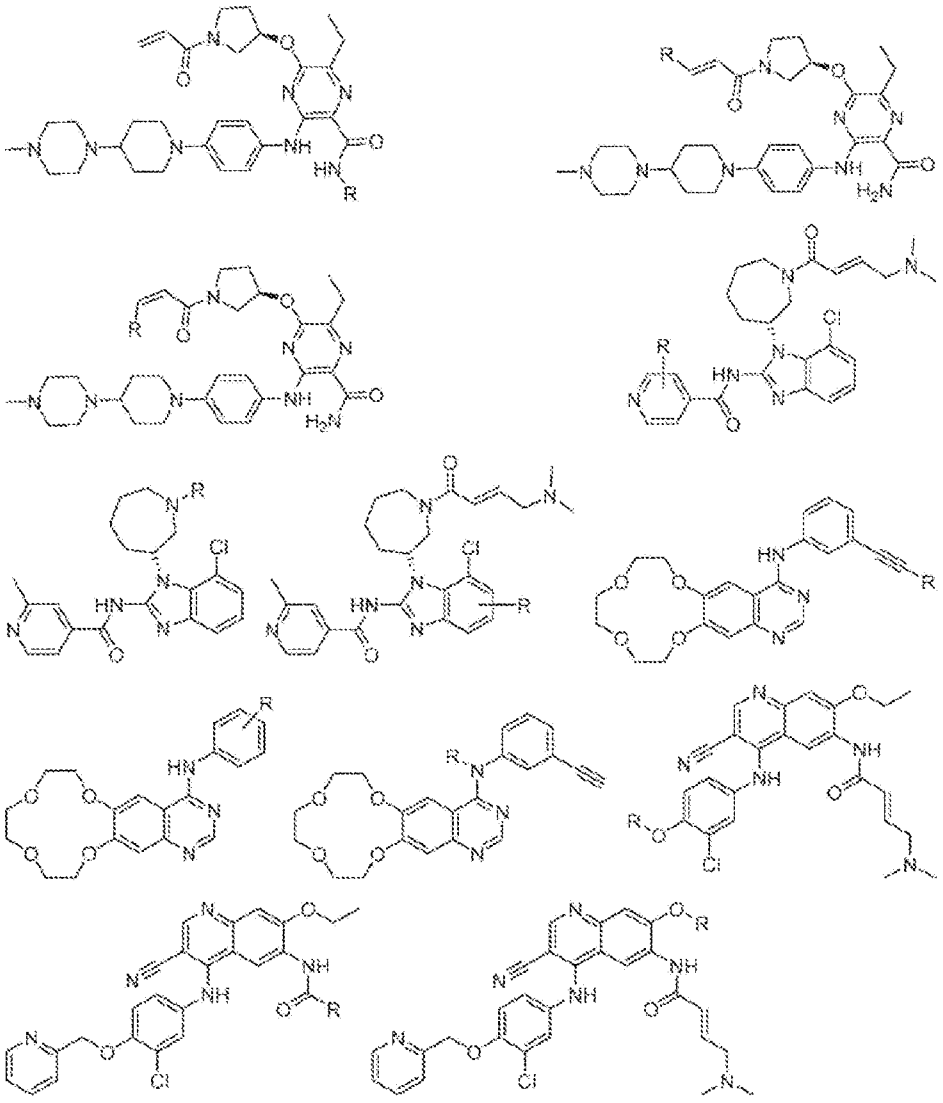


FIG. 2CCC

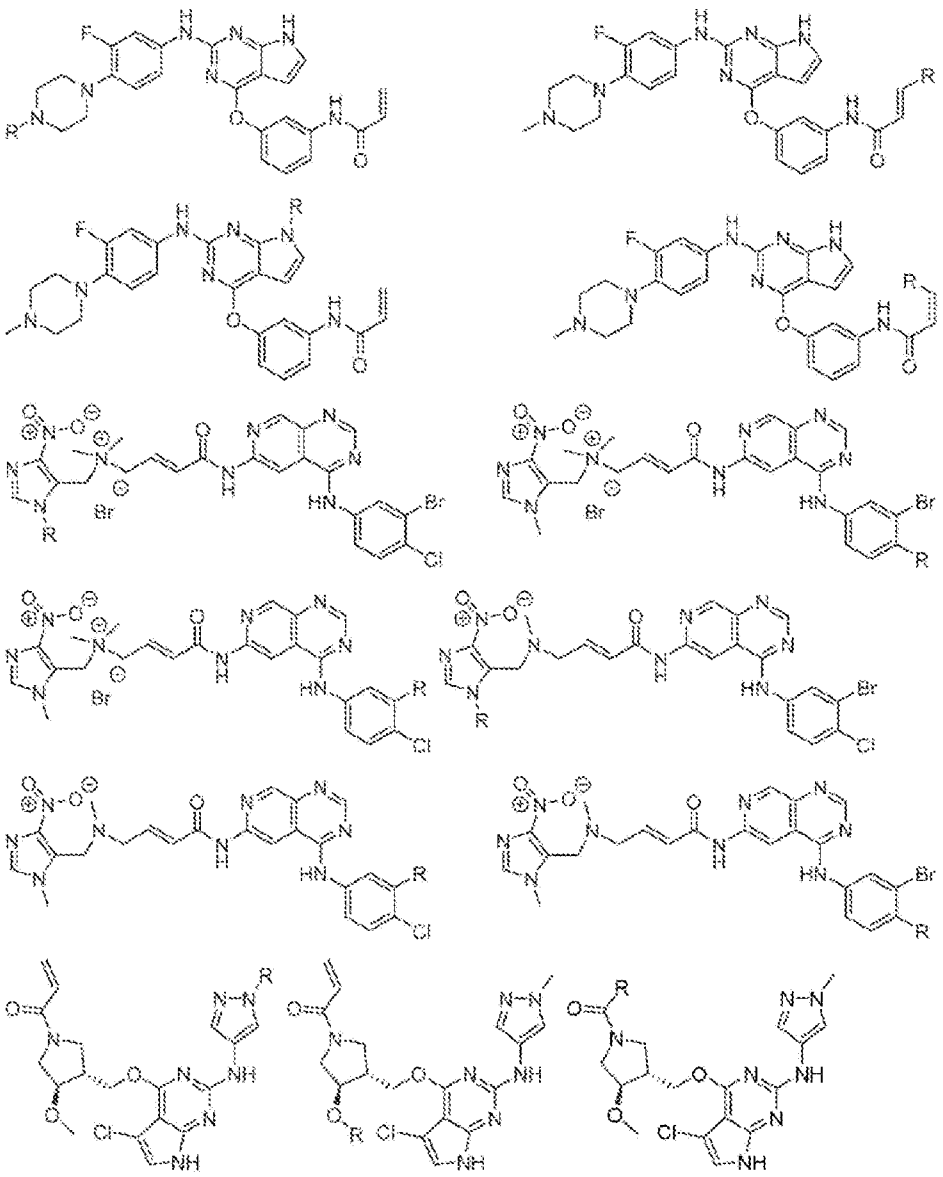


FIG. 2DDD

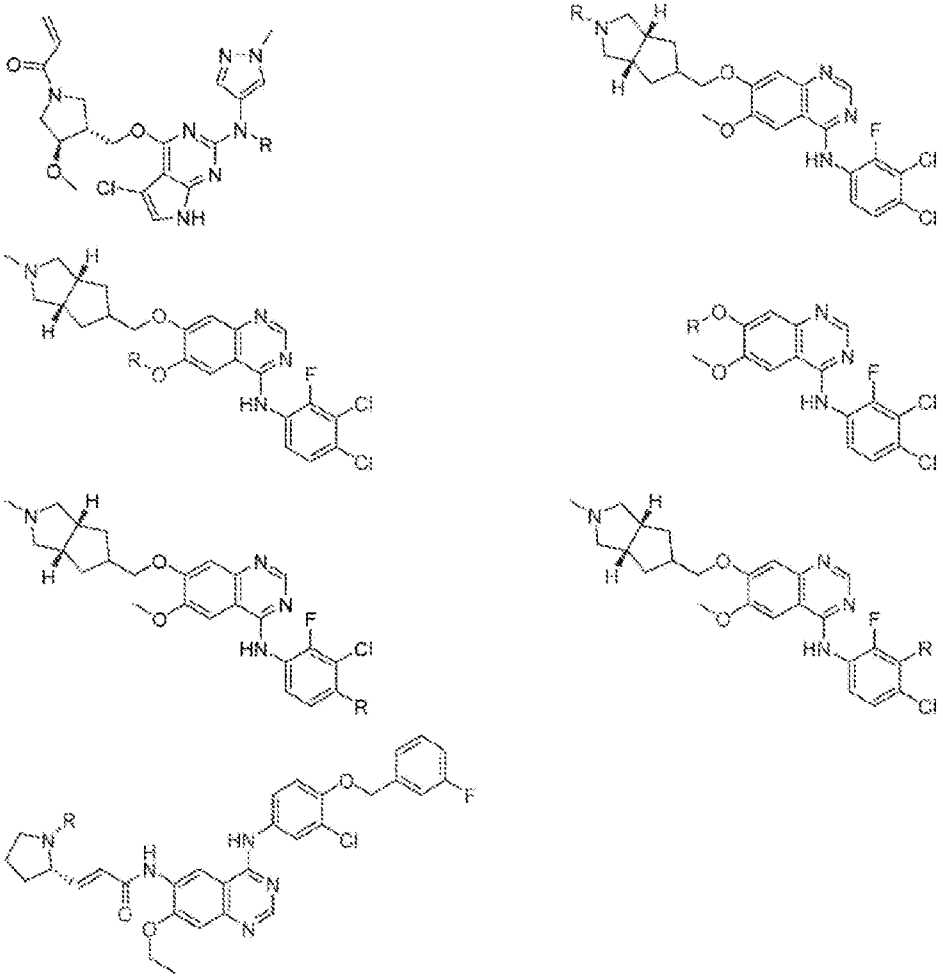


FIG. 2EEE

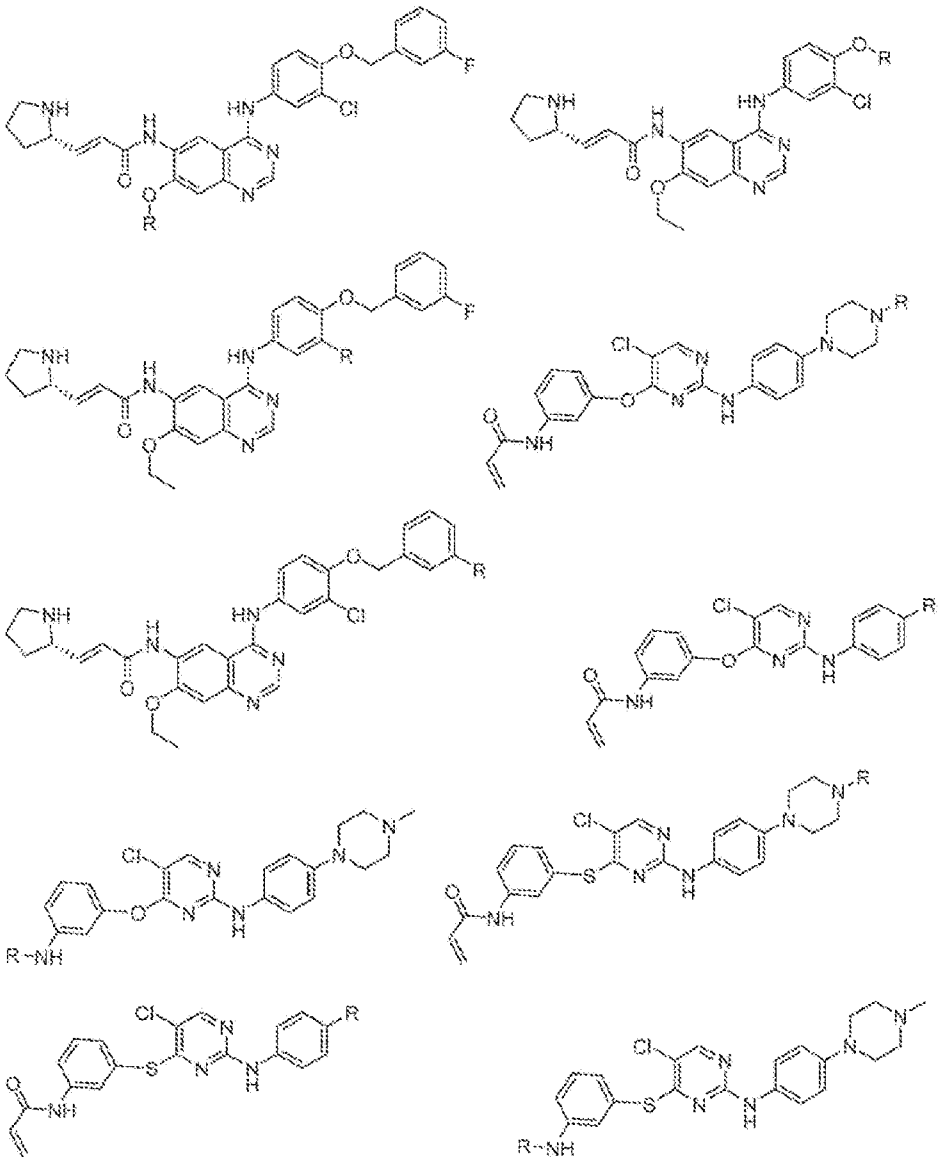


FIG. 2FFF

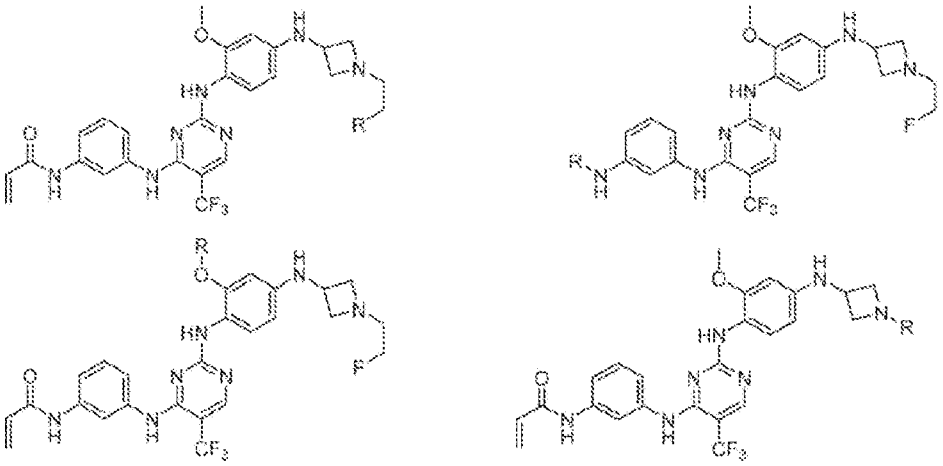


FIG. 2GGG

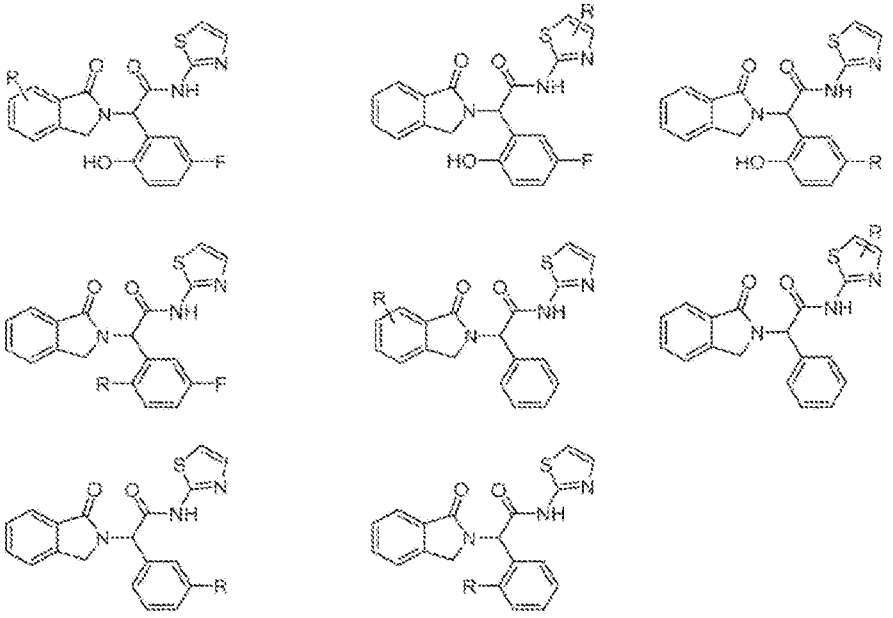


FIG. 2HHH

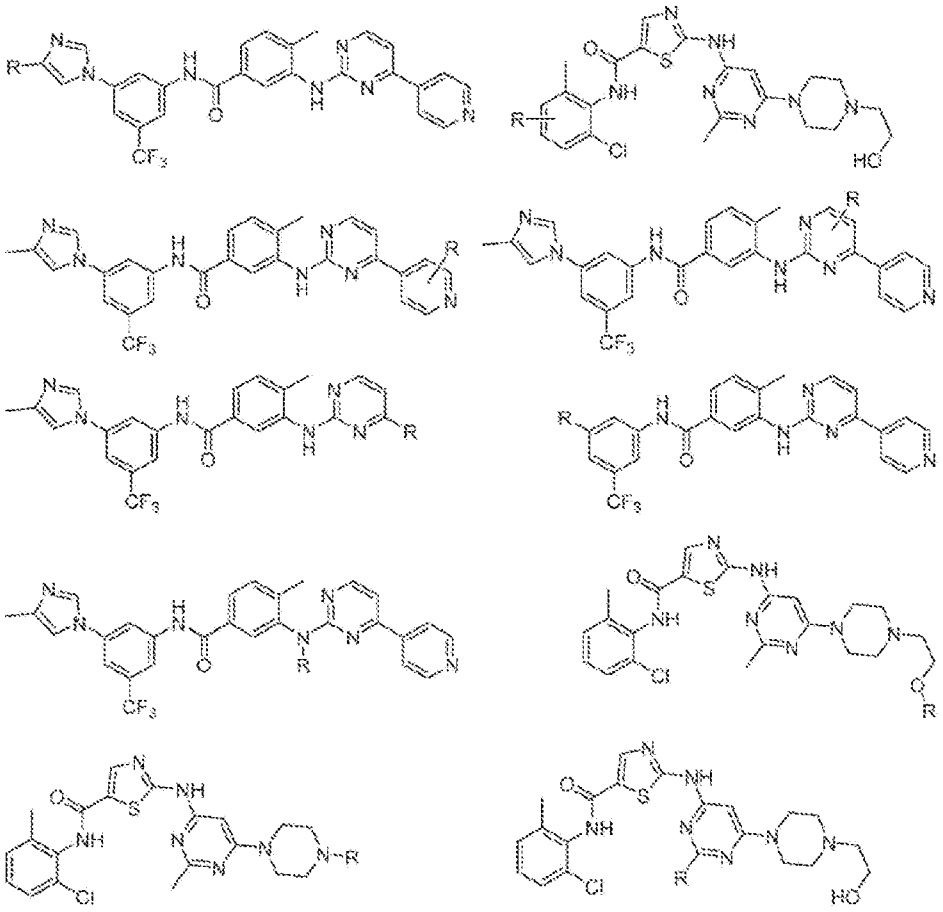


FIG. 2III

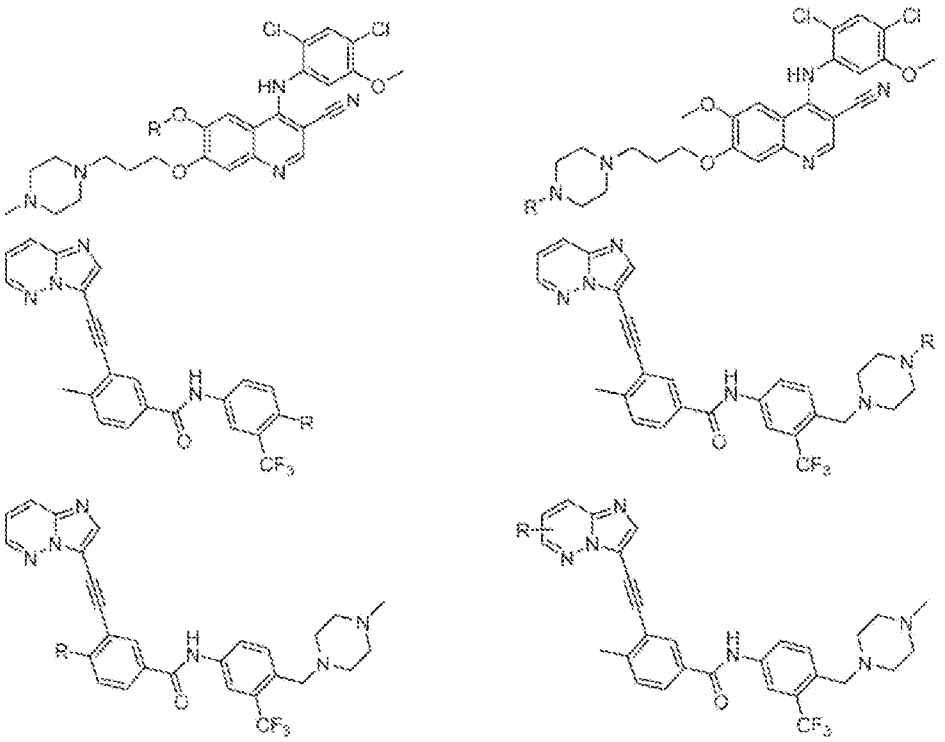


FIG. 2JJJ

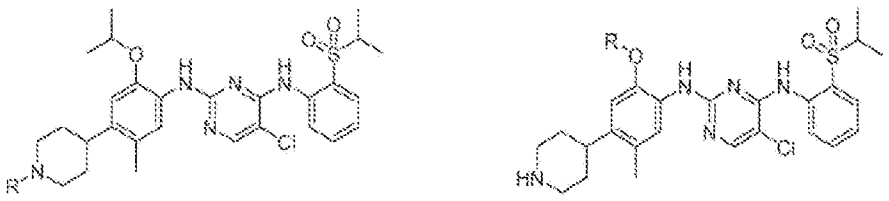


FIG. 2KKK

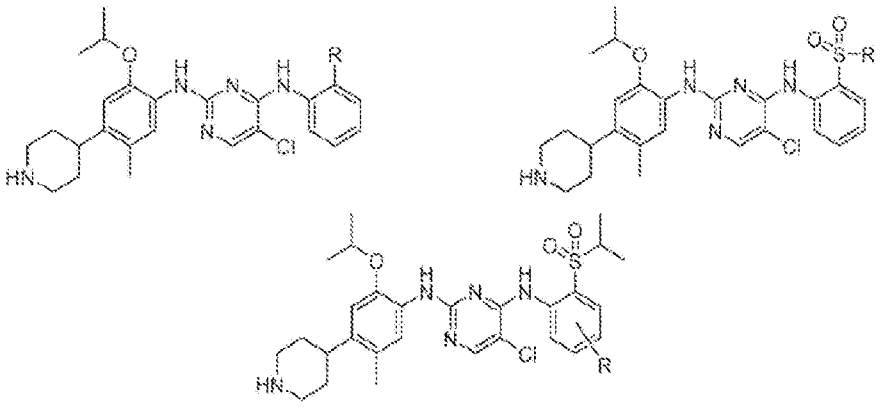


FIG. 2LLL

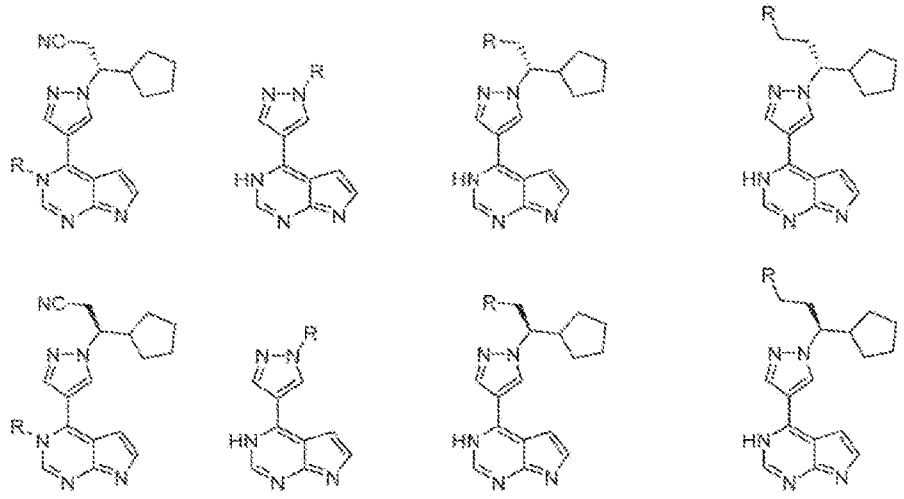


FIG. 2MMM

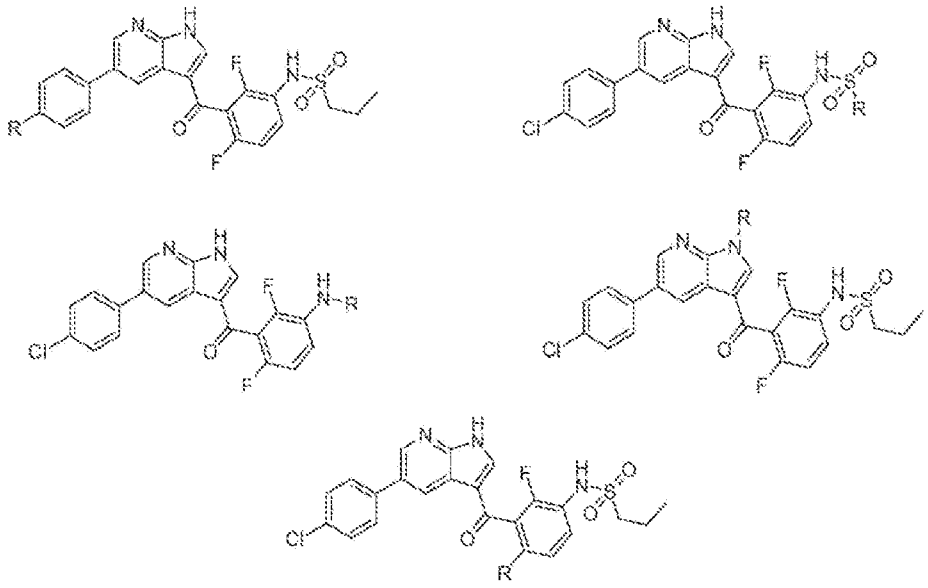


FIG. 2NNN

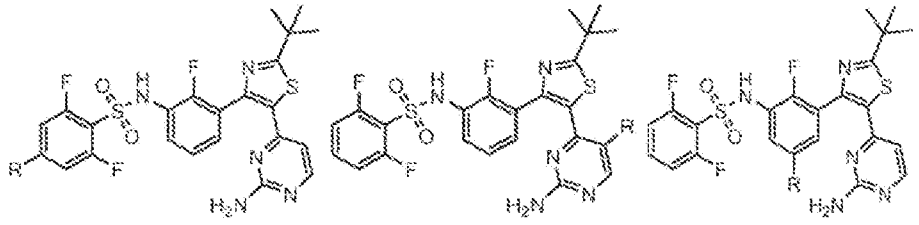


FIG. 2OOO

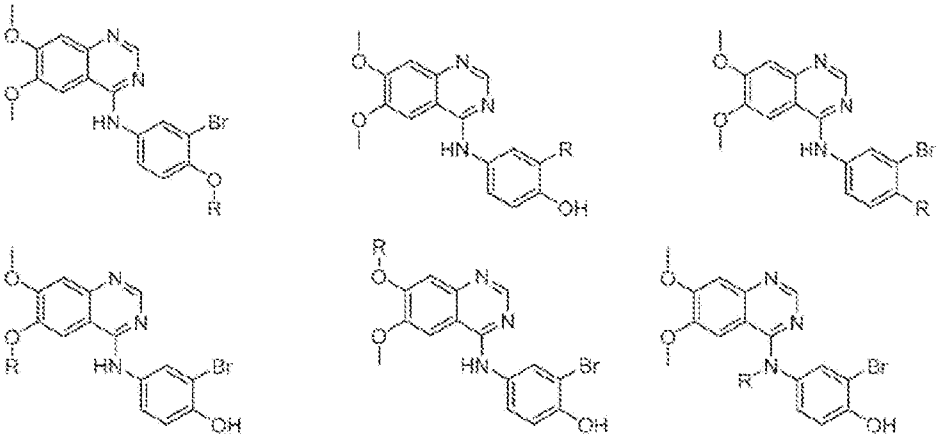


FIG. 2PPP

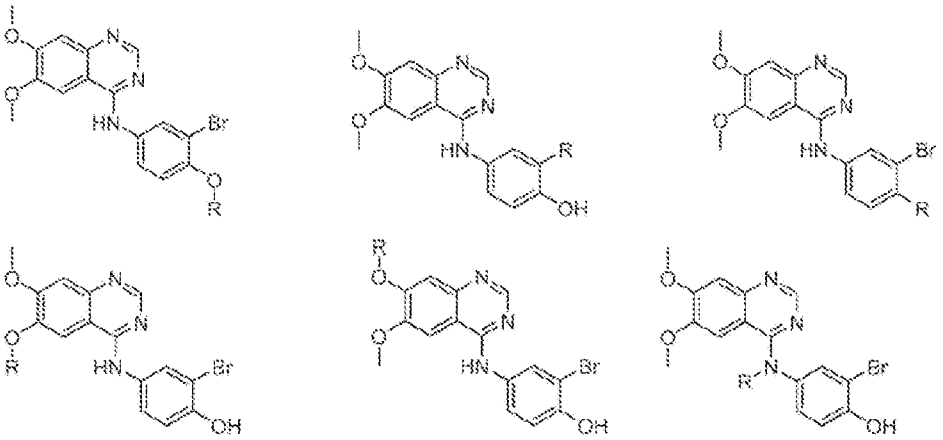


FIG. 2QQQ

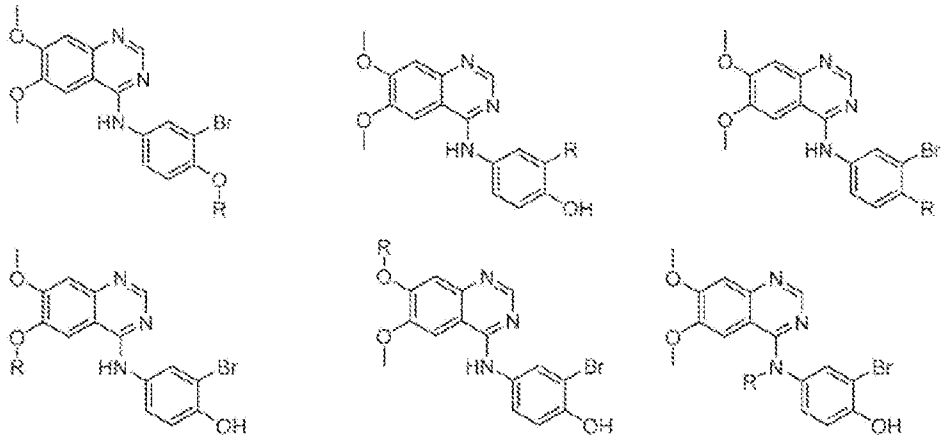


FIG. 2RRR

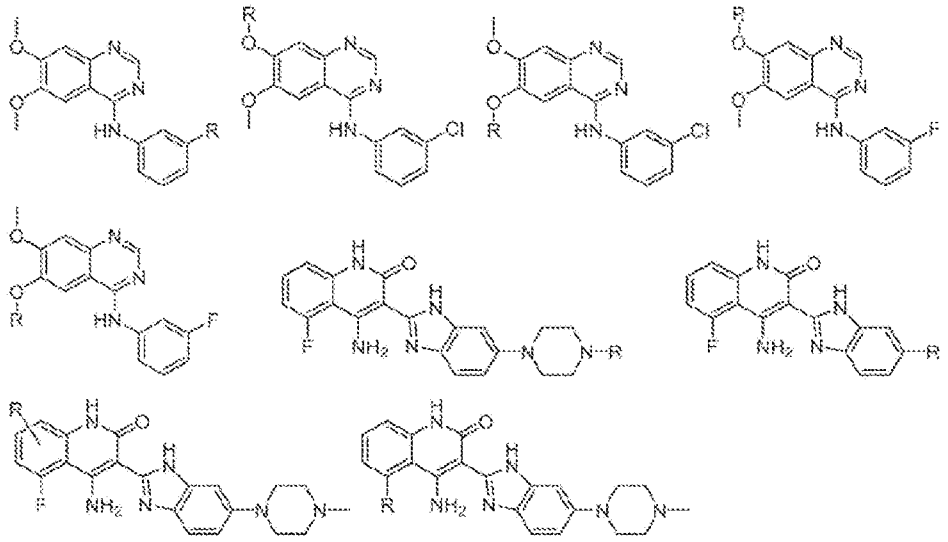


FIG. 2SSS

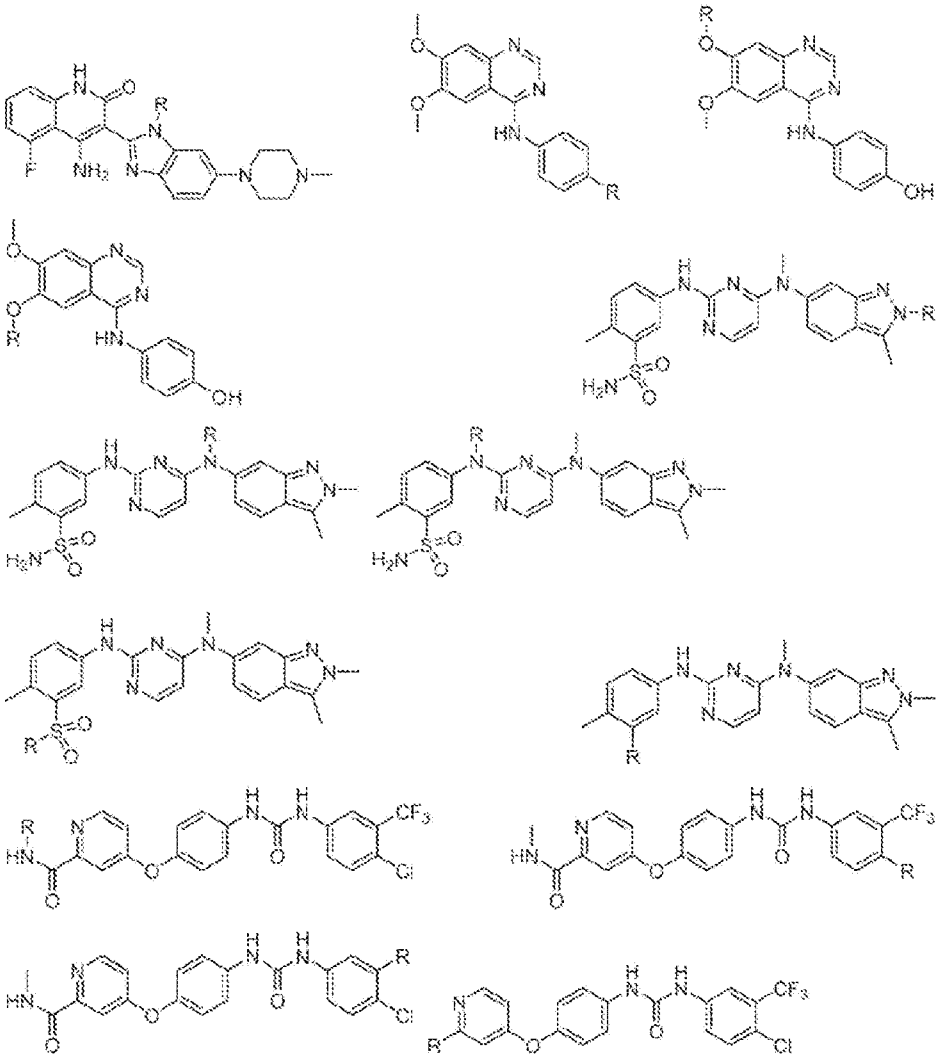


FIG. 2TTT

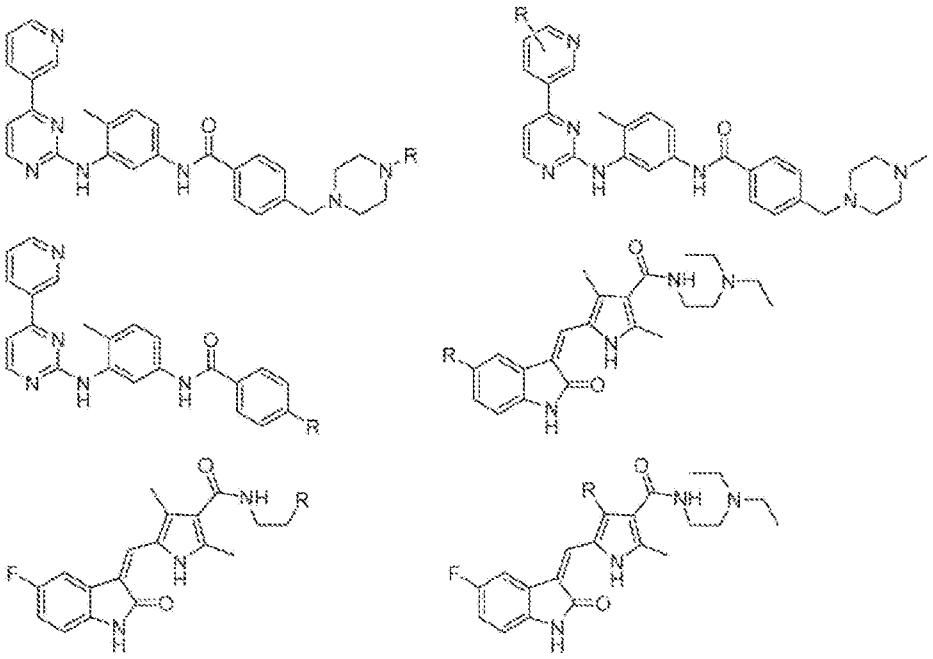


FIG. 2UUU

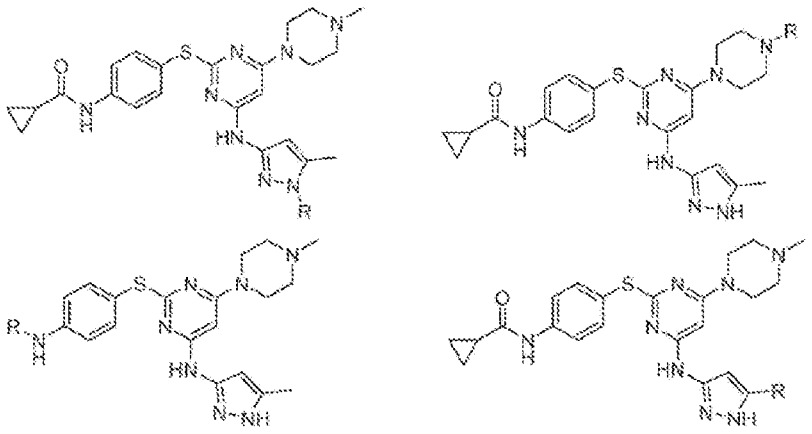


FIG. 2VVV

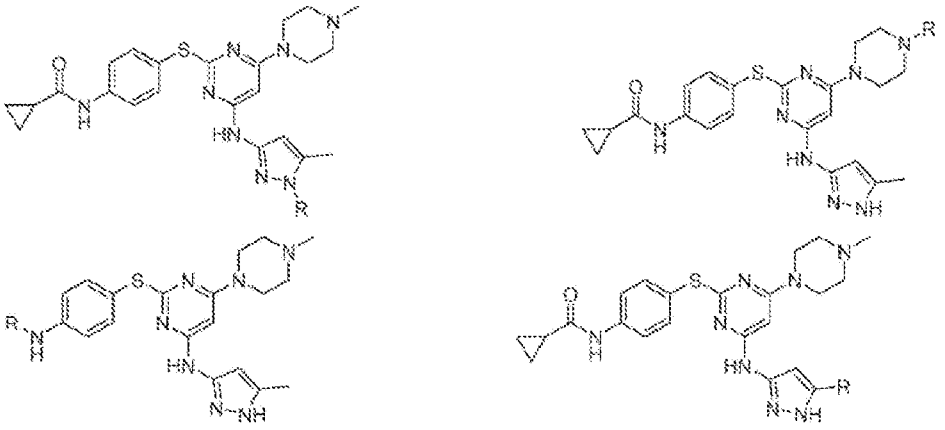


FIG. 2WWW

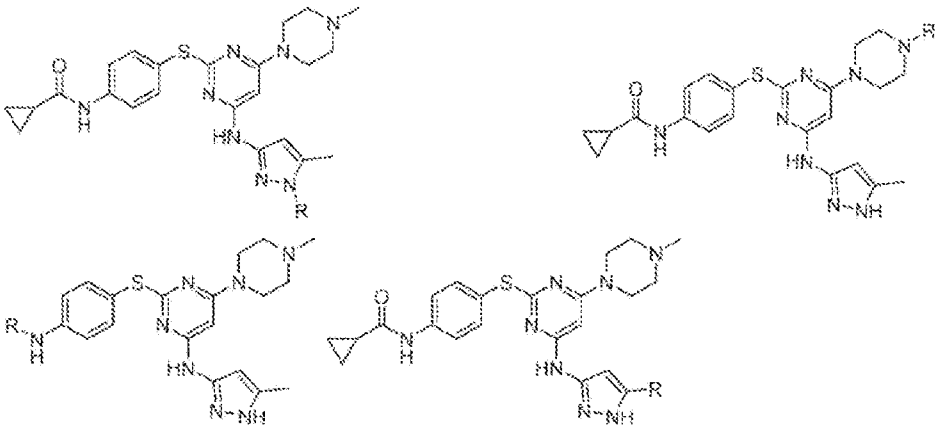


FIG. 2XXX

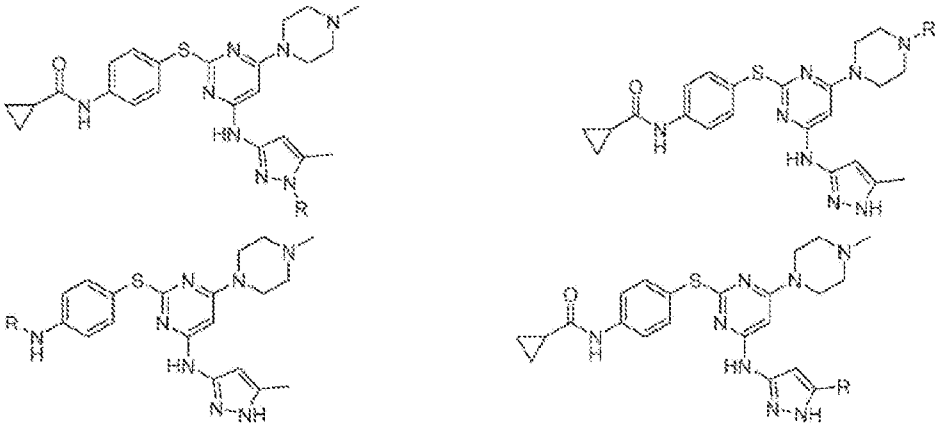


FIG. 2YYY

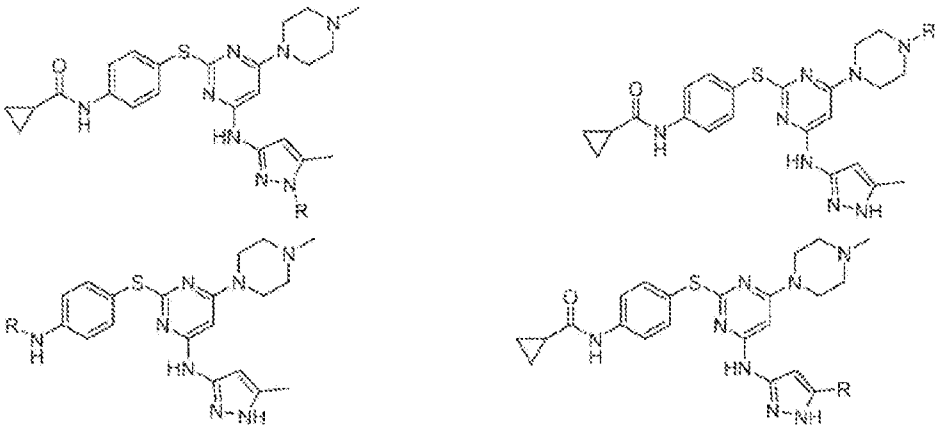


FIG. 2ZZZ

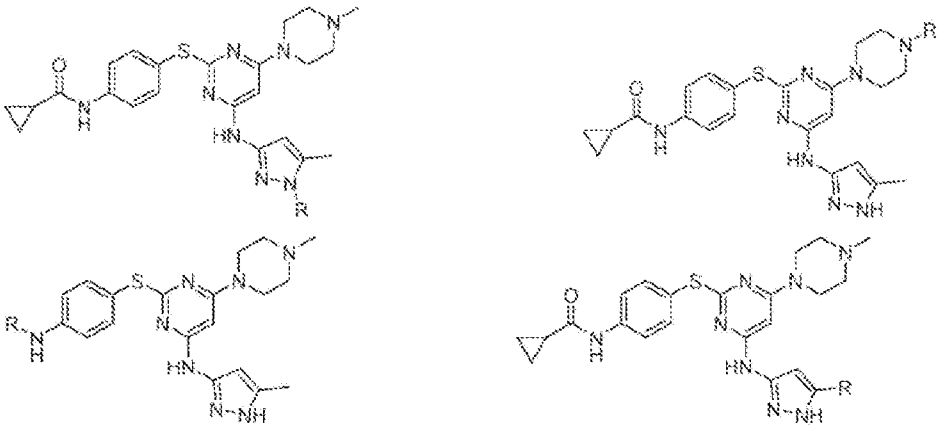


FIG. 2AAAA

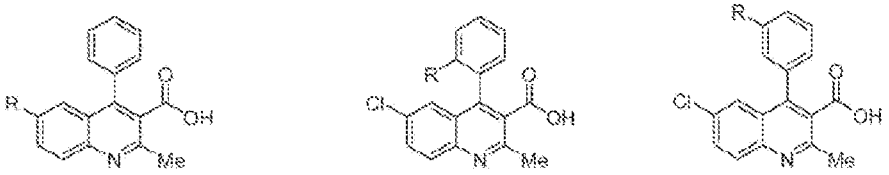


FIG. 2BBBB

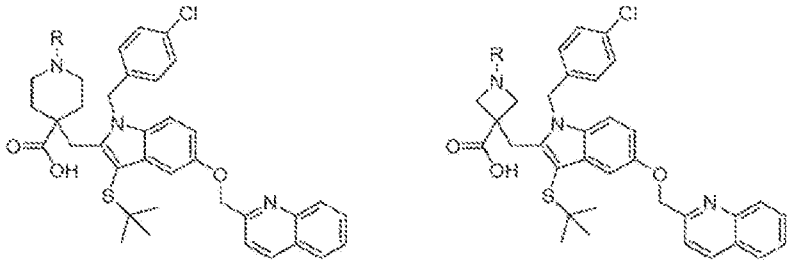


FIG. 2CCCC

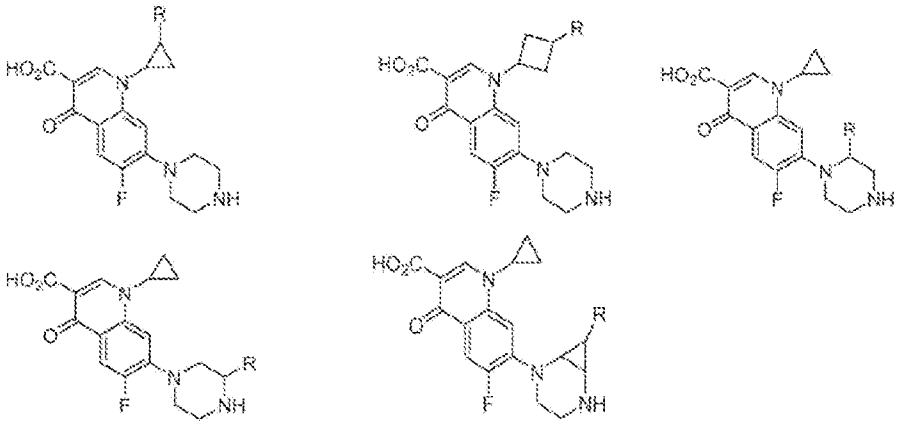


FIG. 2DDDD

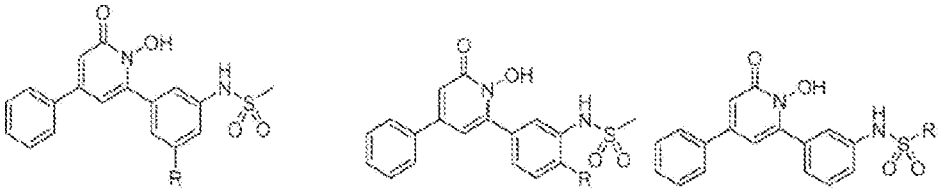


FIG. 2EEEE

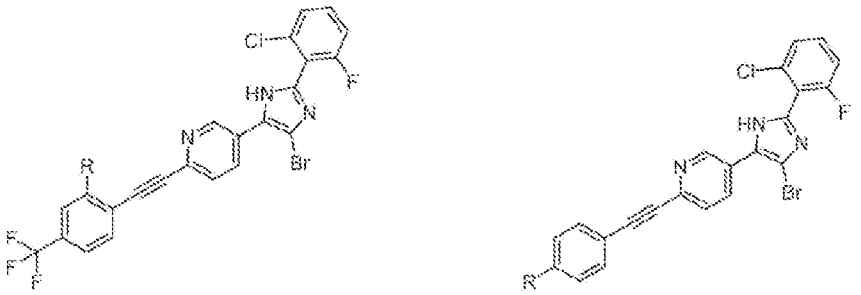


FIG. 2FFFF

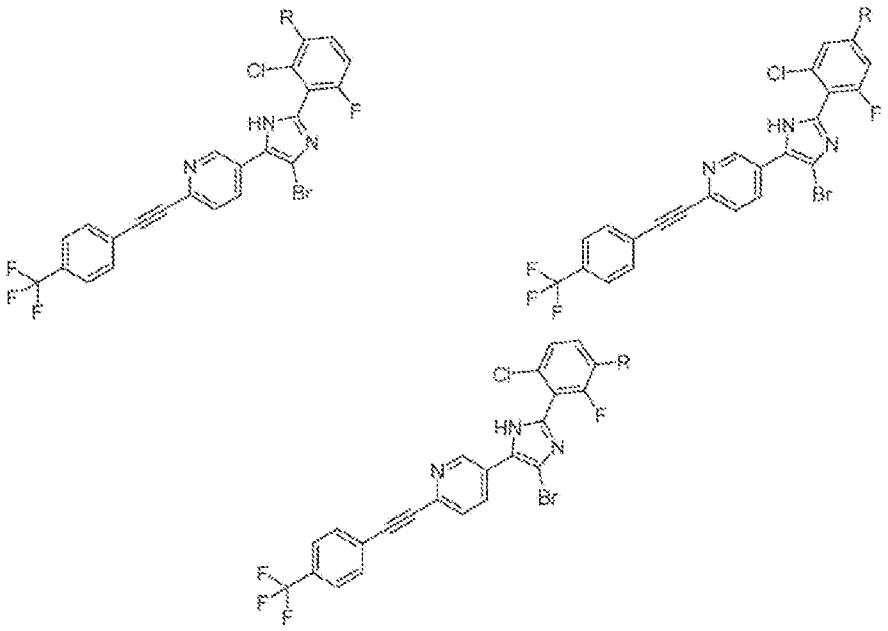


FIG. 2GGGG

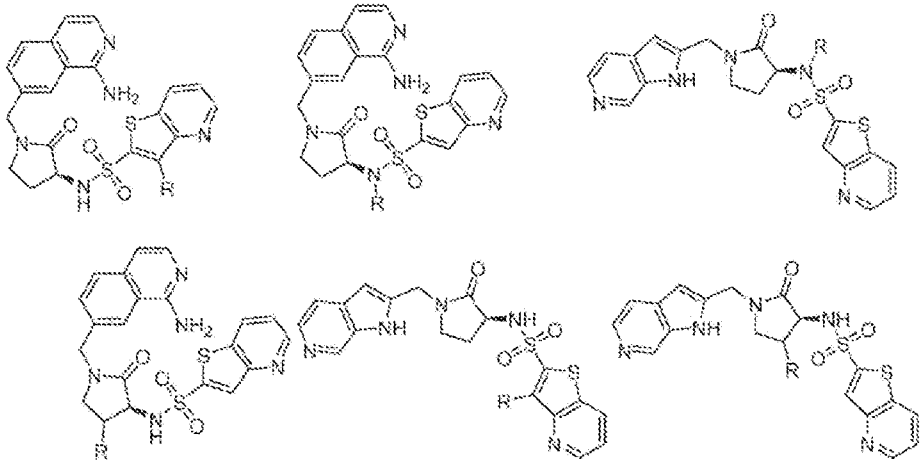


FIG. 2HHHH

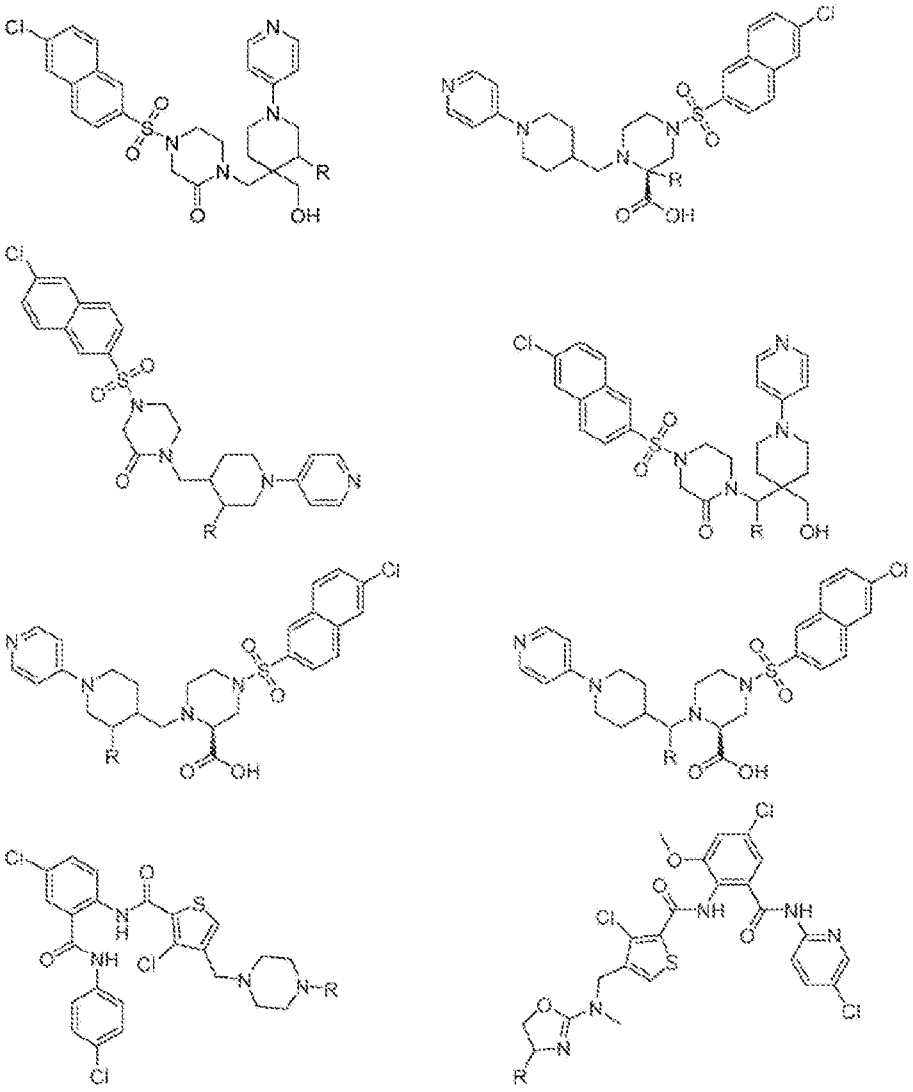


FIG. 2IIII

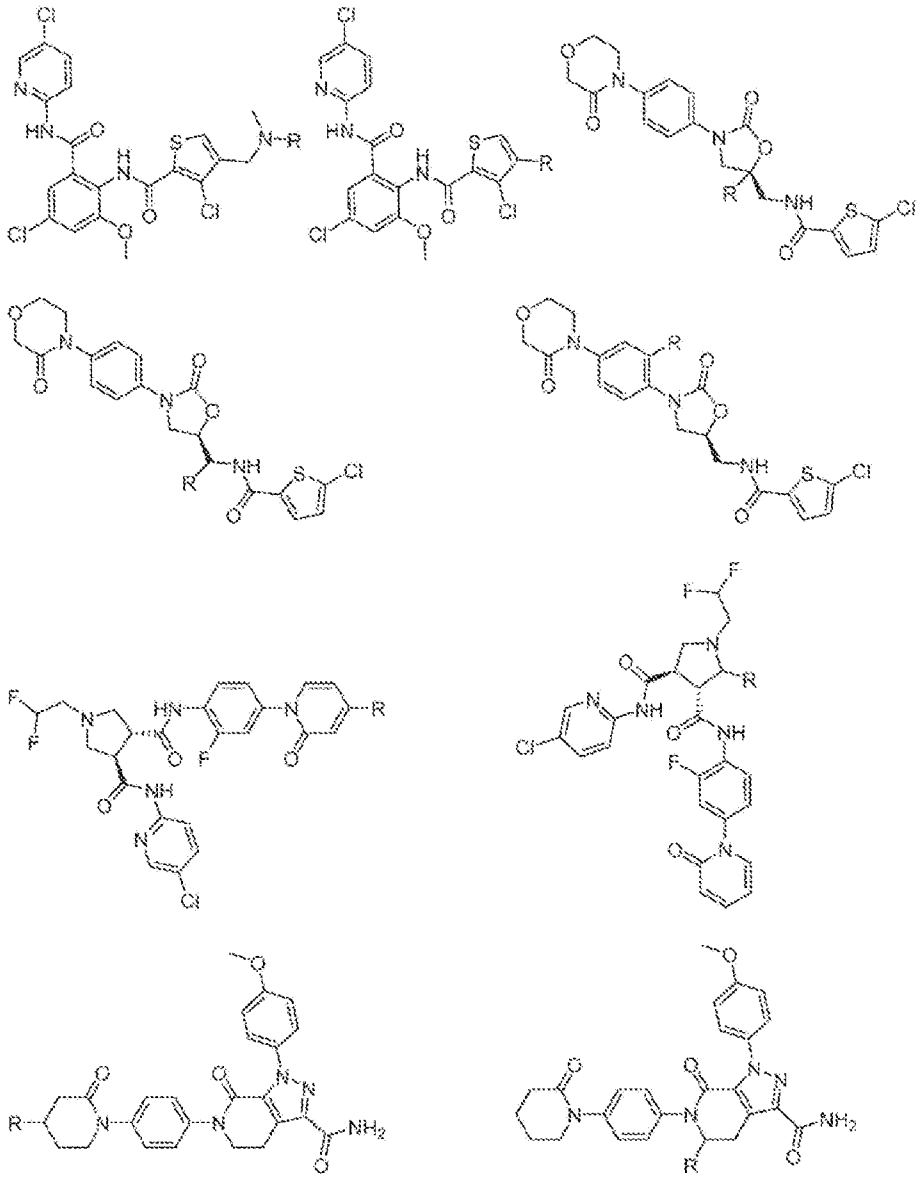


FIG. 2JJJ

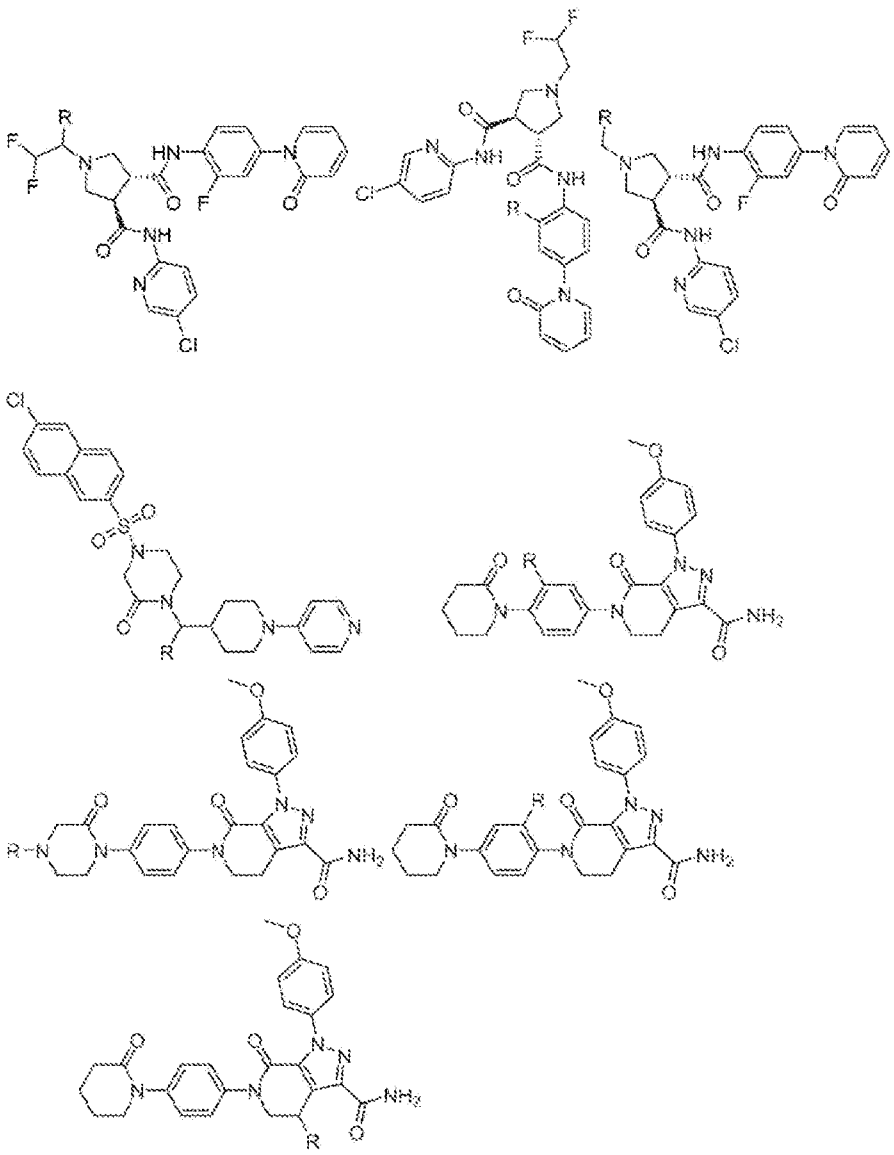


FIG. 2KKKK

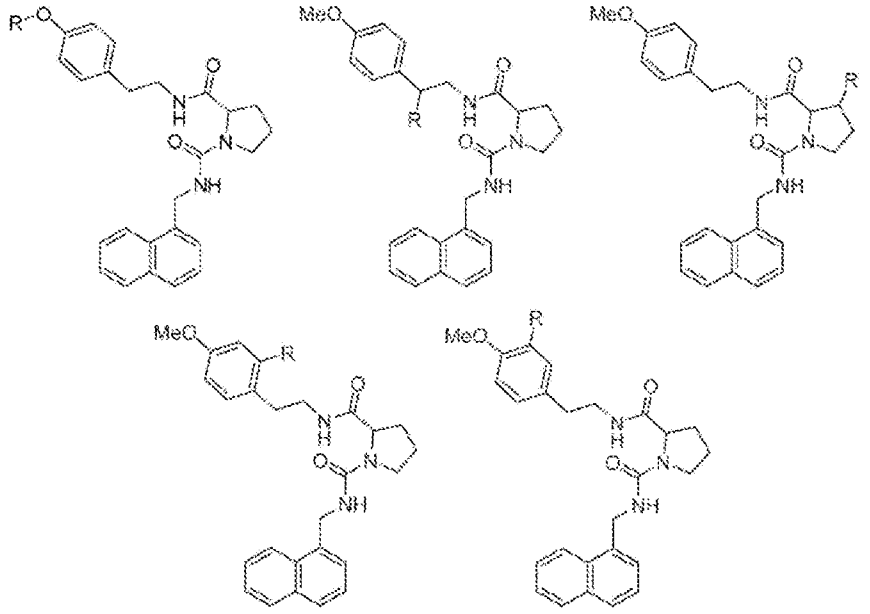


FIG. 2LLLL

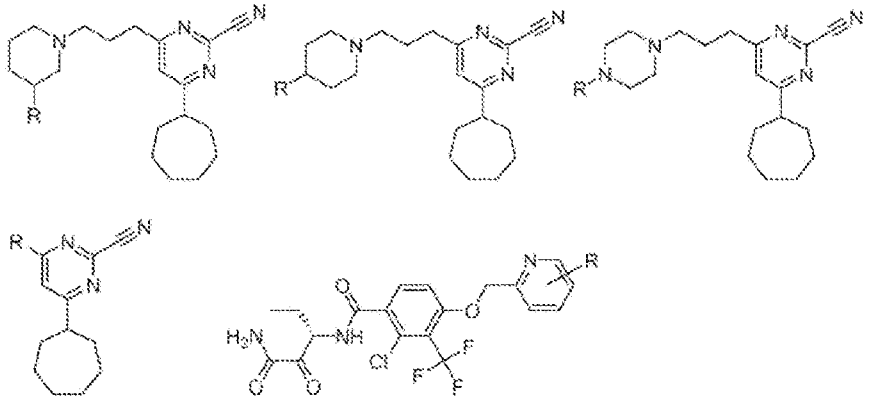


FIG. 2MMMM

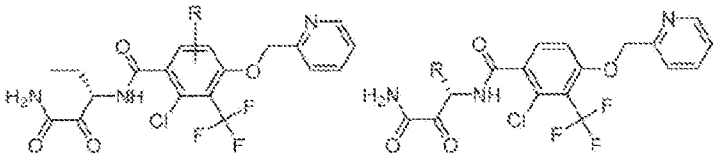


FIG. 2NNNN

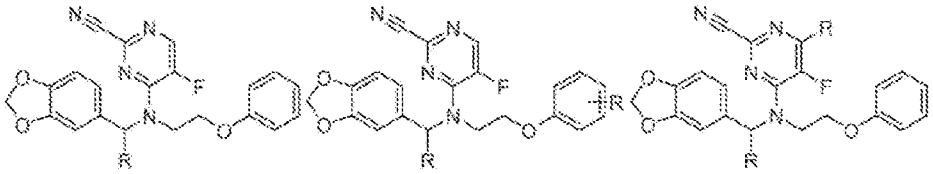


FIG. 2OOOO

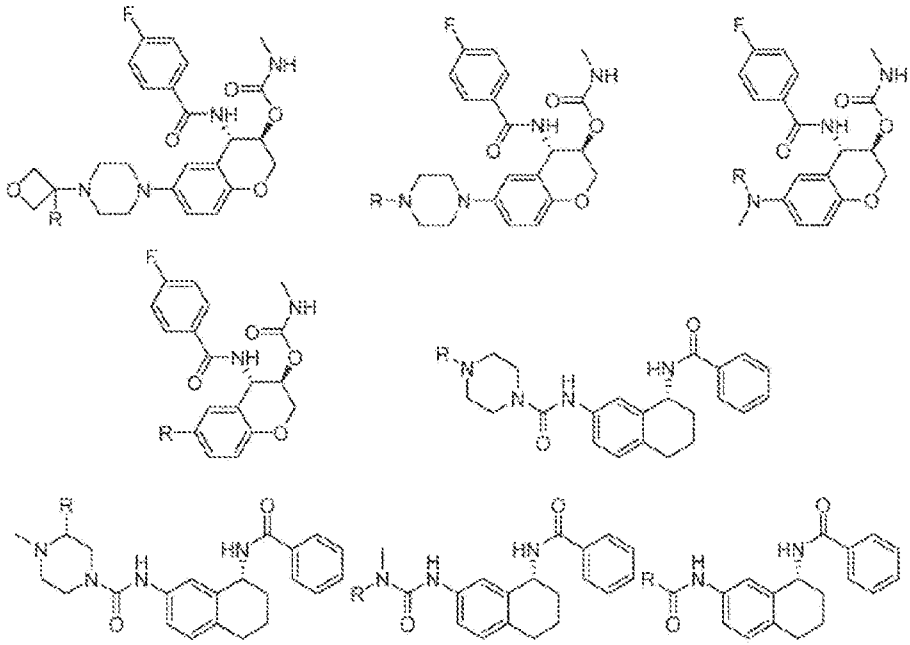


FIG. 2PPPP

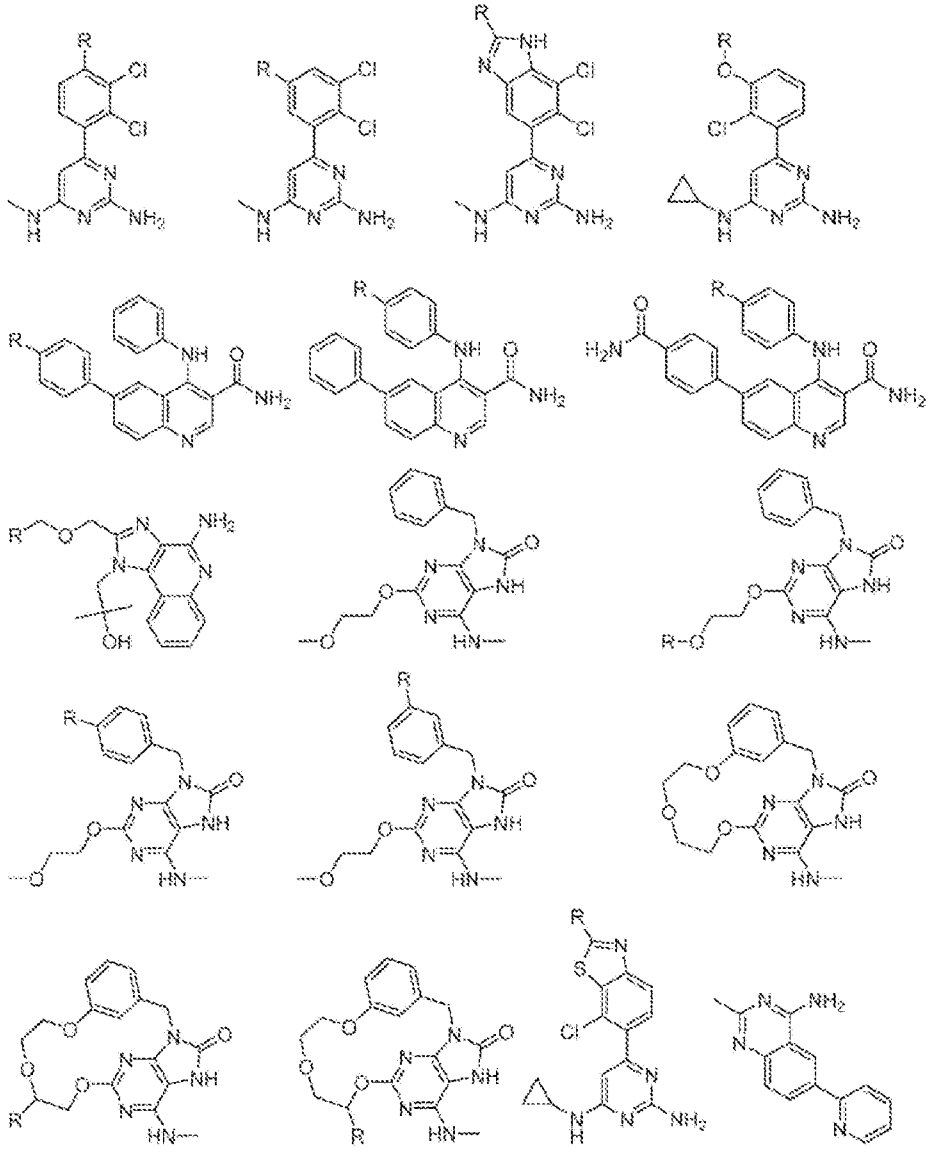


FIG. 2QQQQ

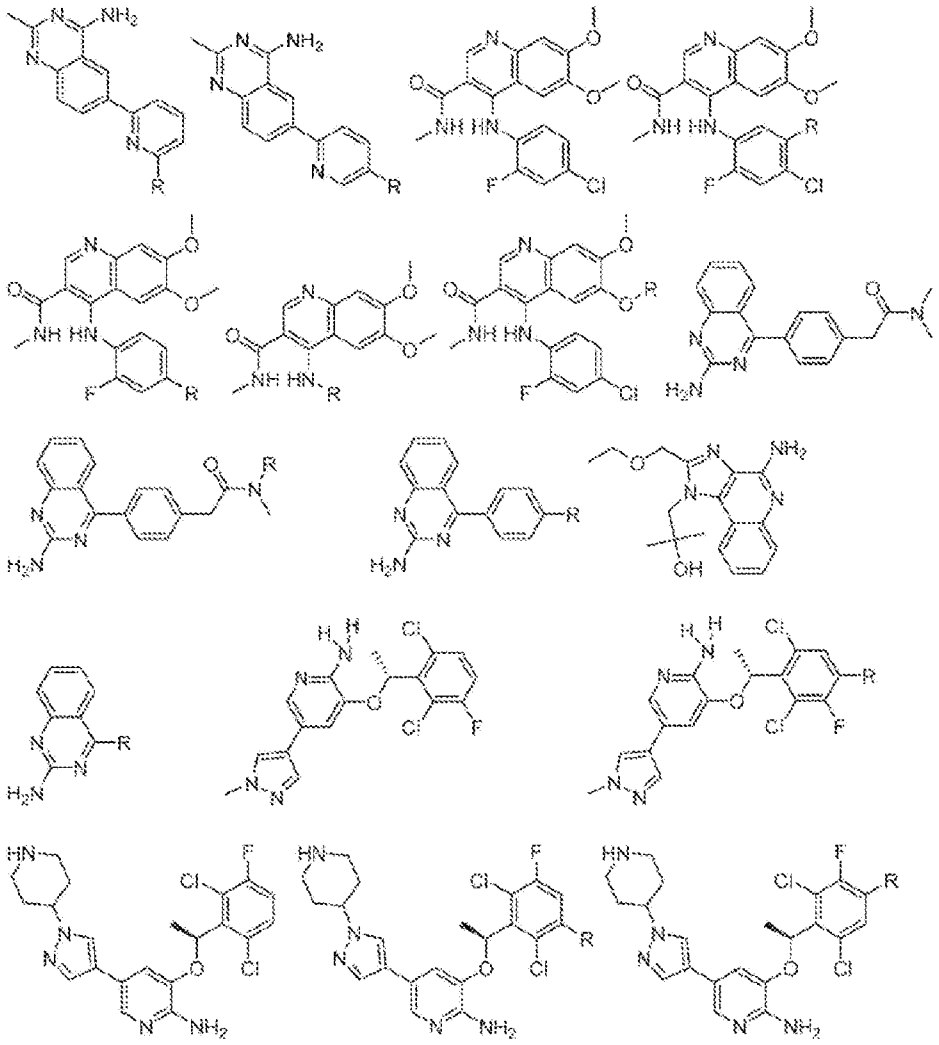


FIG. 2RRRR

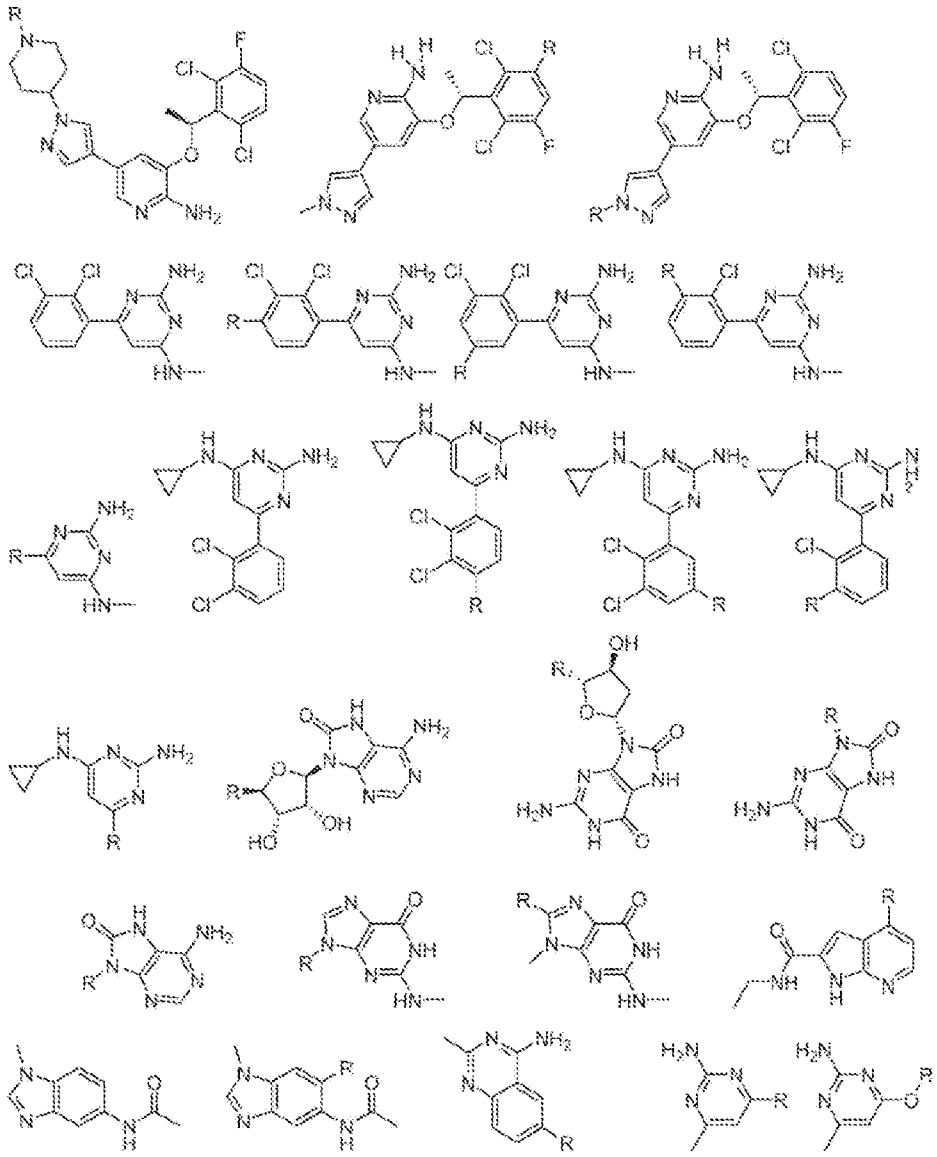


FIG. 2SSSS

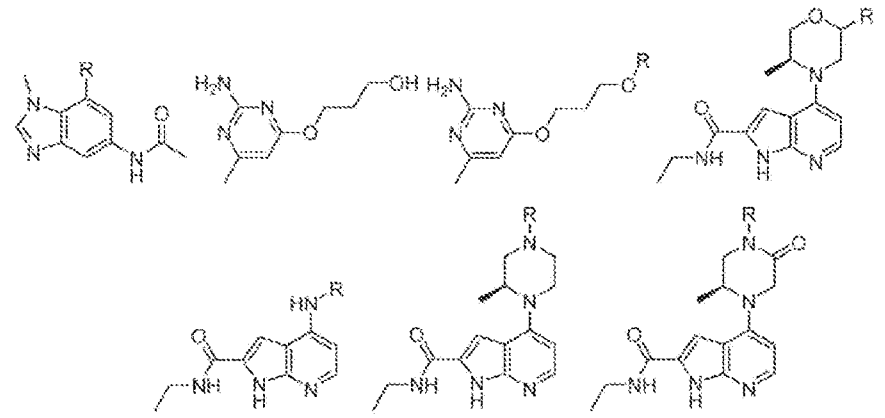


FIG. 2TTTT

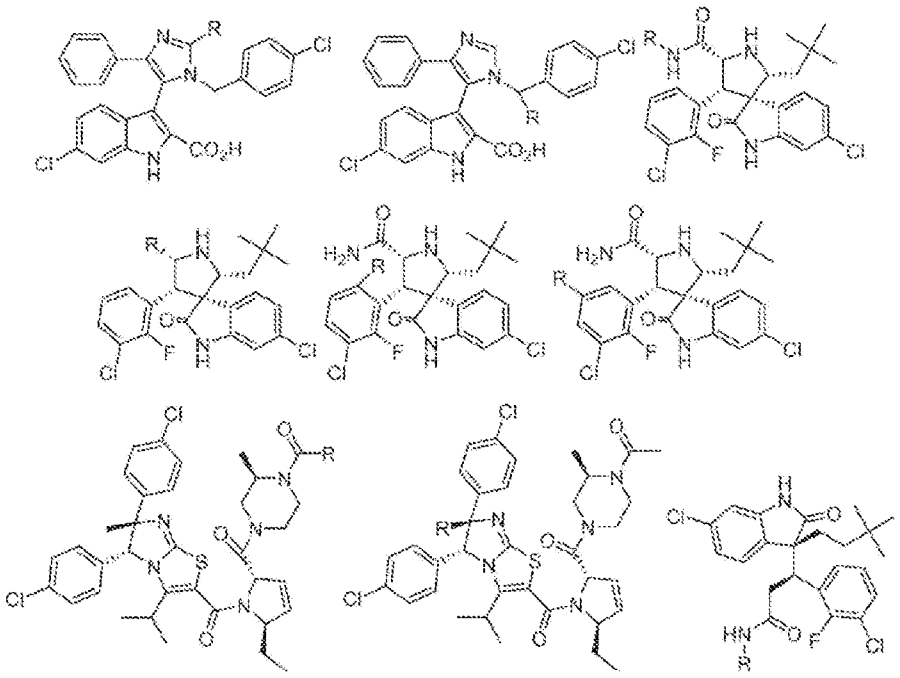


FIG. 2UUUU

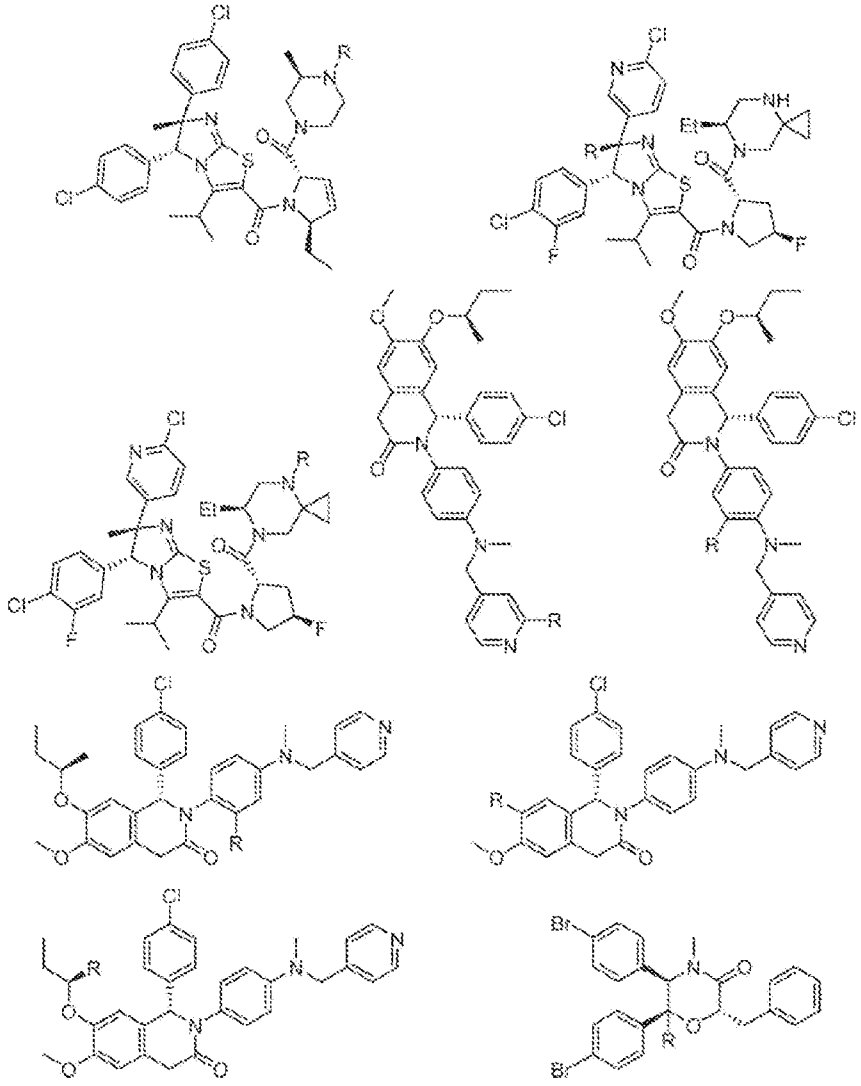


FIG. 2VVVV

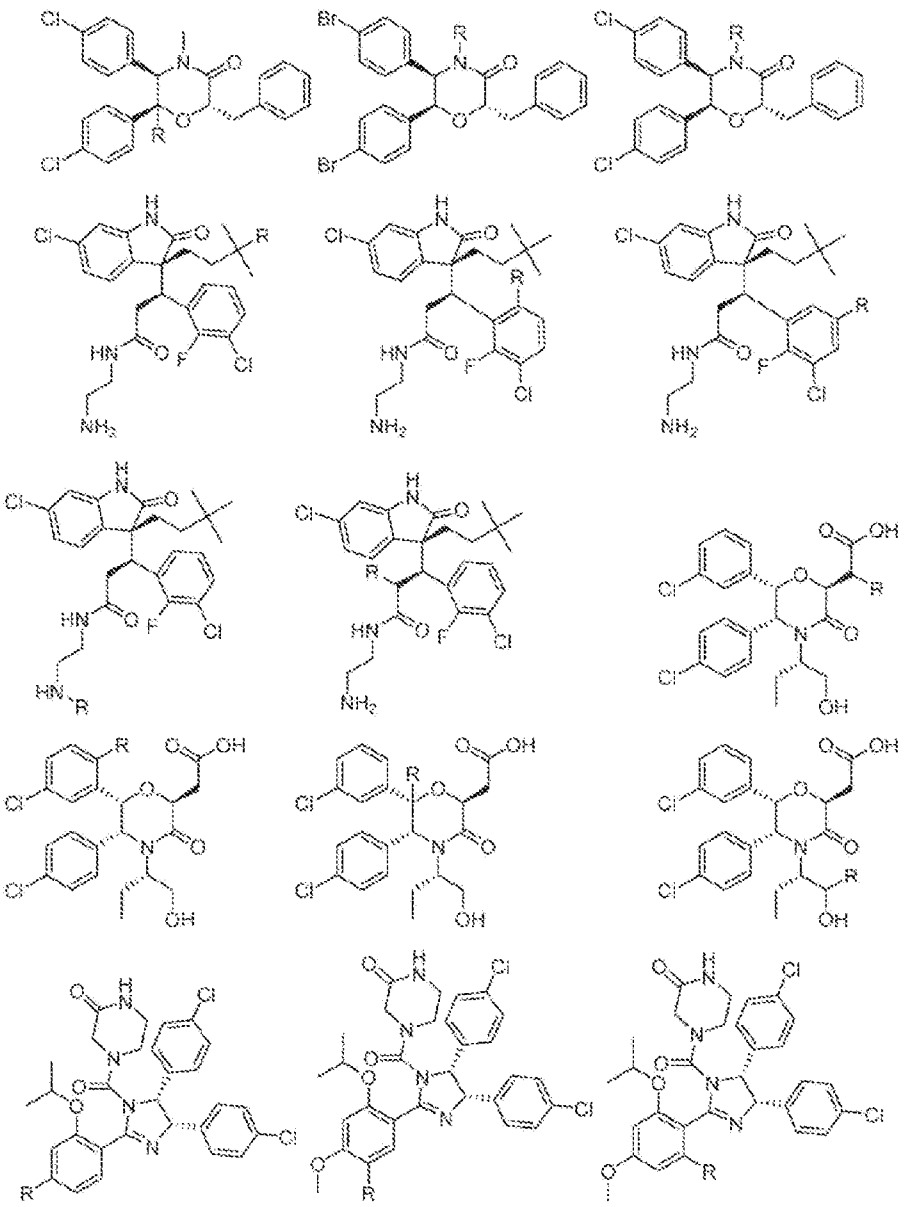


FIG. 2WWWW

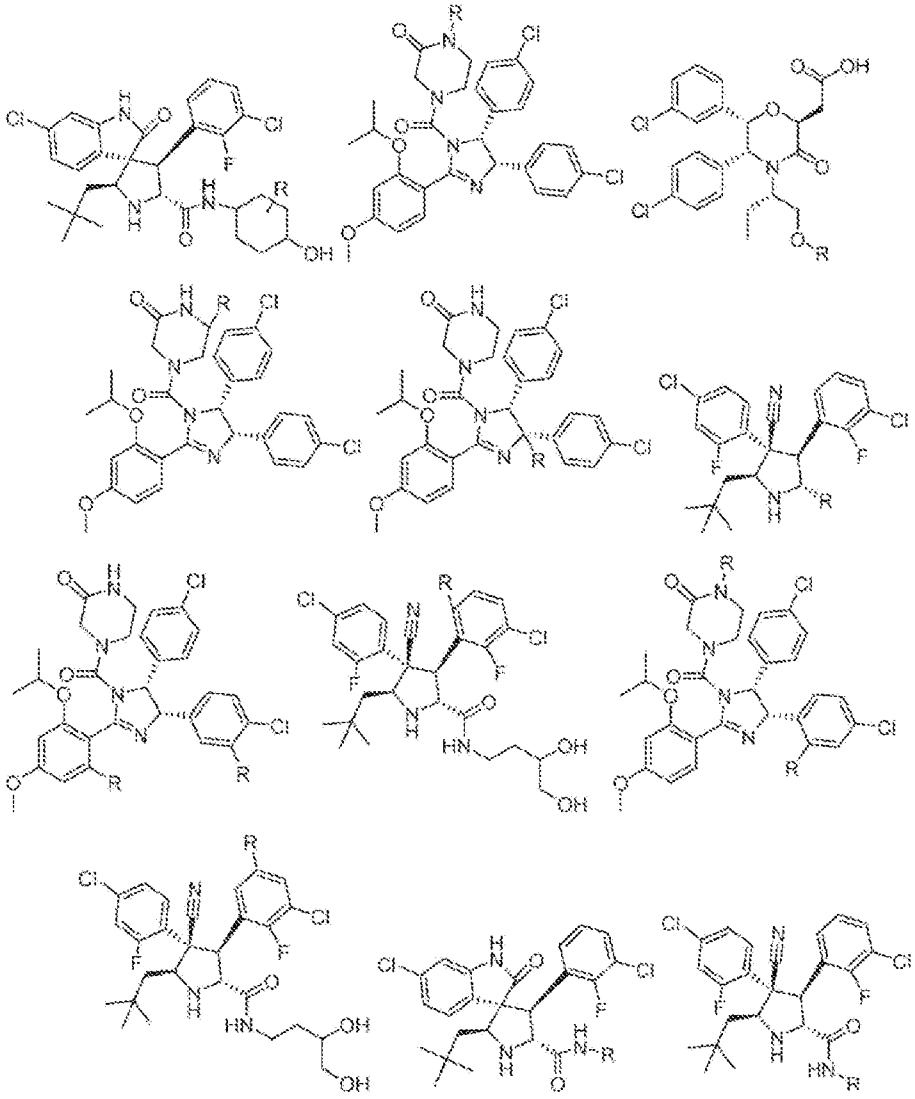


FIG. 2XXXX

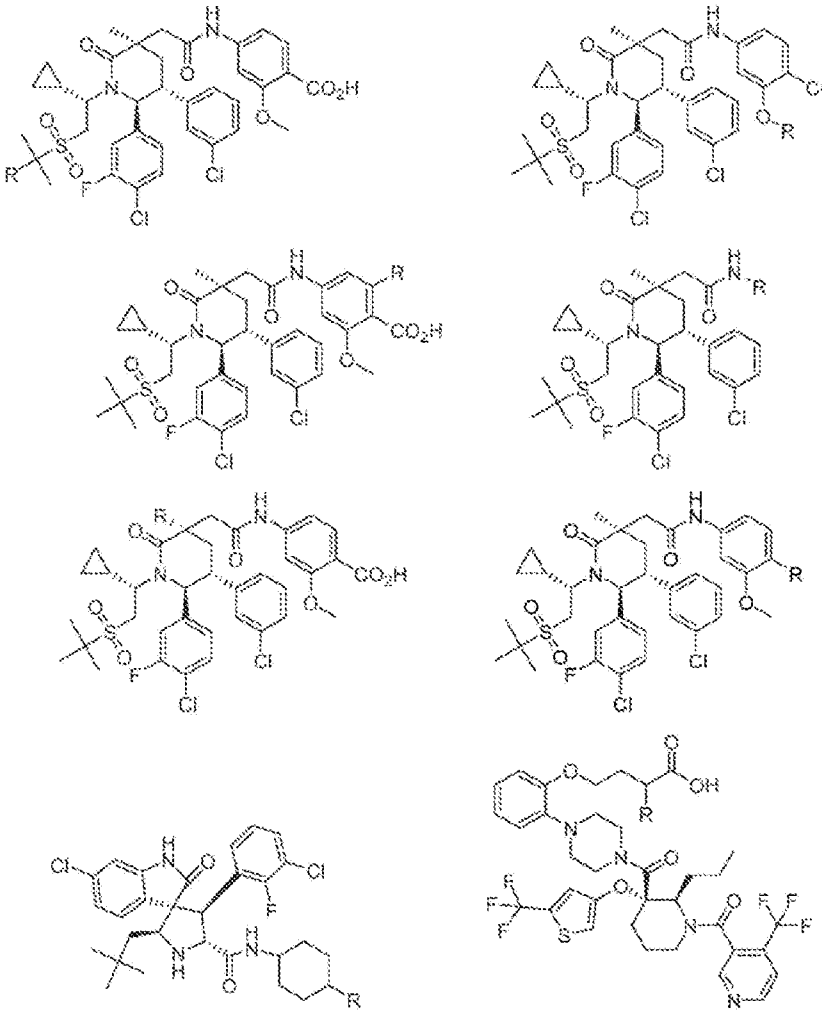


FIG. 2YYYY

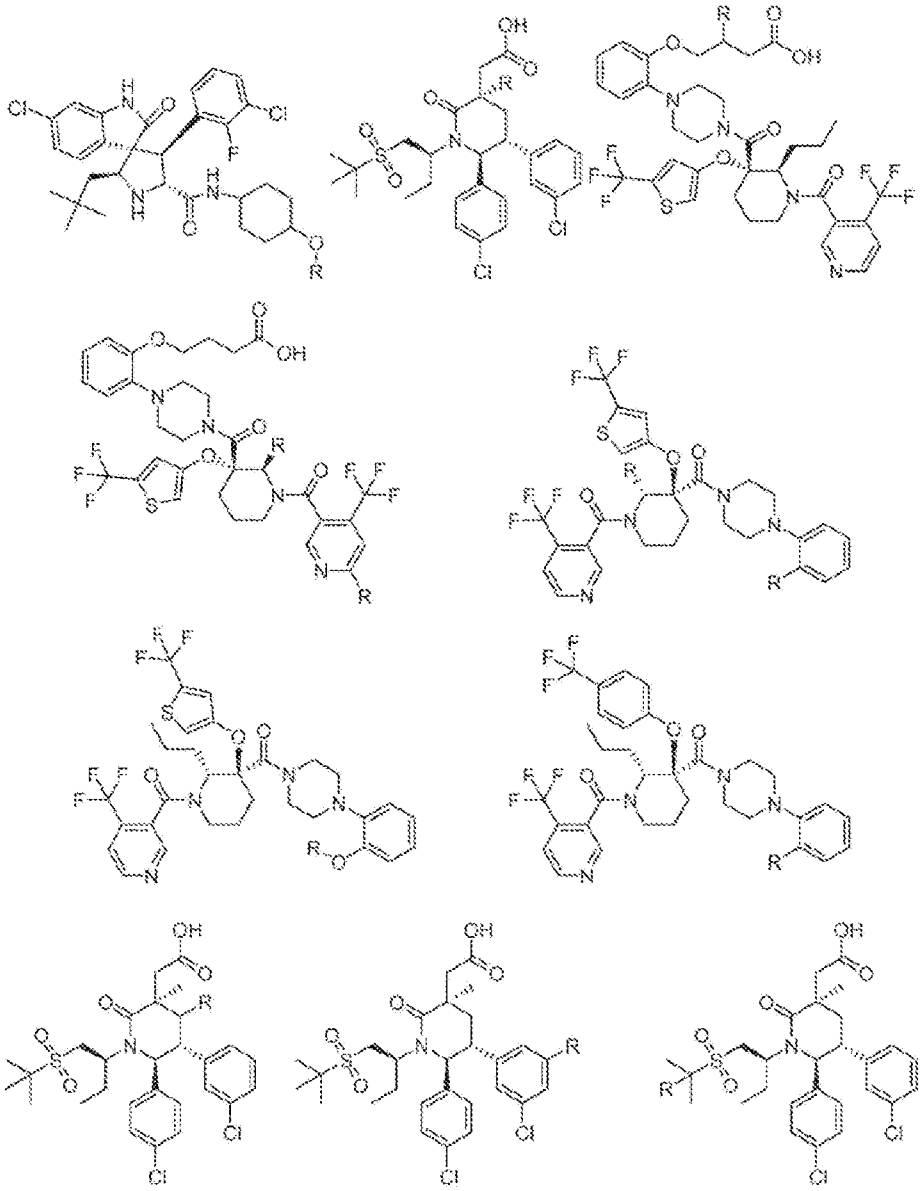


FIG. 2ZZZZ

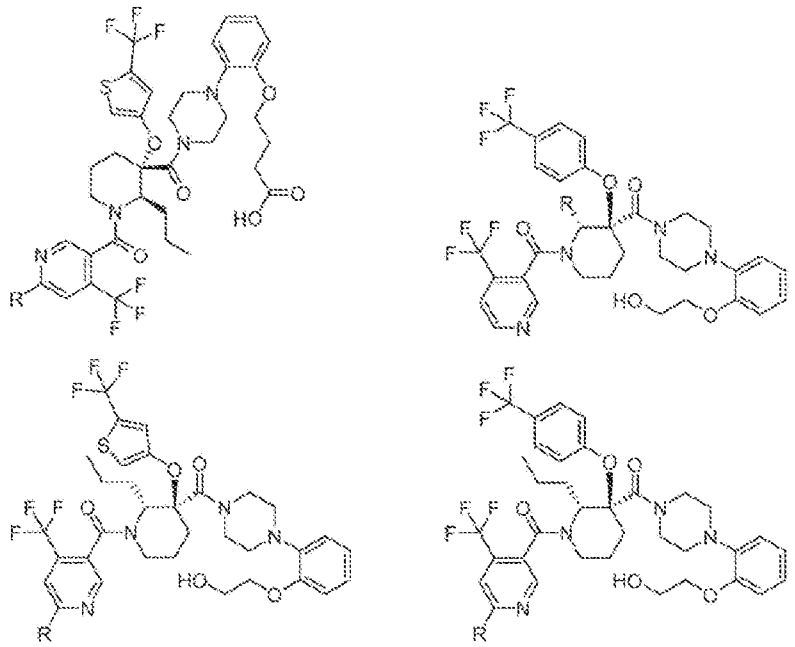


FIG. 2AAAAA

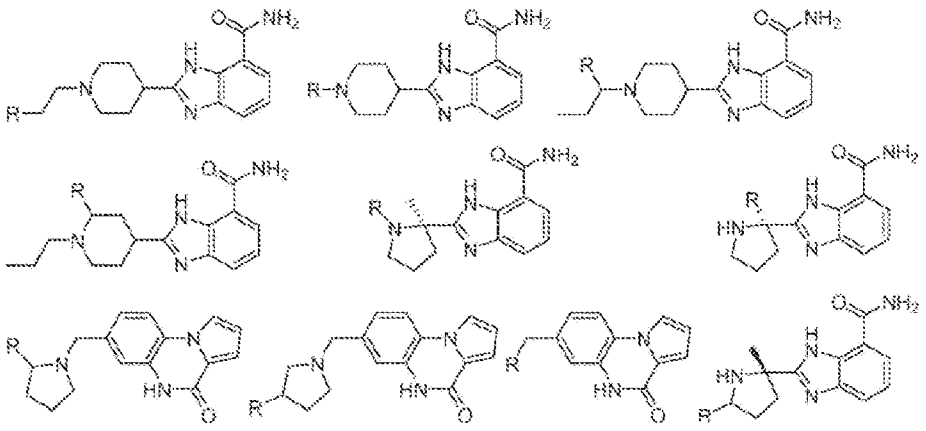


FIG. 2BBBBB

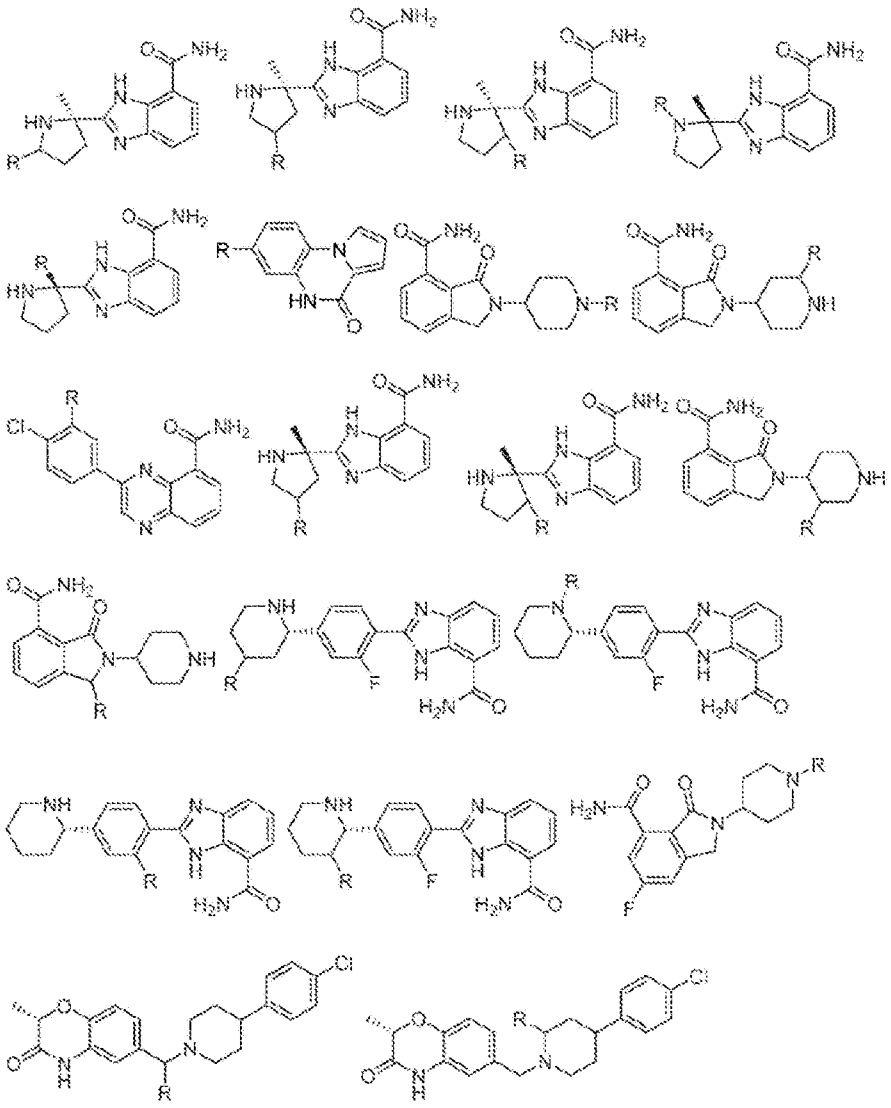


FIG. 2CCCCC

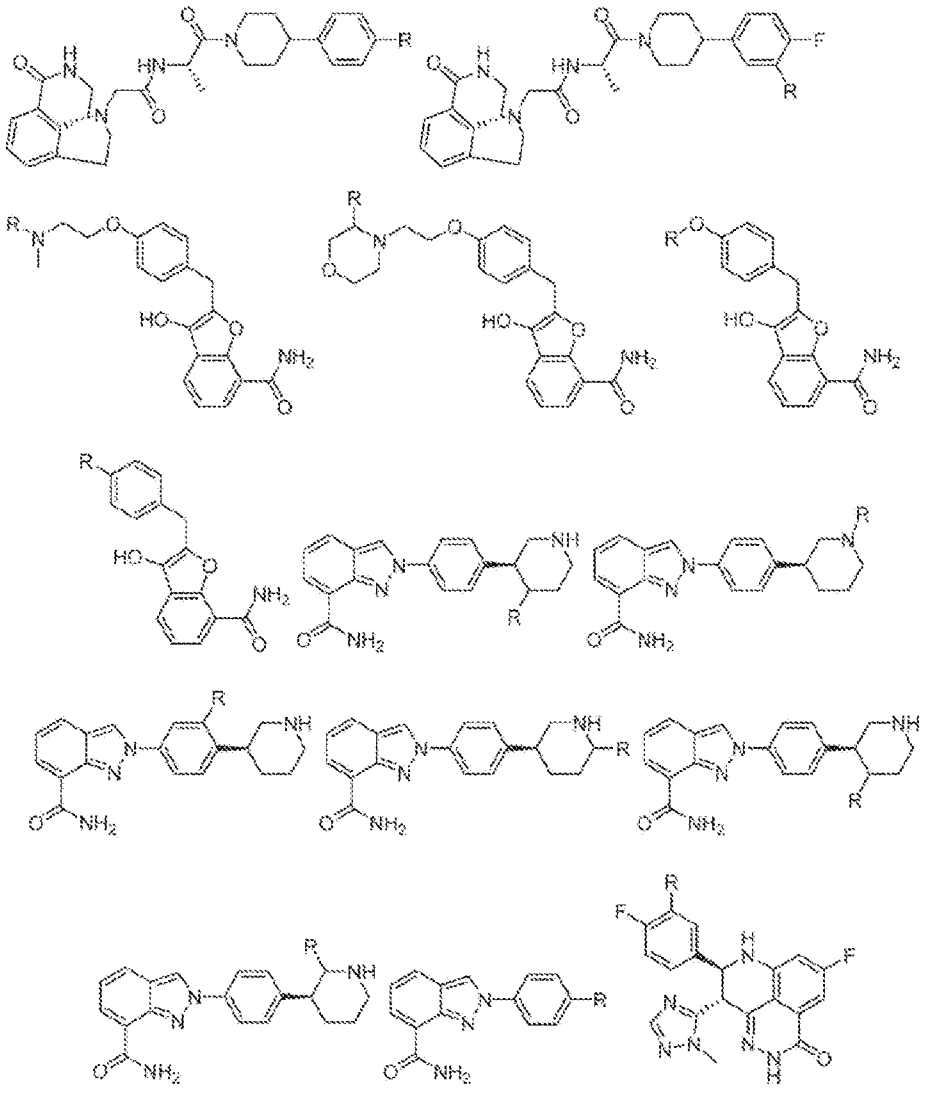


FIG. 2DDDDD

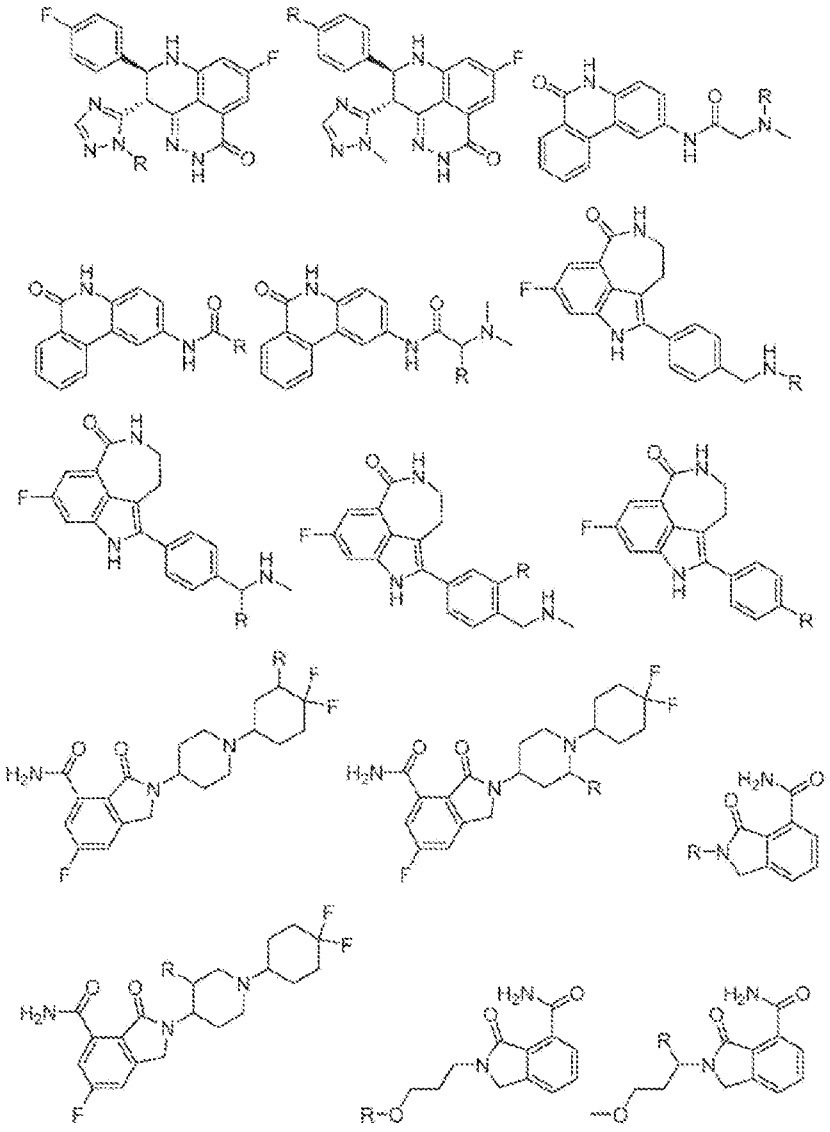


FIG. 2EEEEE

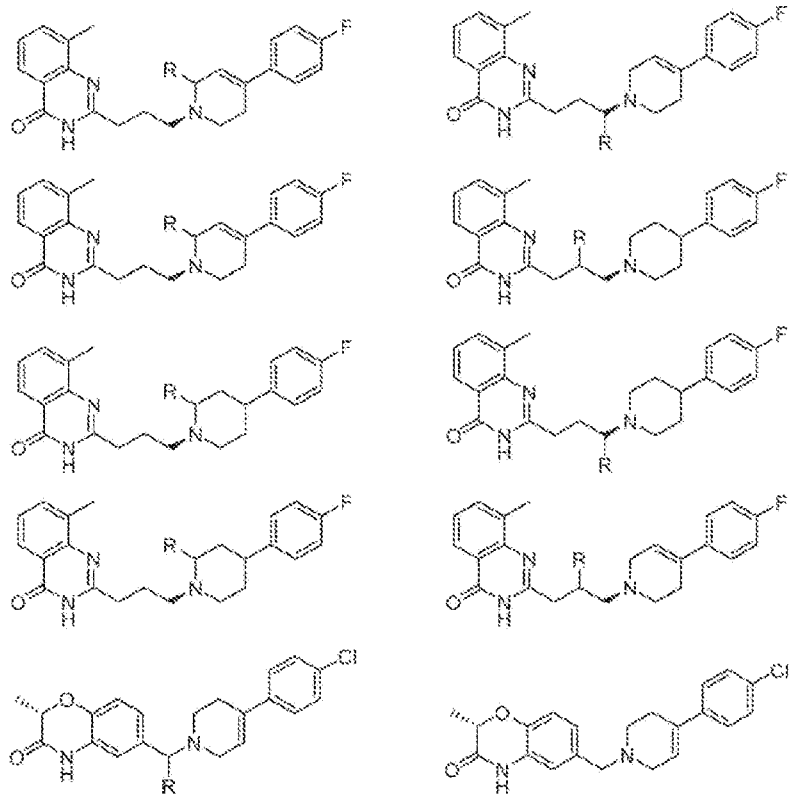


FIG. 2FFFFF

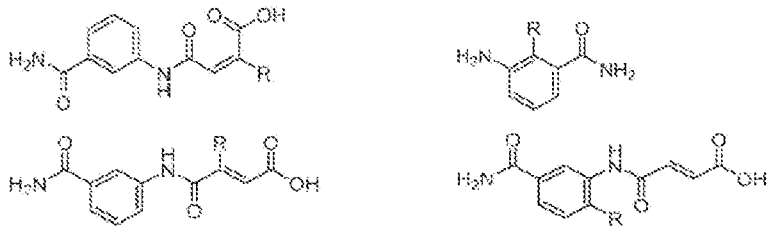


FIG. 2GGGGG

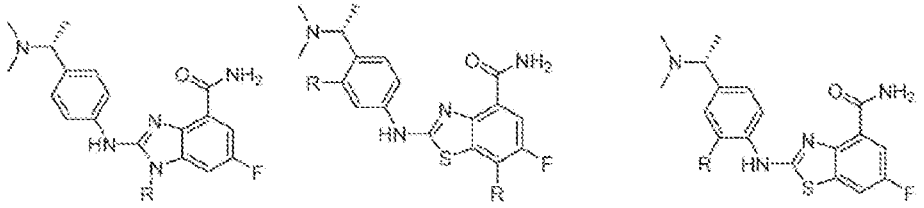


FIG. 2HHHHH

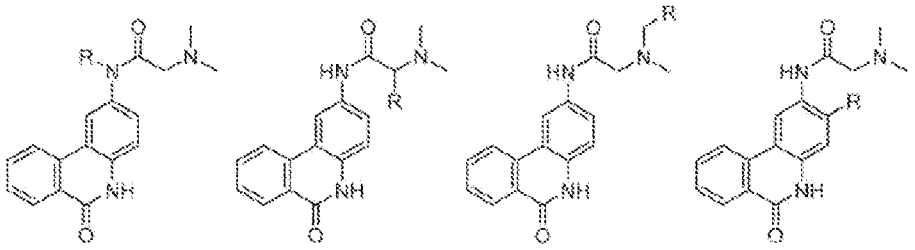


FIG. 2IIII



FIG. 2JJJJ

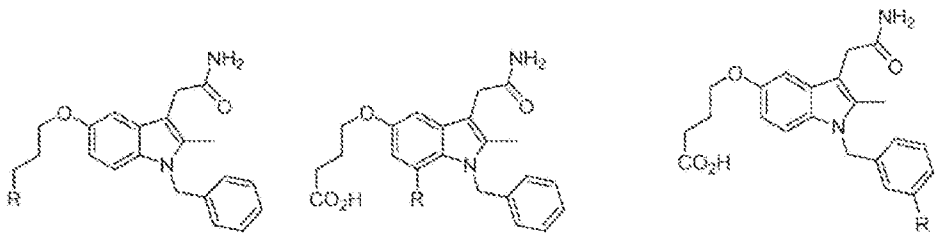


FIG. 2KKKKK

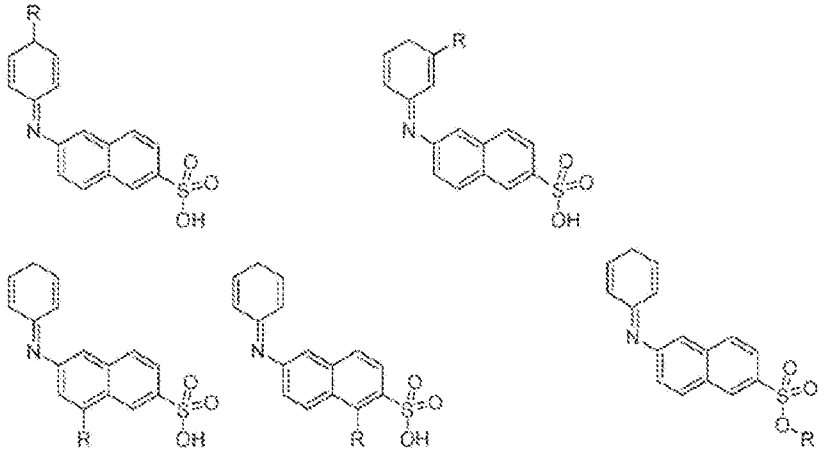


FIG. 2LLLLL

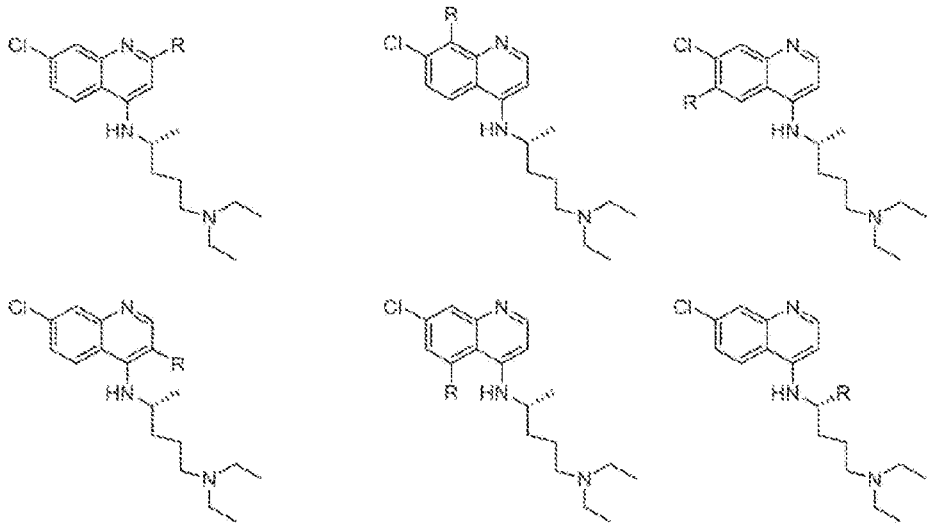


FIG. 2MMMMM

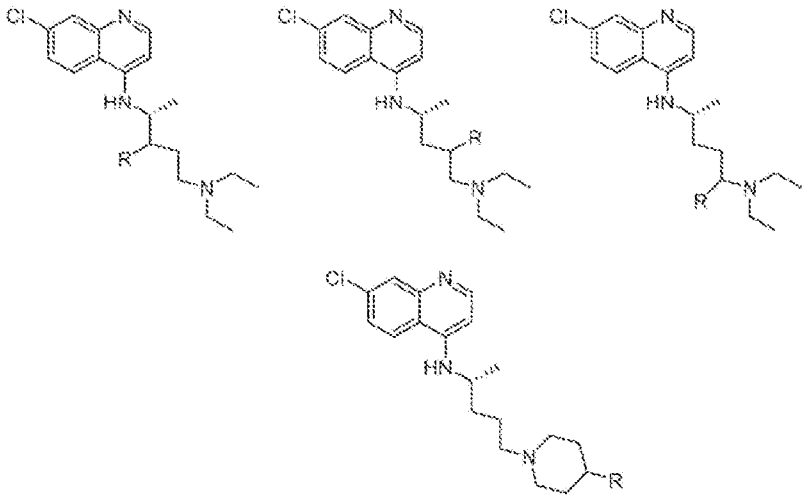


FIG. 2NNNNN

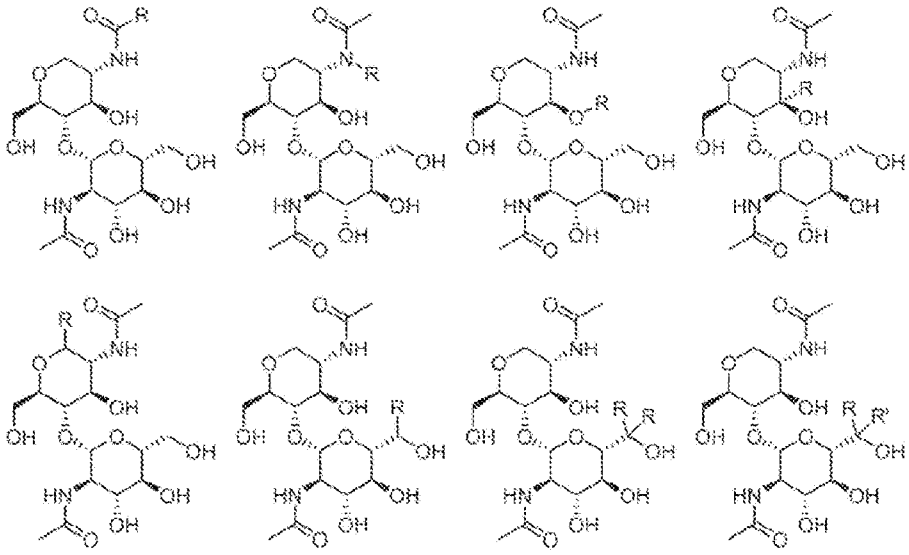


FIG. 200000

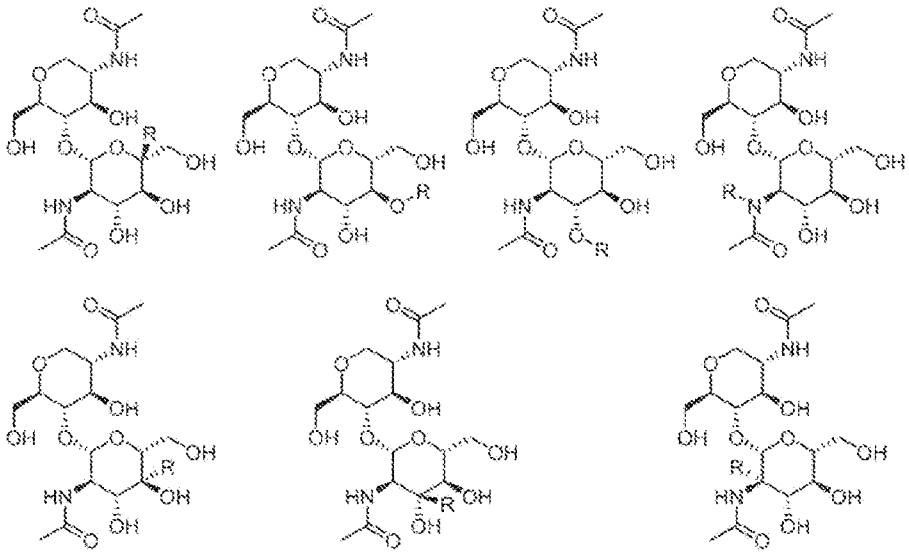


FIG. 2PPPPP

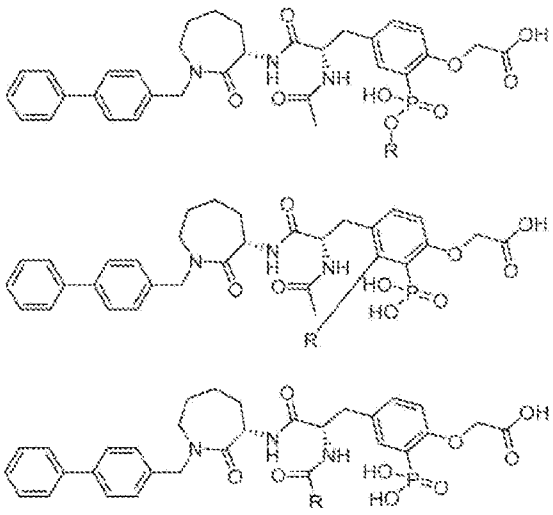


FIG. 2QQQQQ

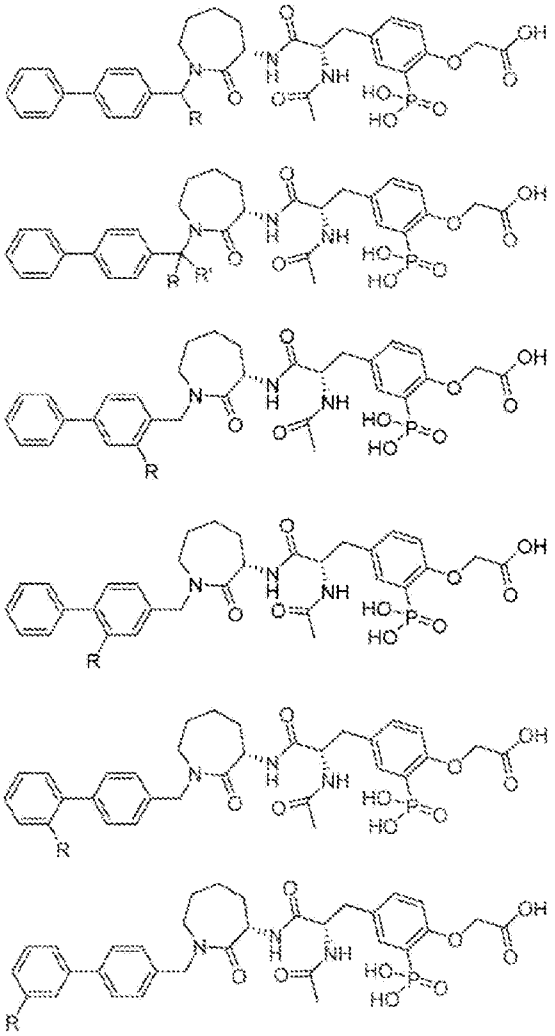


FIG. 2RRRRR

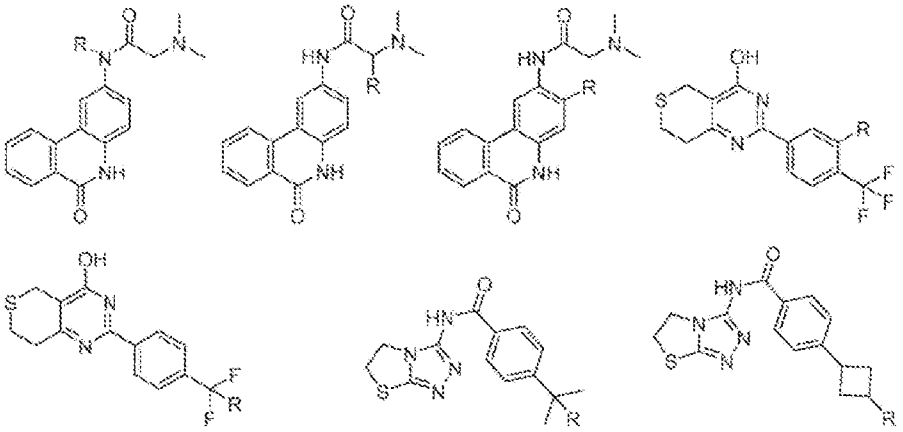


FIG. 2SSSSS

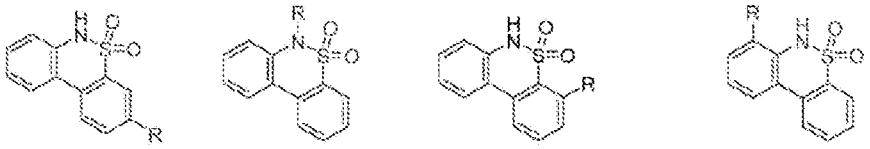


FIG. 2TTTTT

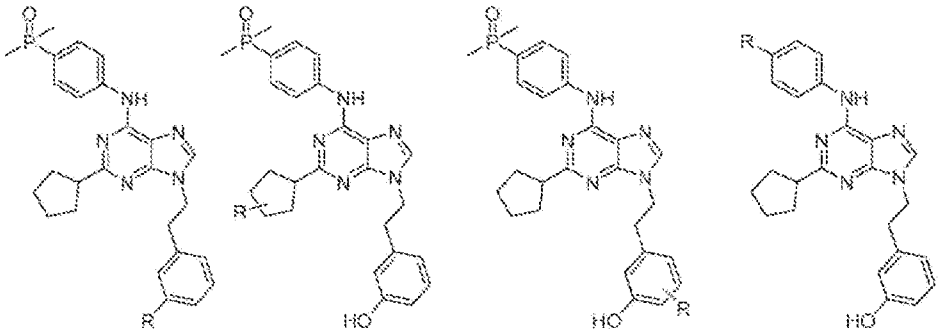


FIG. 2UUUUU

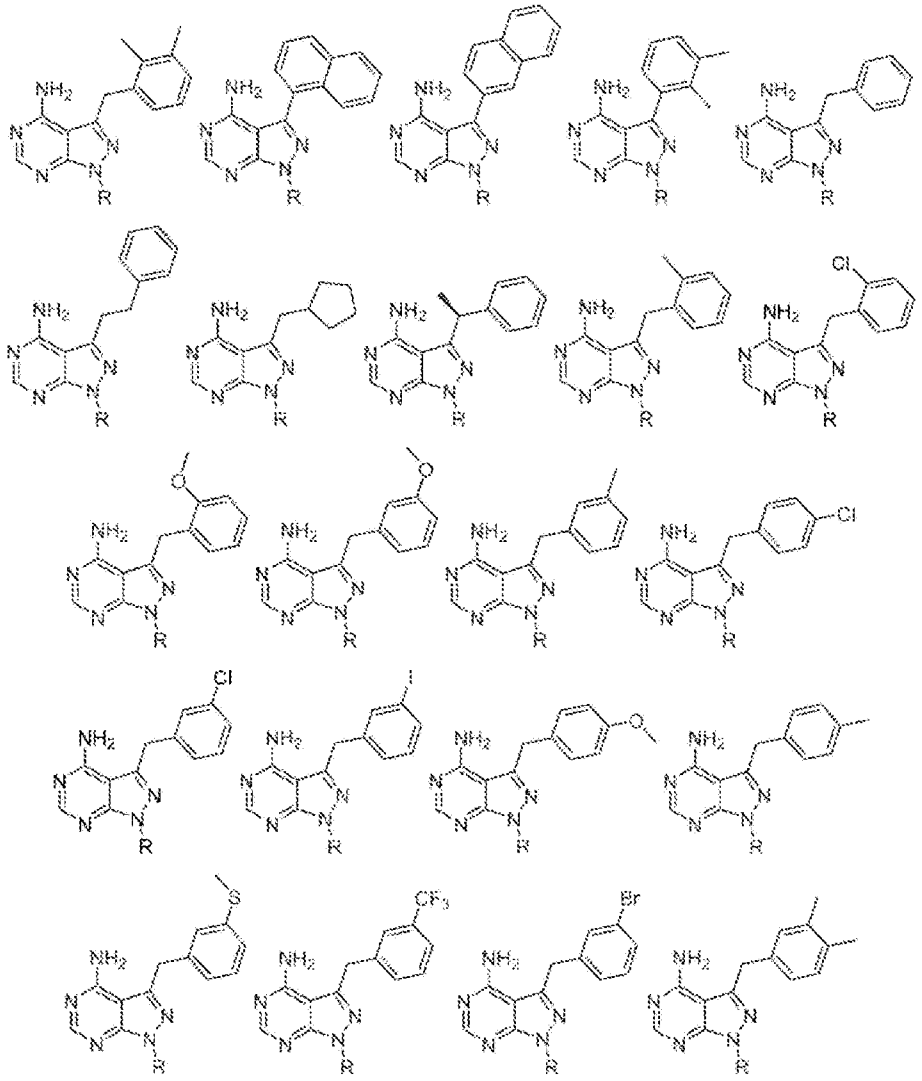


FIG. 2VVVVV

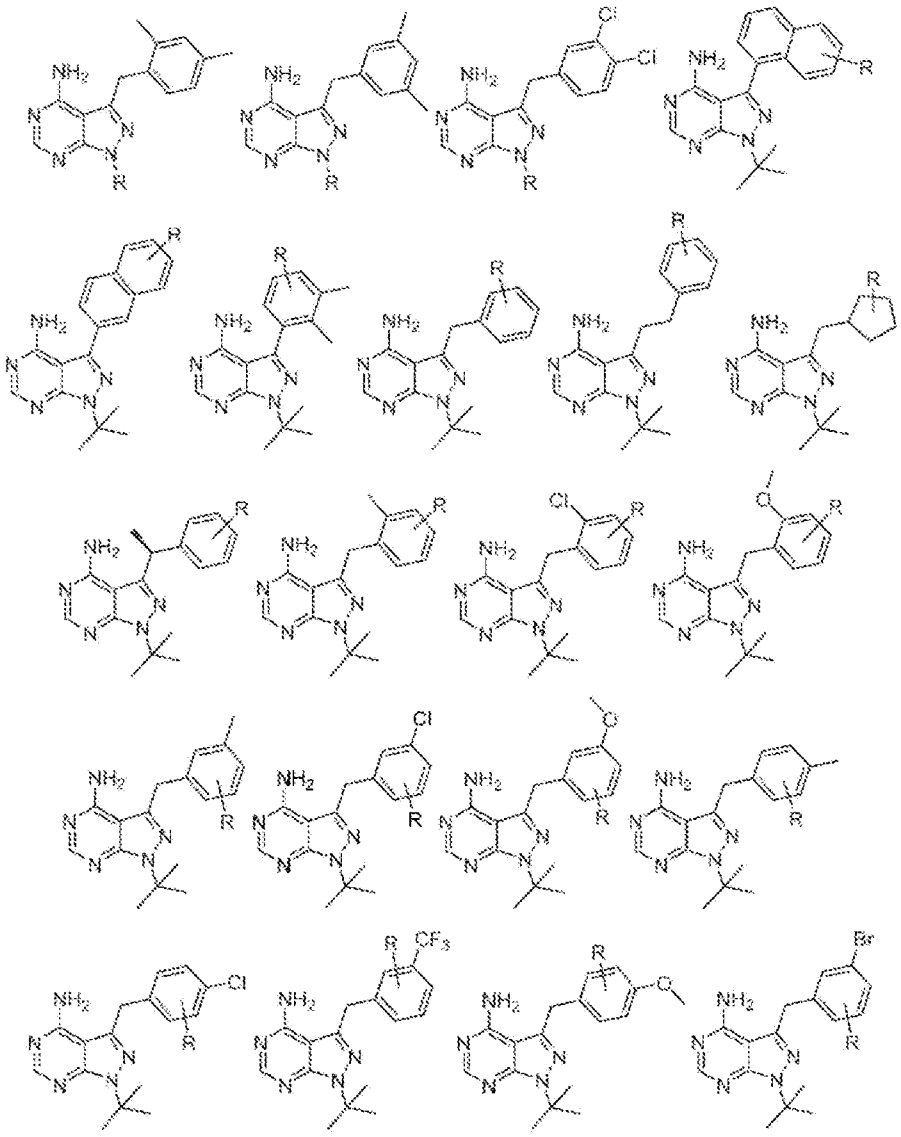


FIG. 2WWWWW

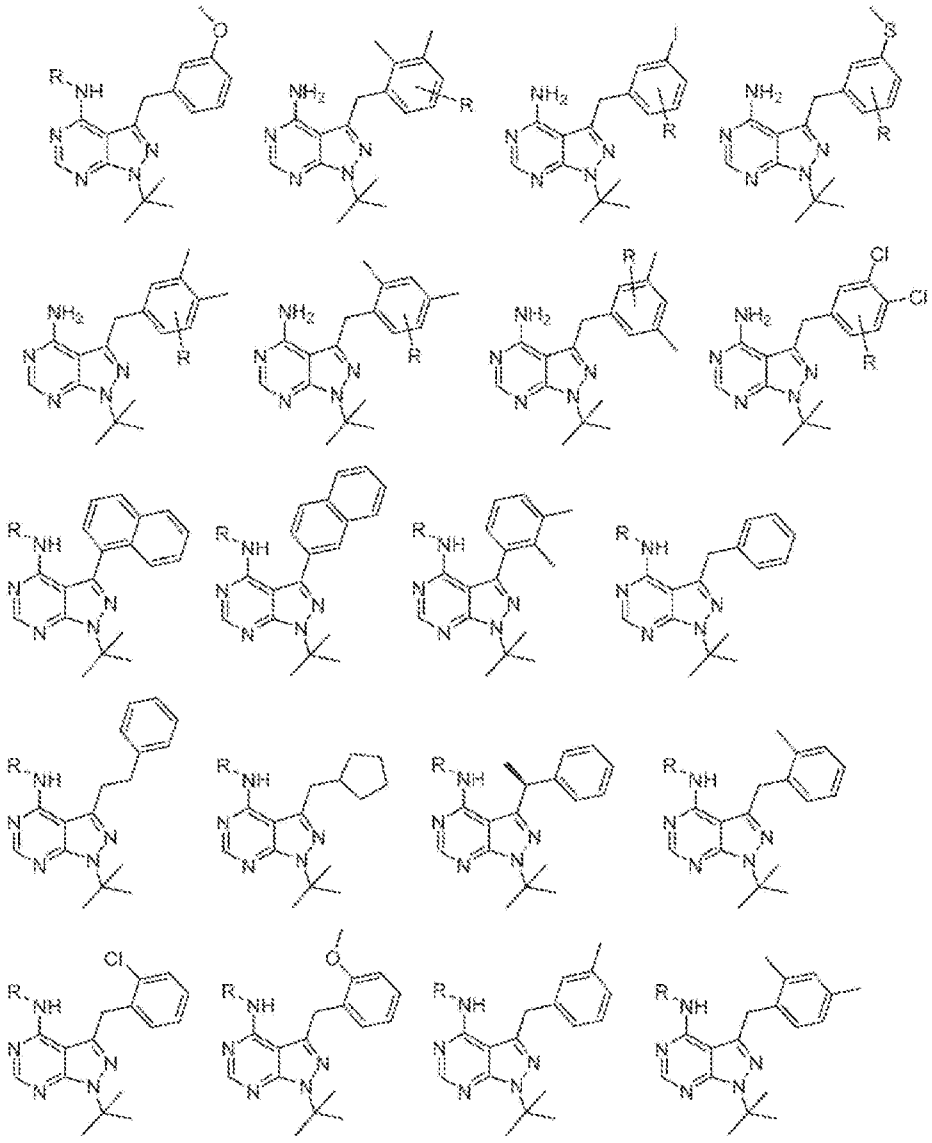


FIG. 2XXXXX

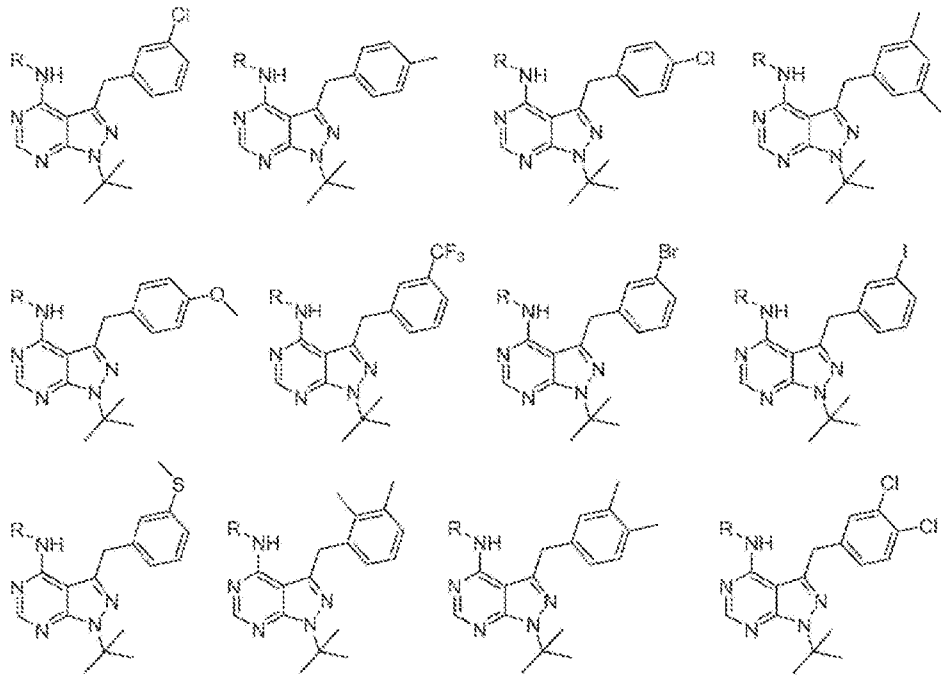


FIG. 2YYYYY

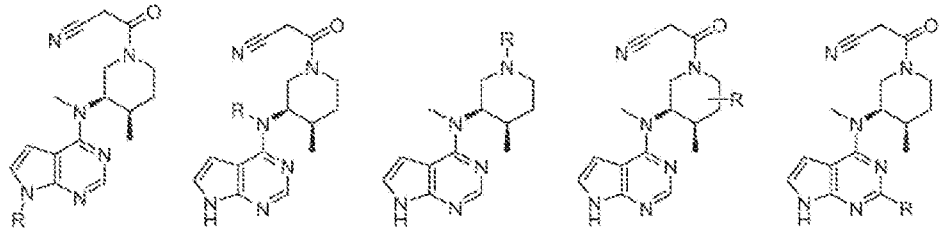


FIG. 2ZZZZZ

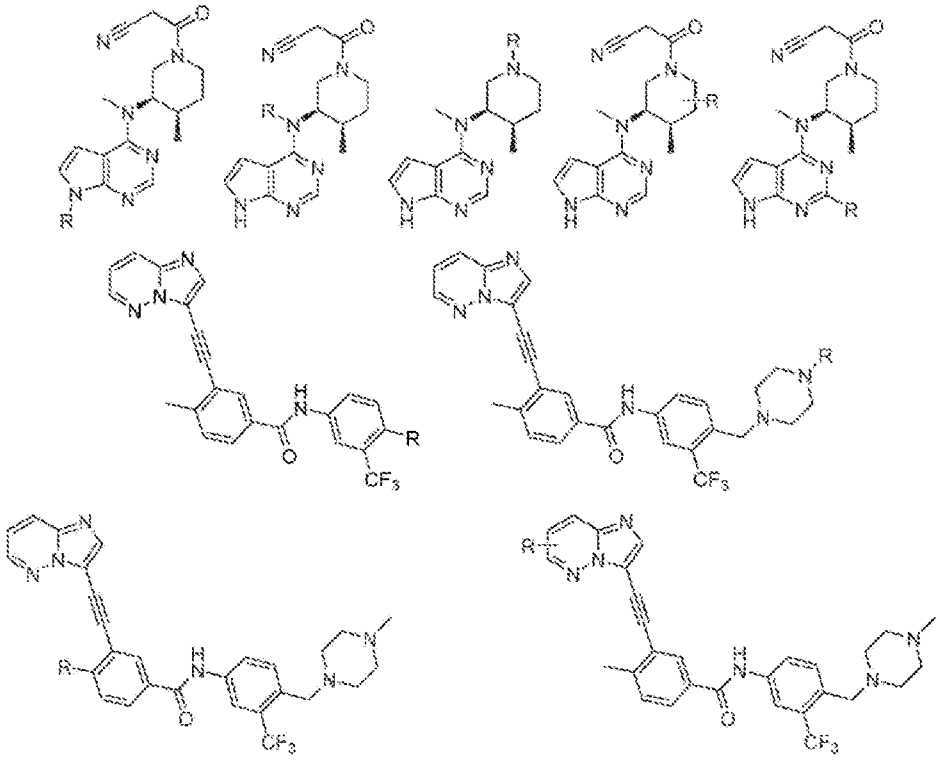


FIG. 3A

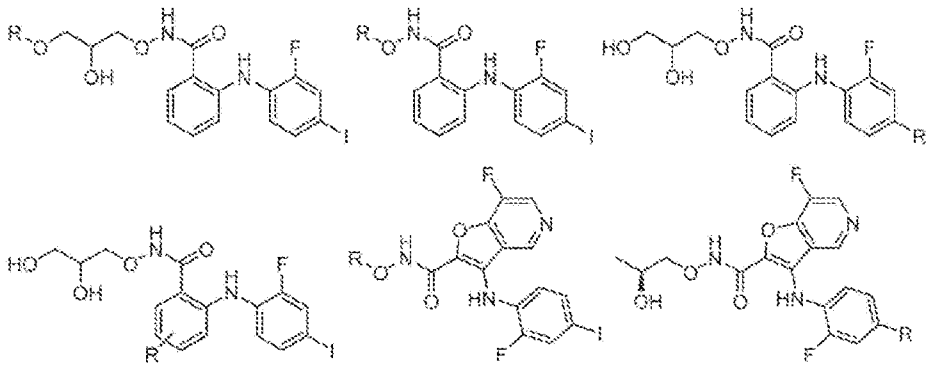


FIG. 3B

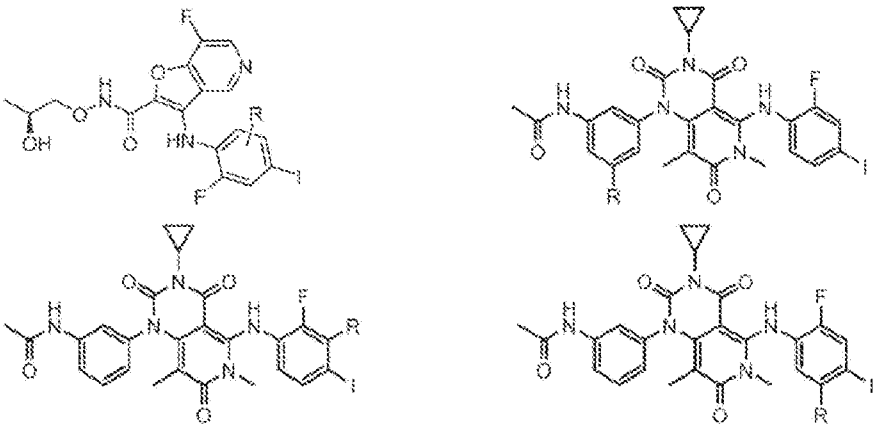


FIG. 3C

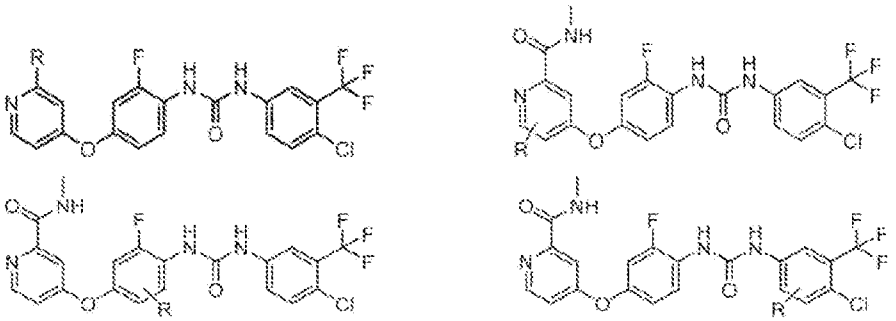


FIG. 3D

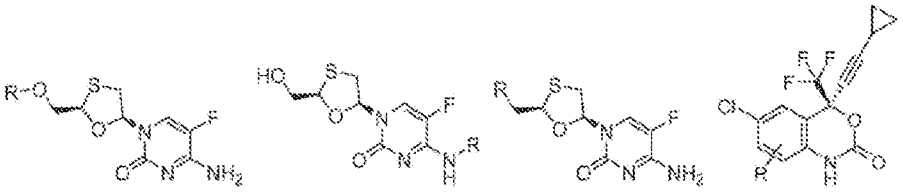


FIG. 3E

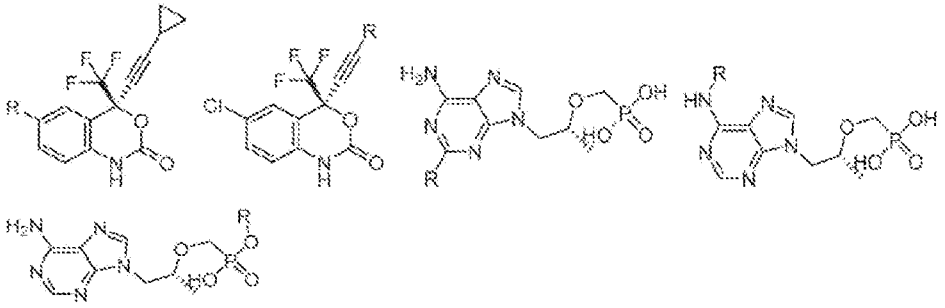


FIG. 3F

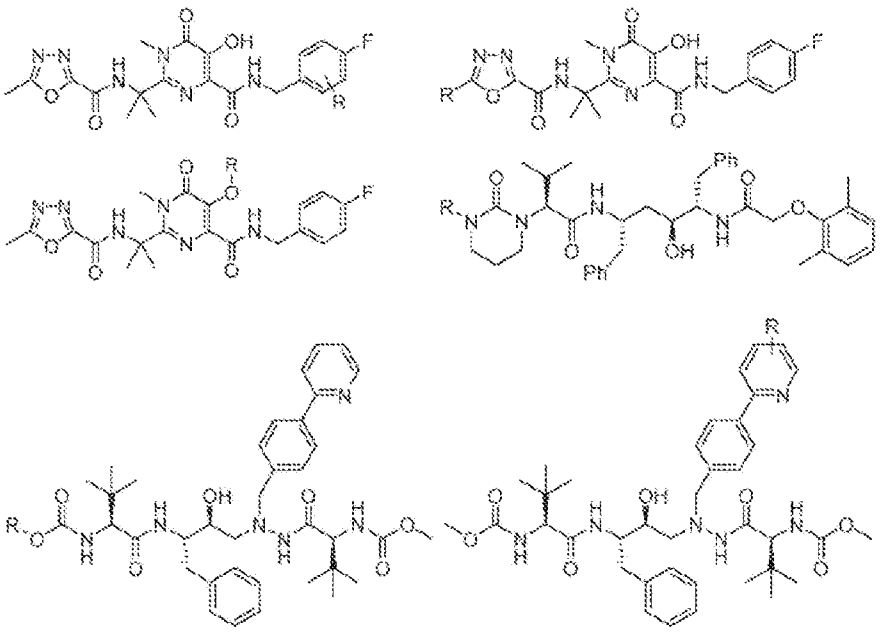


FIG. 3G

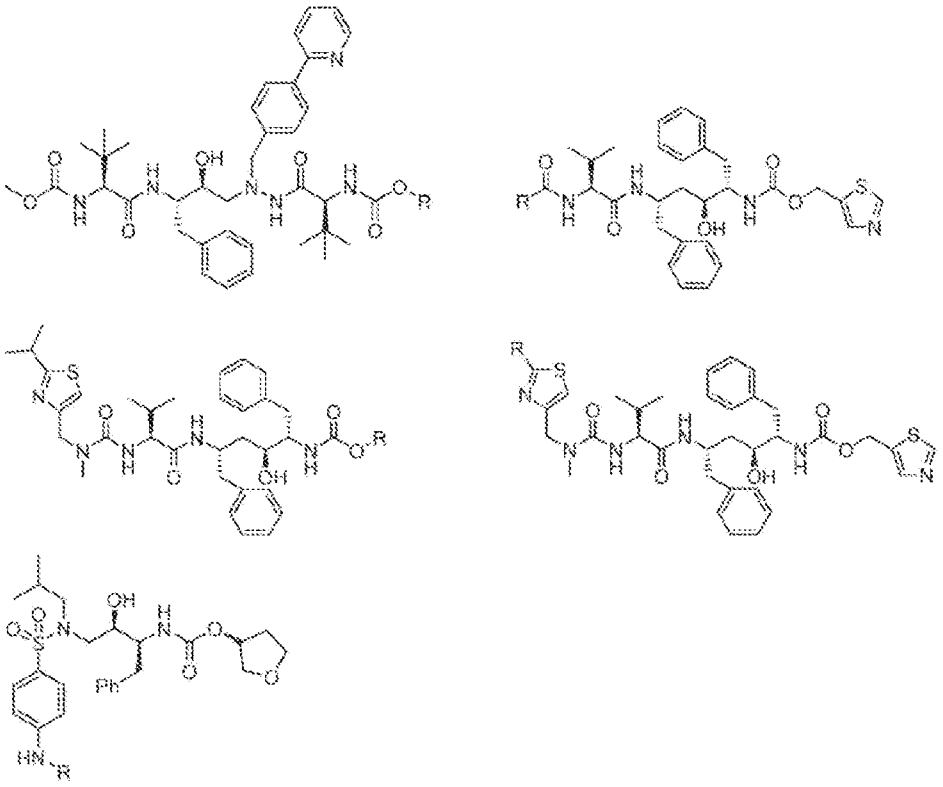


FIG. 3H

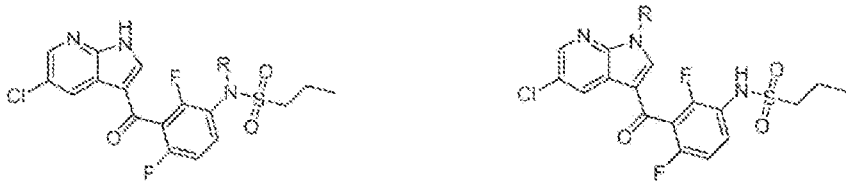


FIG. 3I

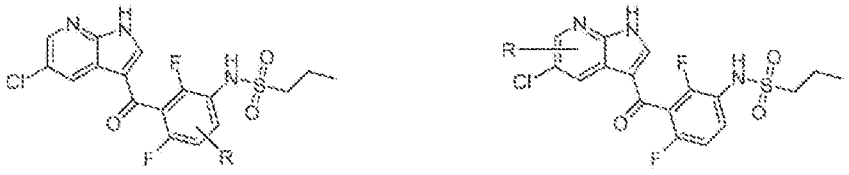


FIG. 3J

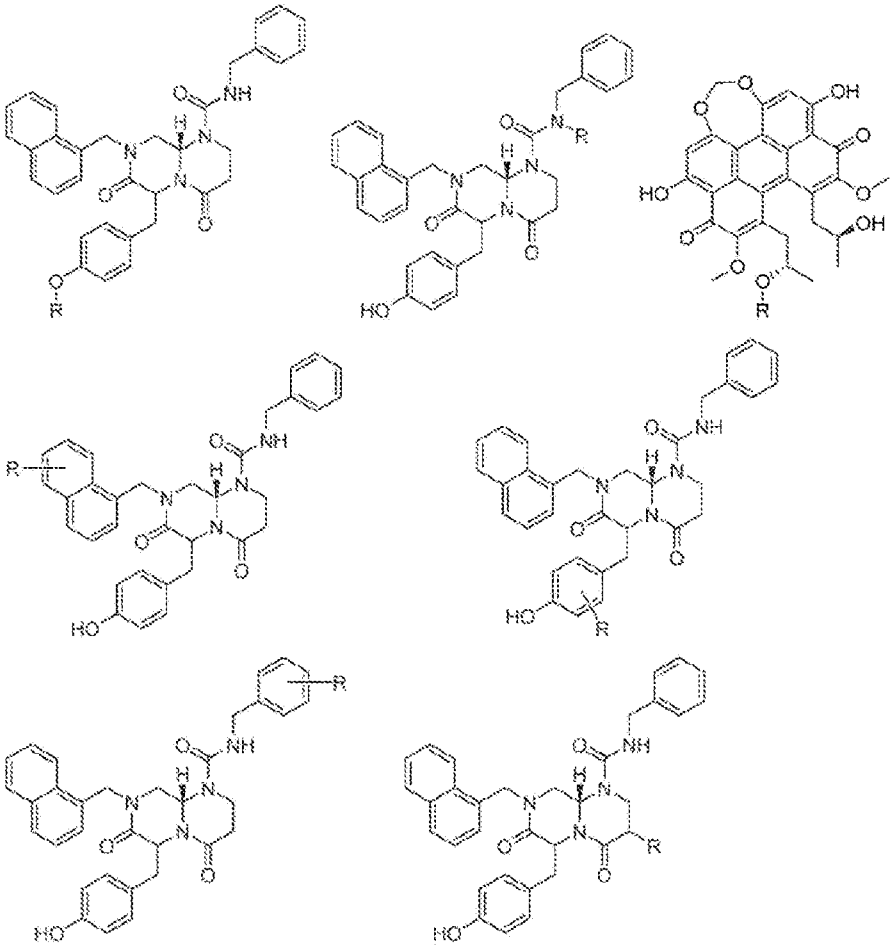


FIG. 3K

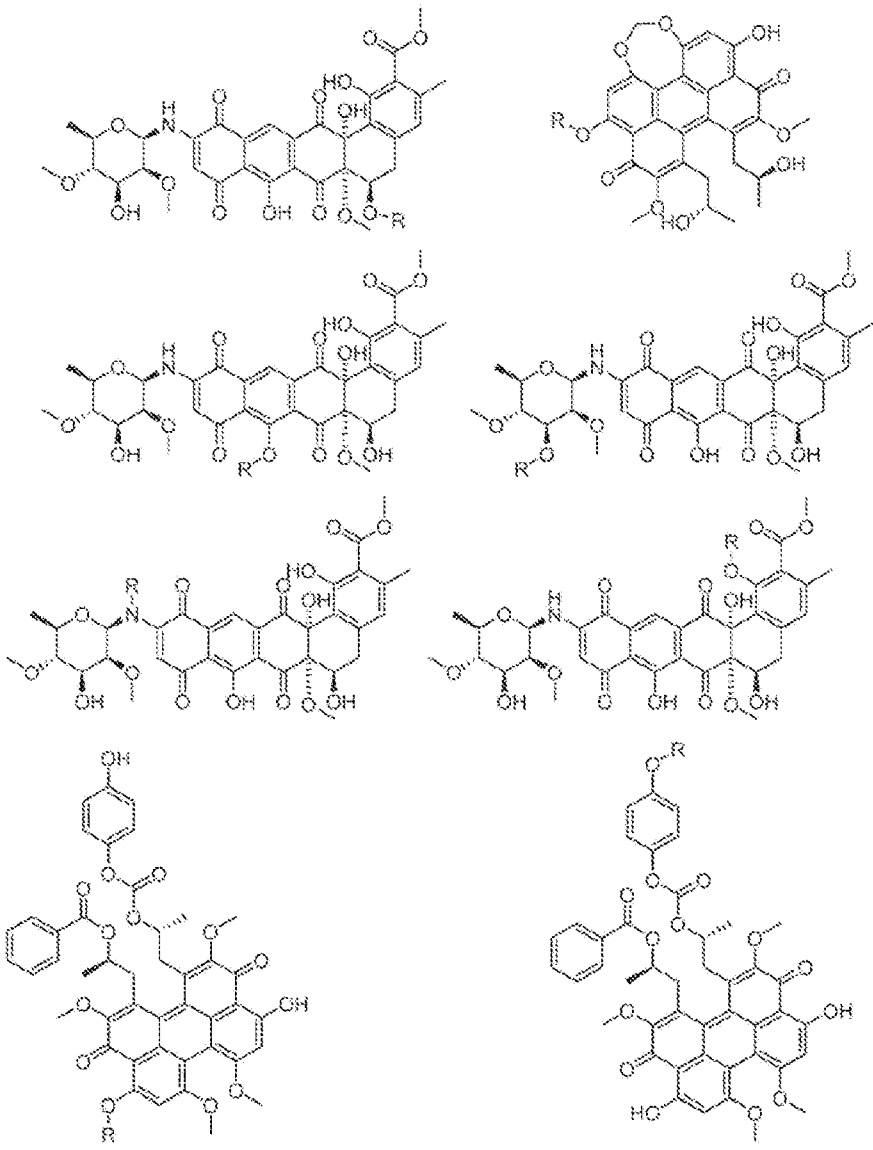


FIG. 3L

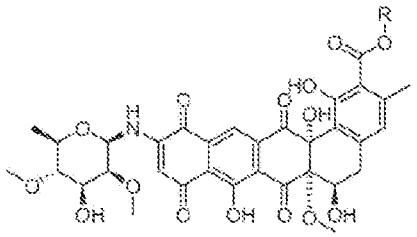


FIG. 3M

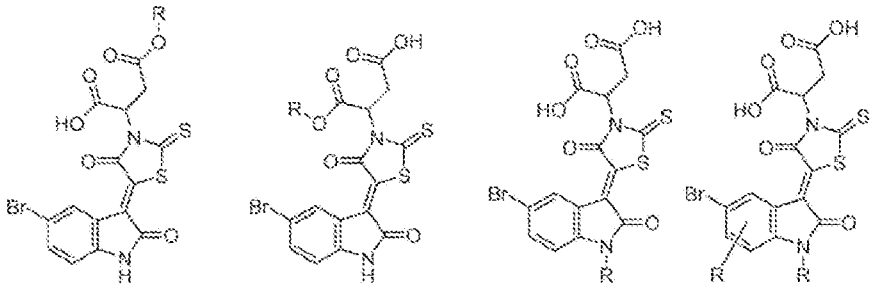


FIG. 3N

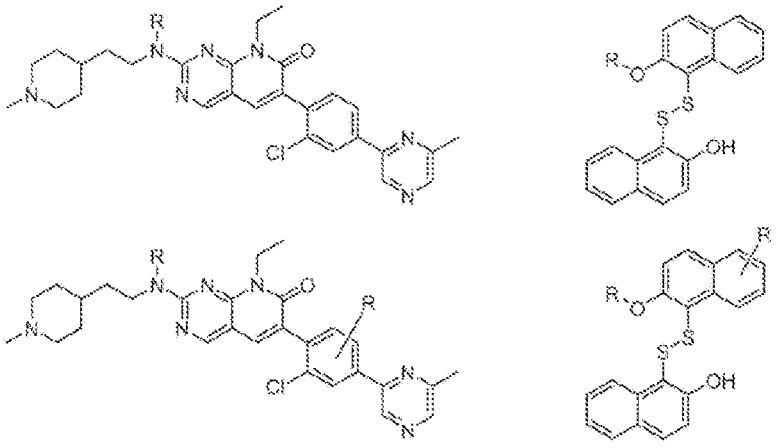


FIG. 3O

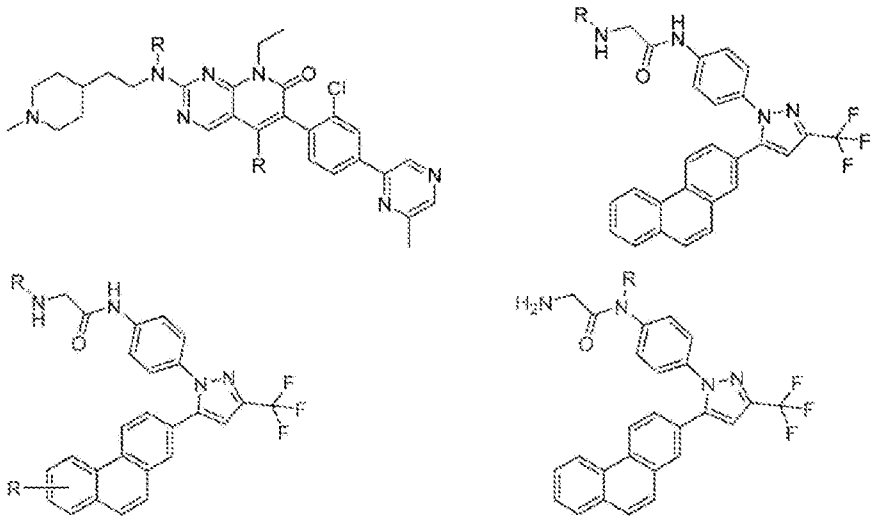


FIG. 3P

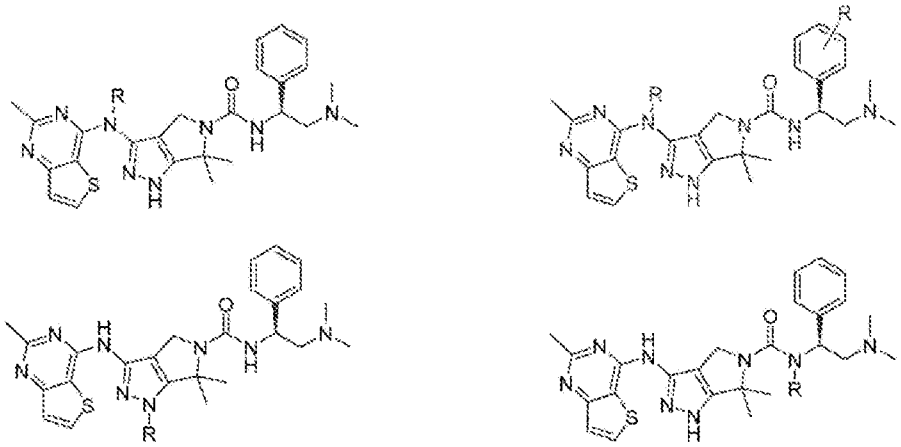


FIG. 3Q

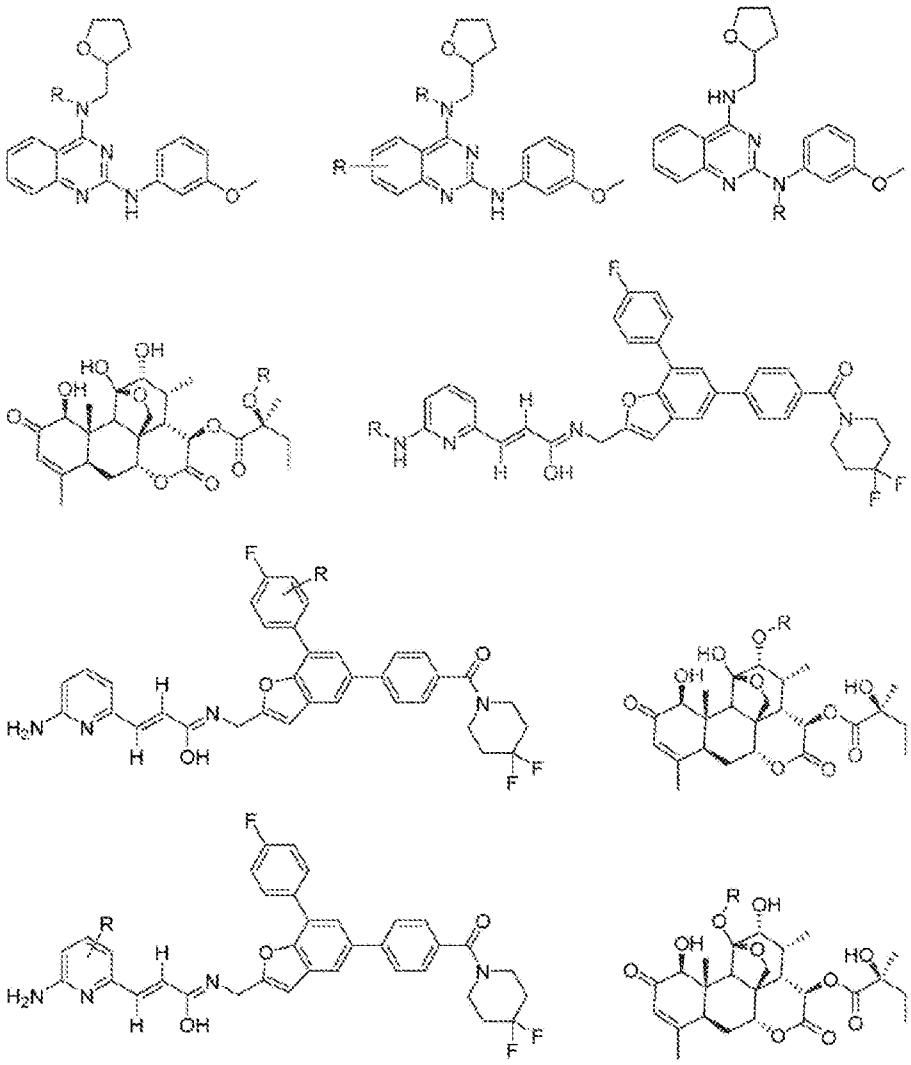


FIG. 3R

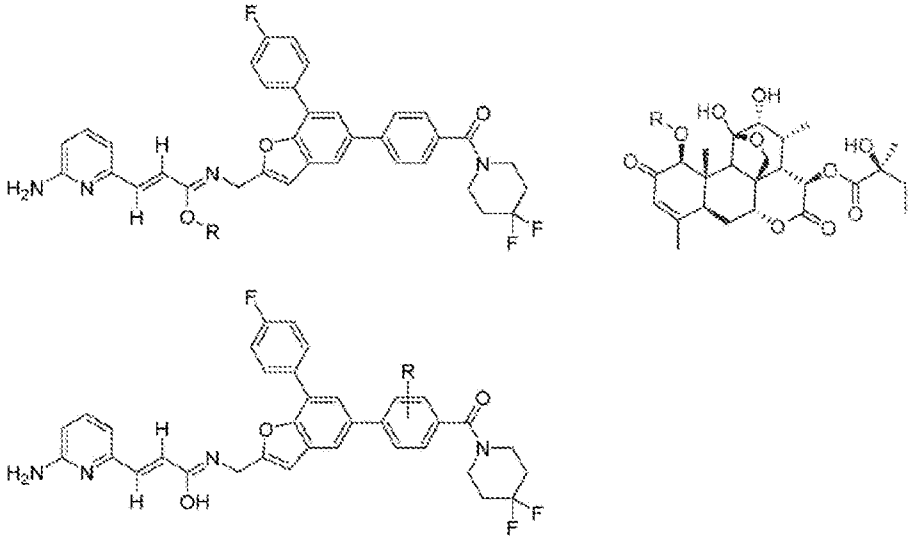


FIG. 3S

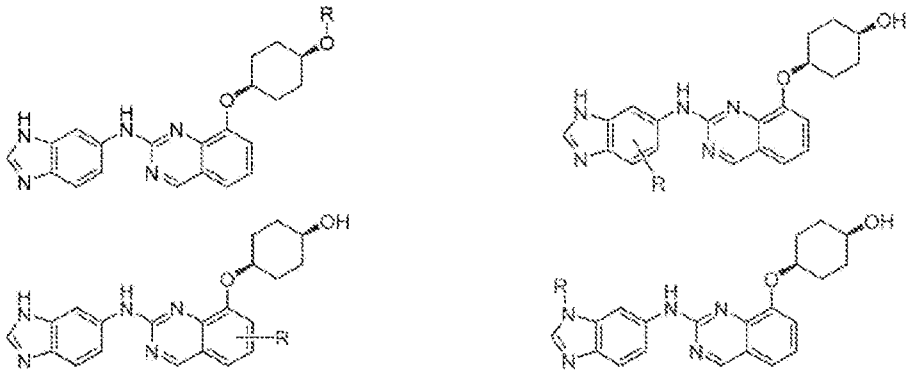


FIG. 3T

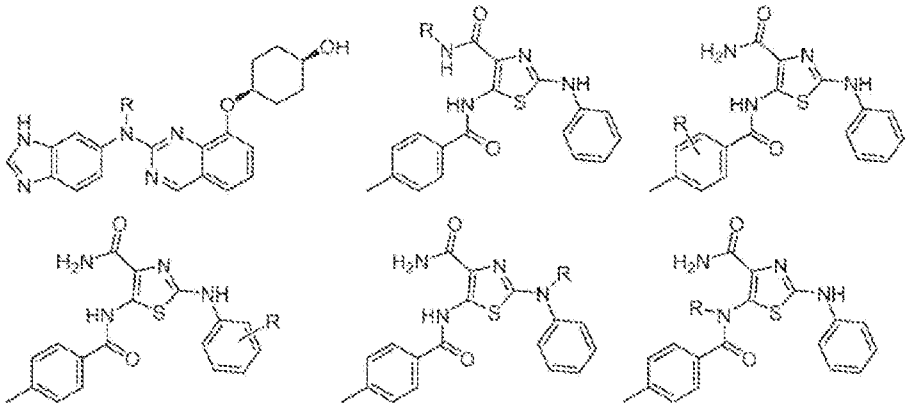


FIG. 3U

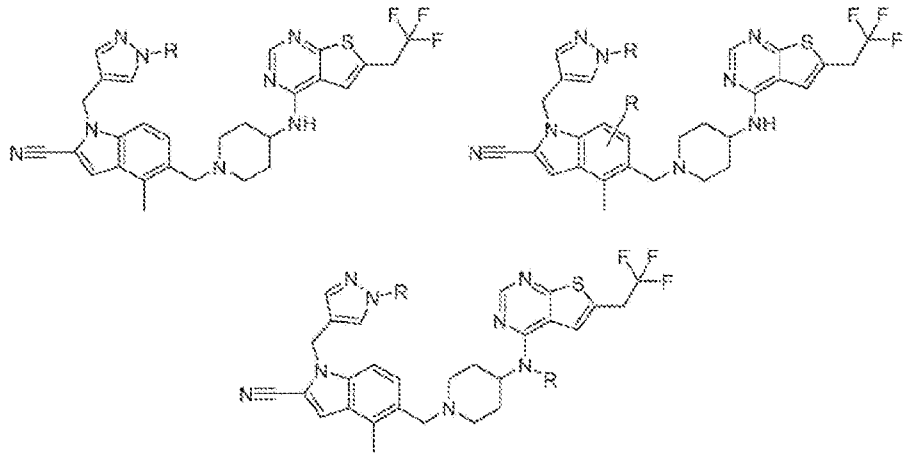


FIG. 3V

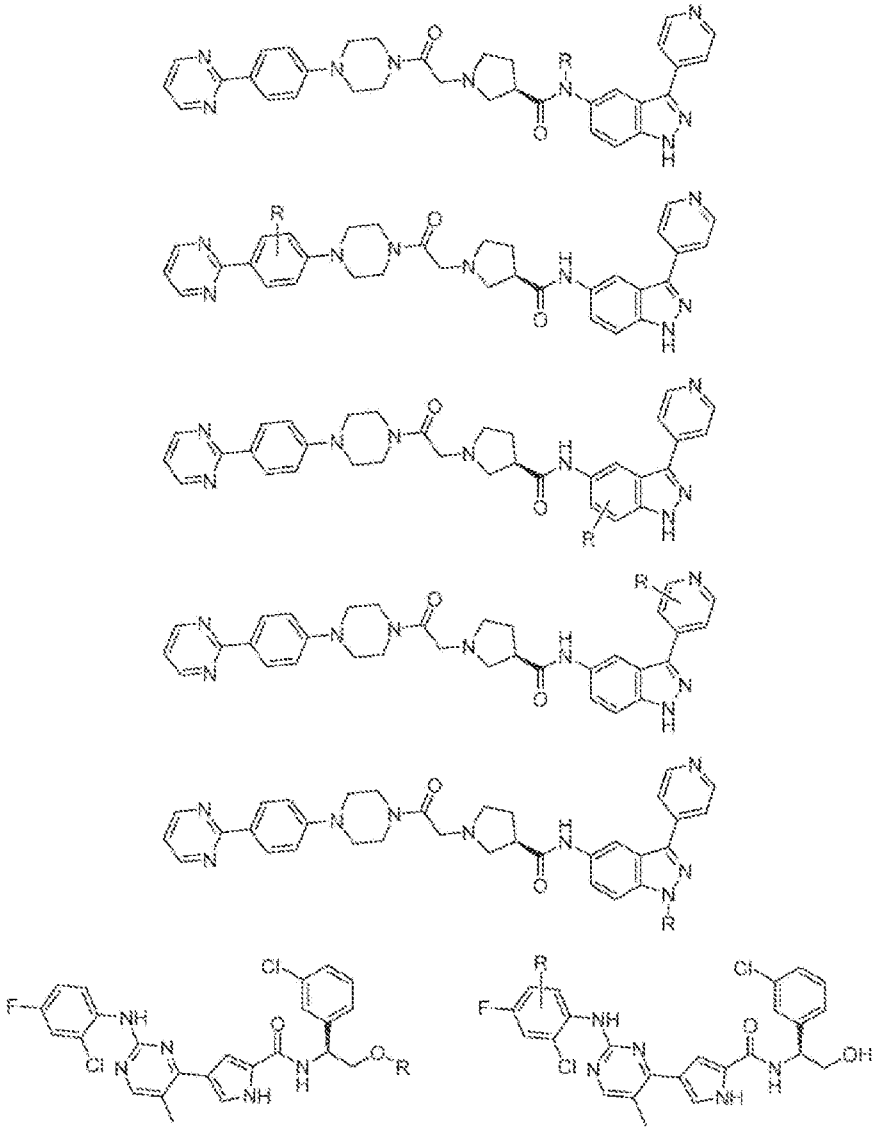


FIG. 3W

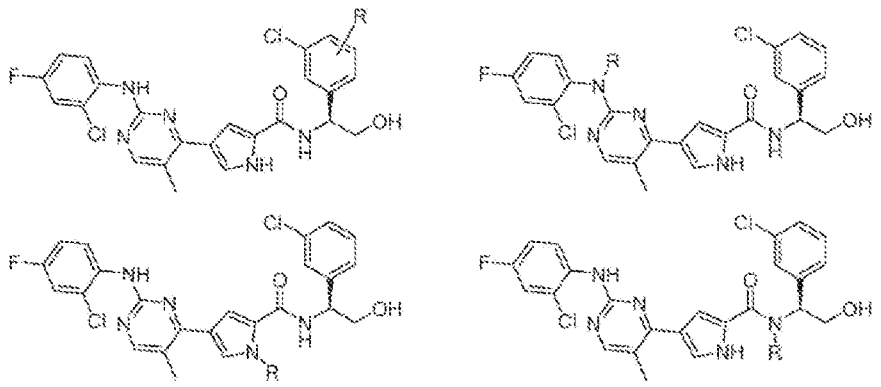


FIG. 3X

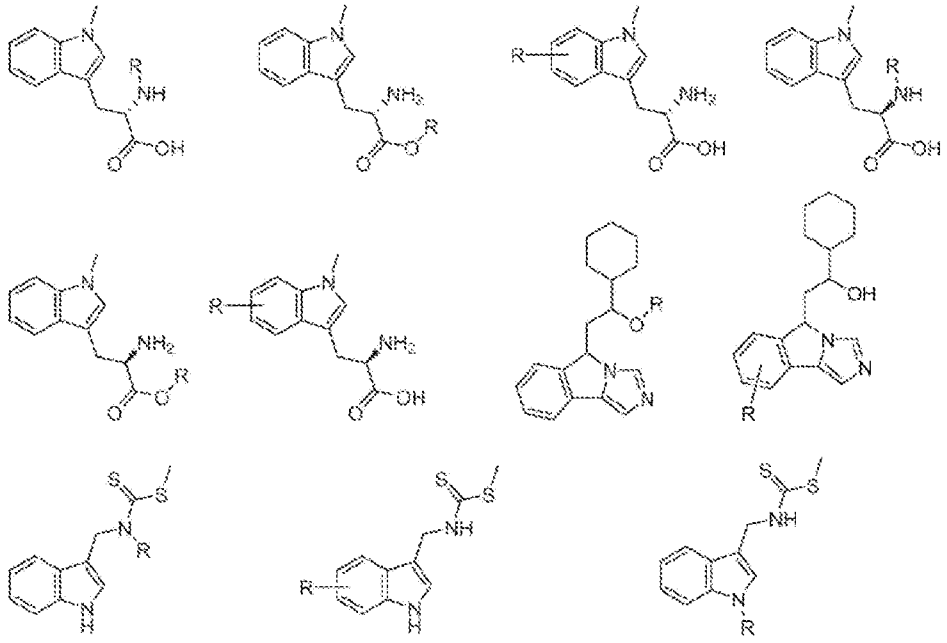


FIG. 3Y

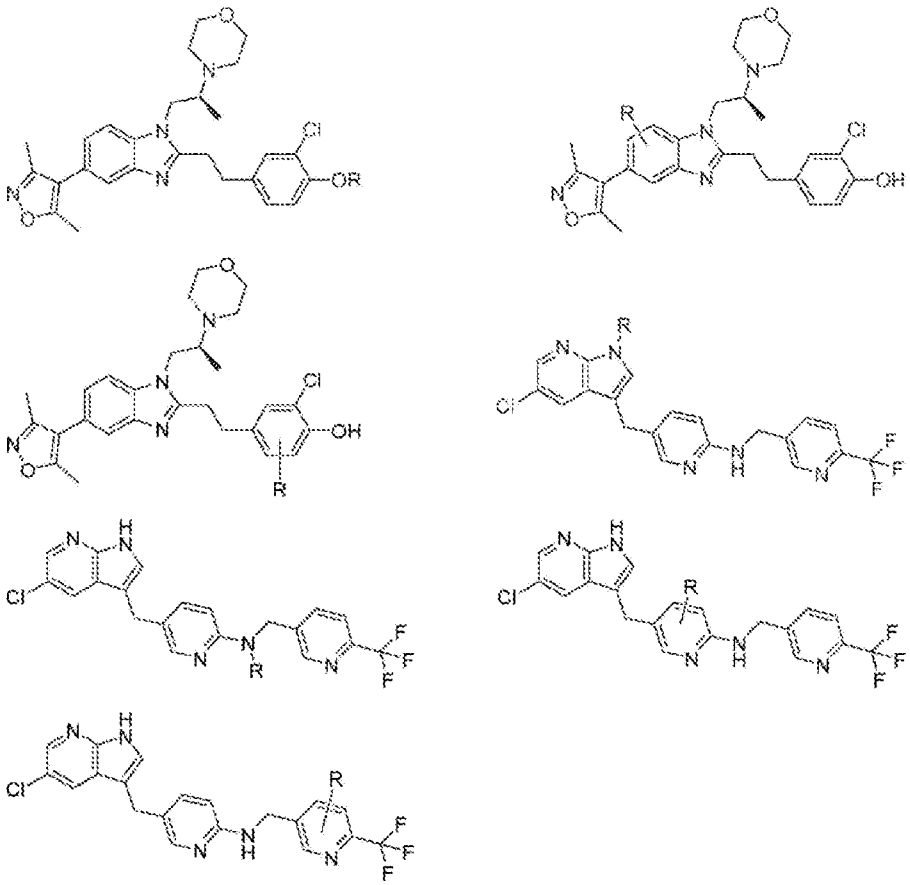


FIG. 3Z

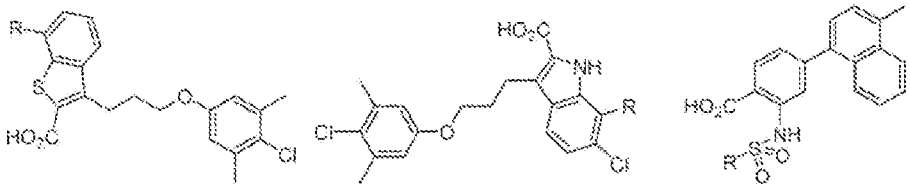


FIG. 3AA

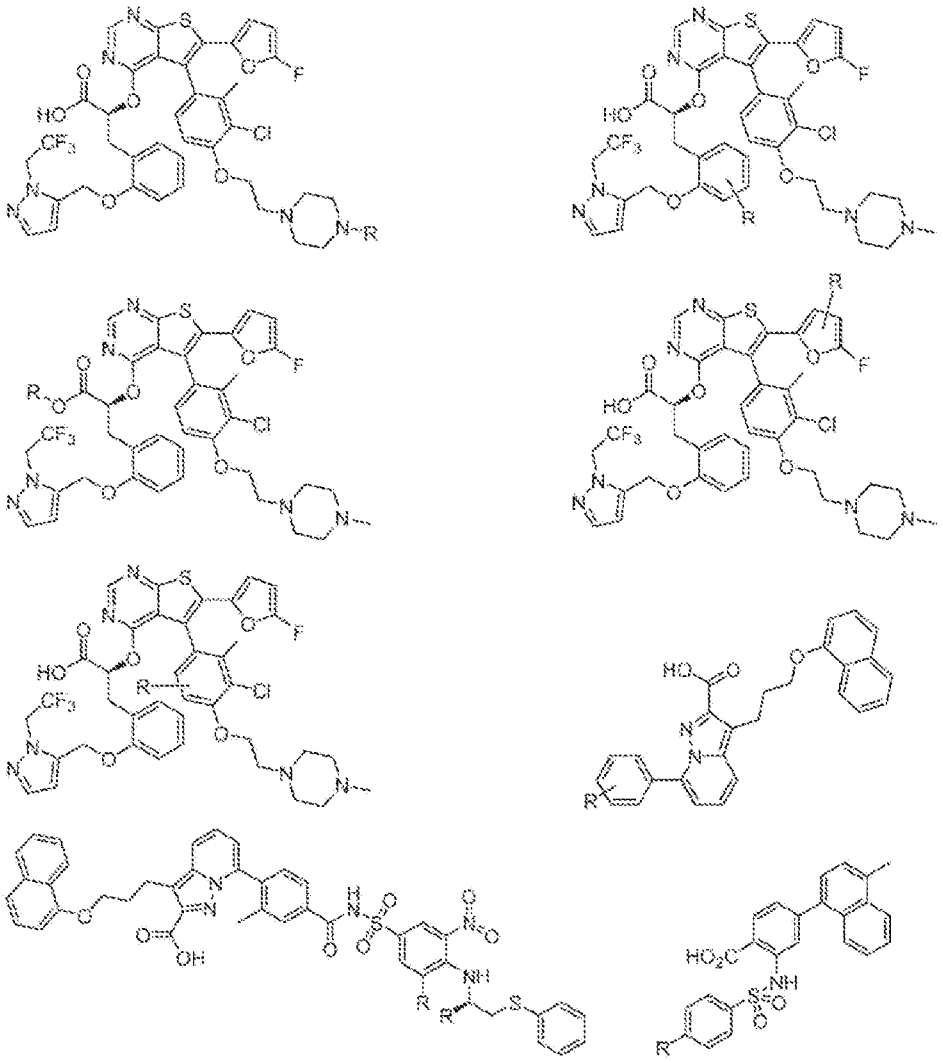


FIG. 3BB

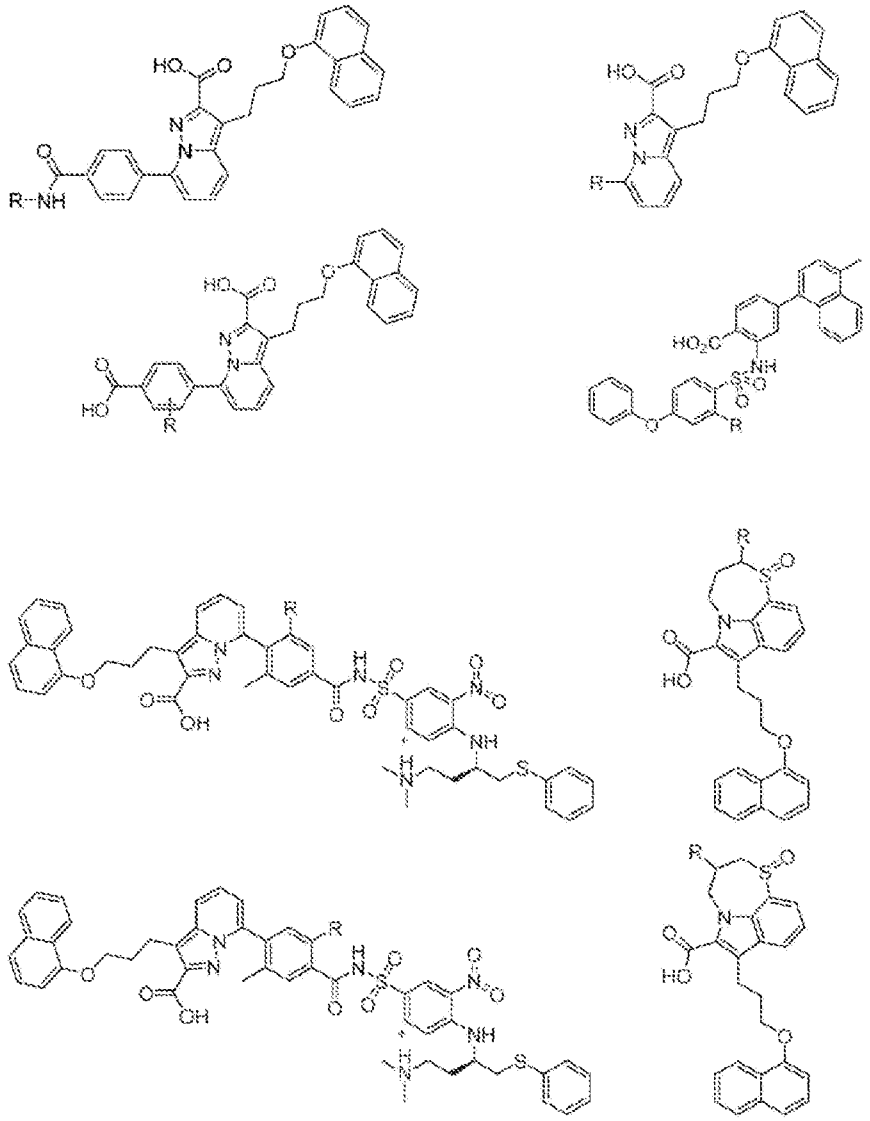


FIG. 3CC

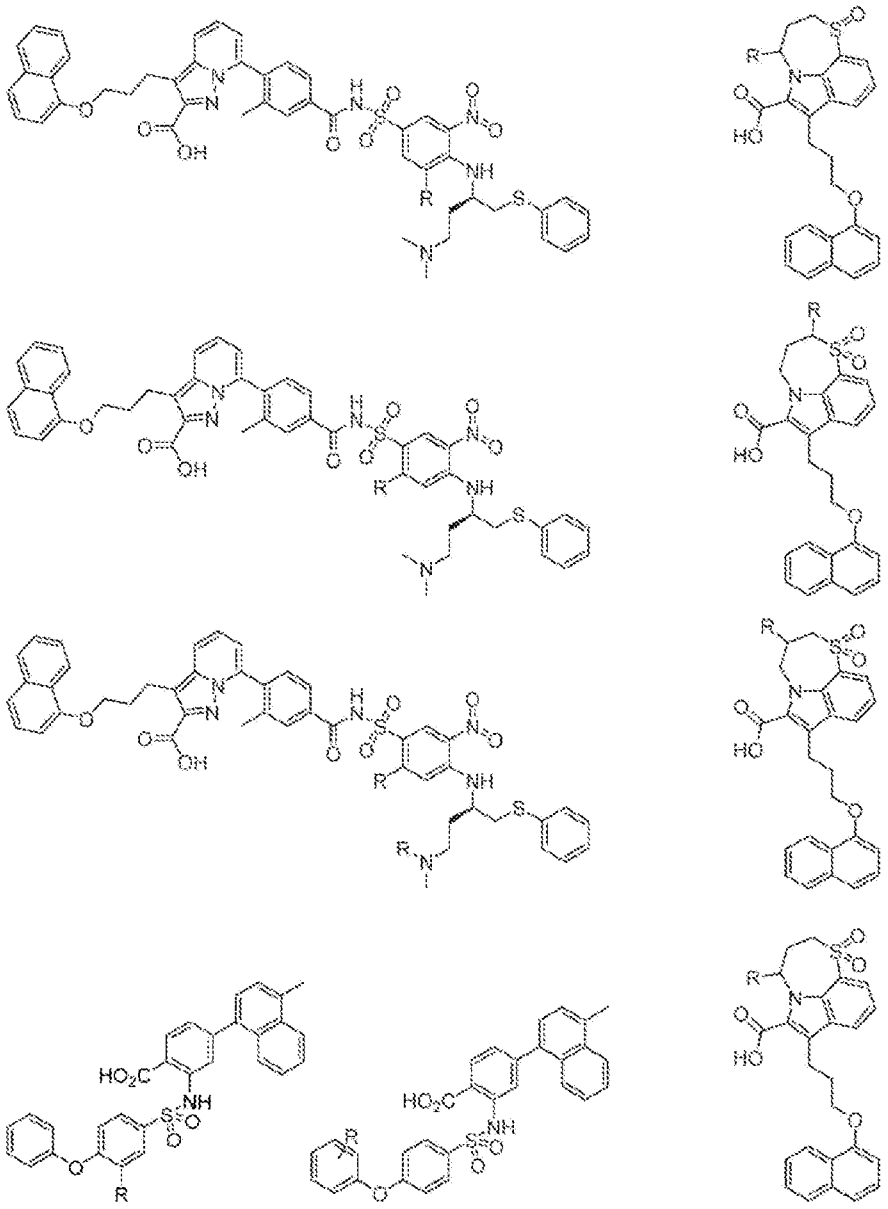


FIG. 3DD

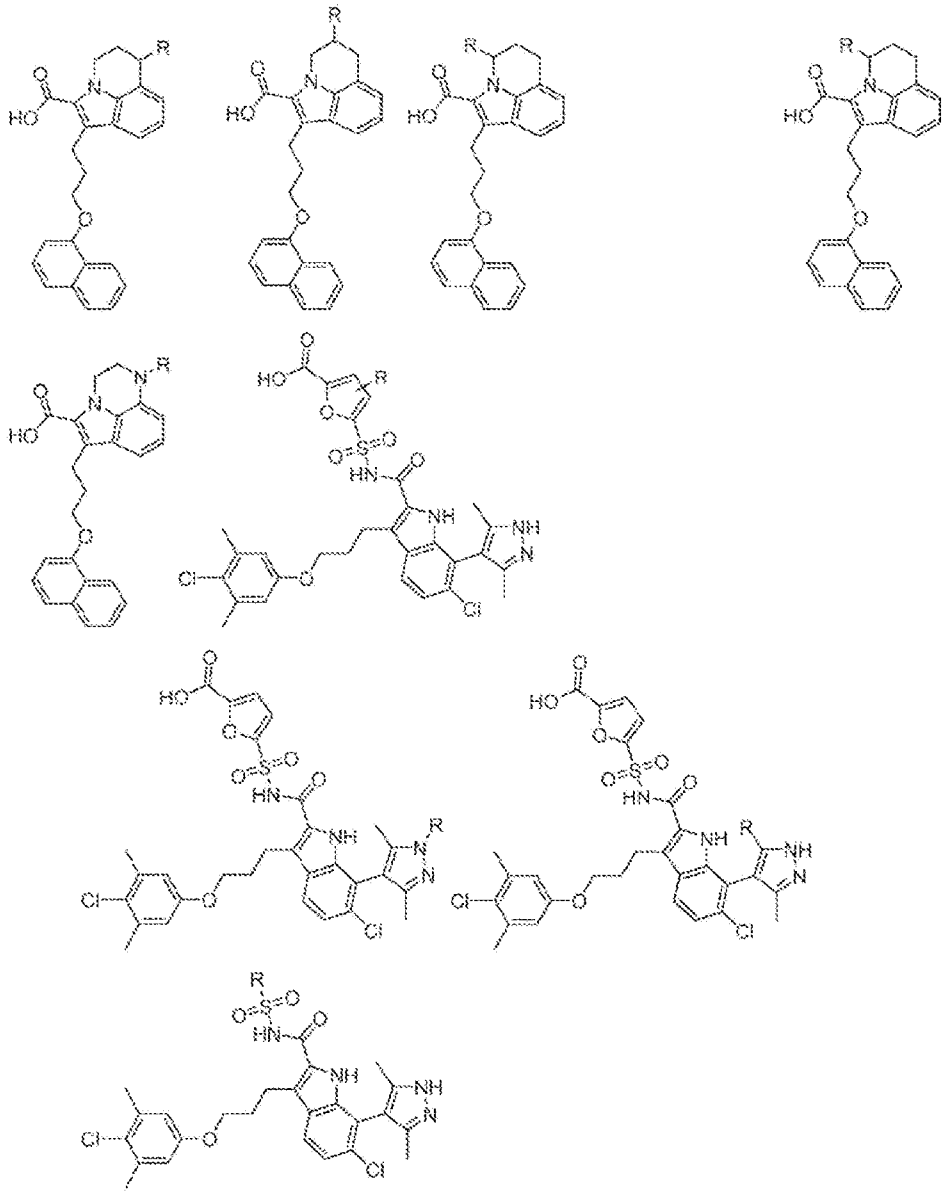


FIG. 3EE

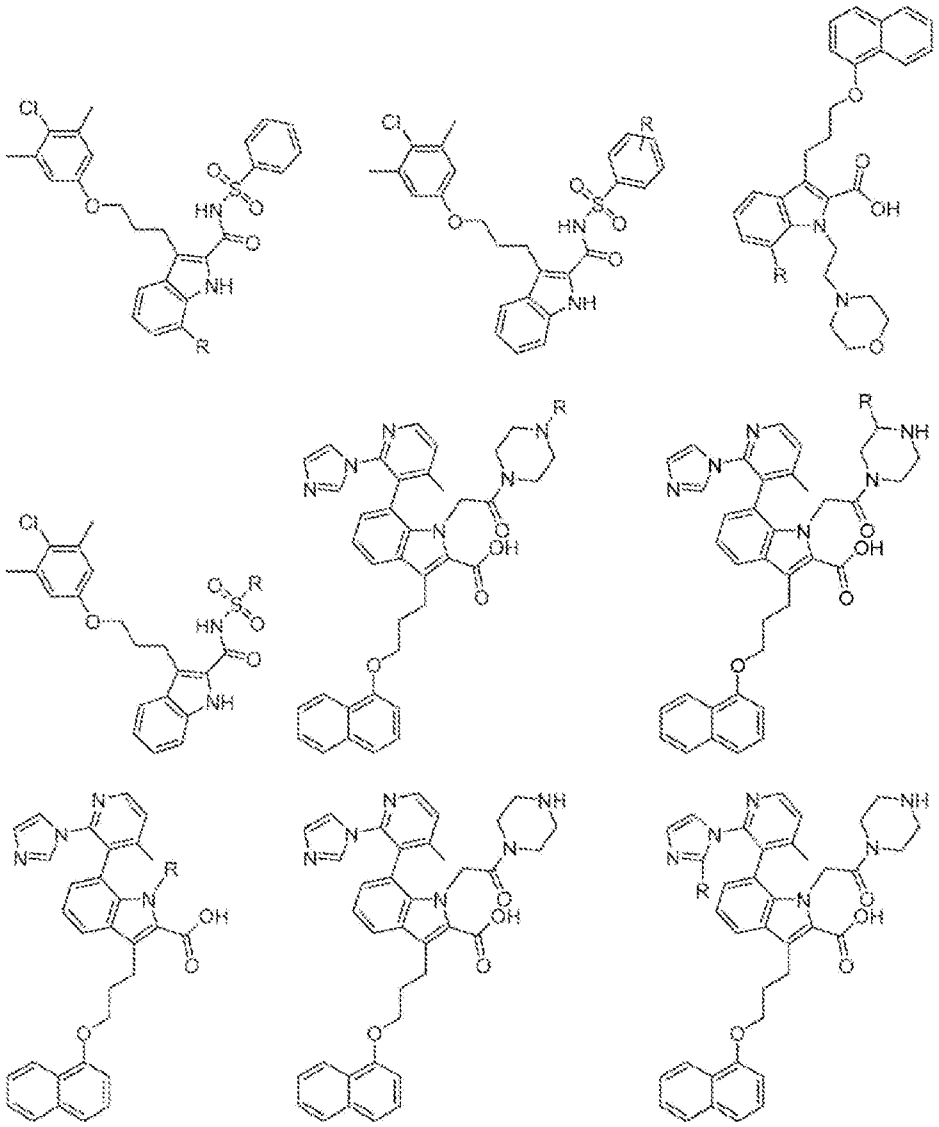


FIG. 3FF

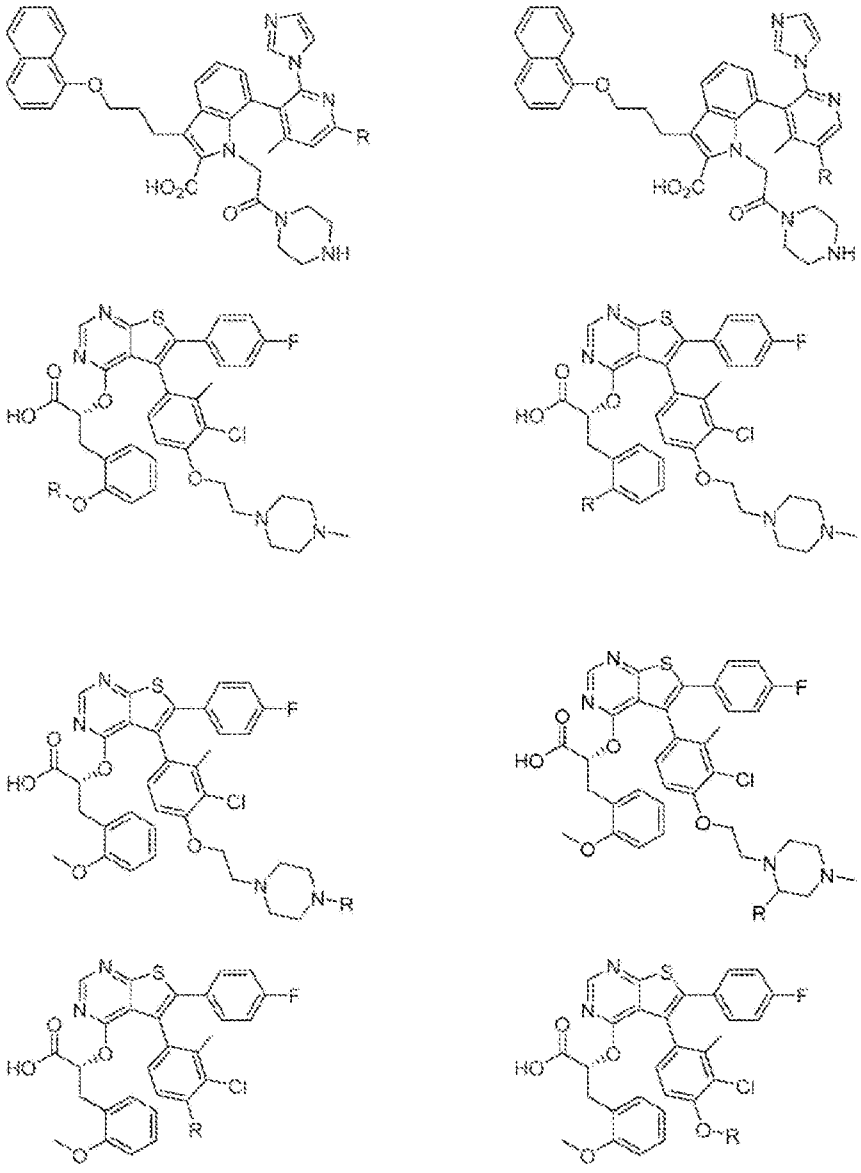
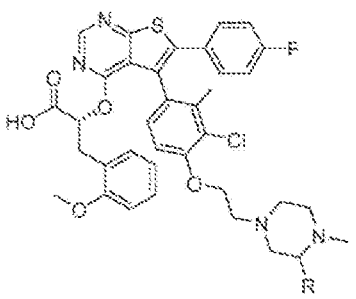
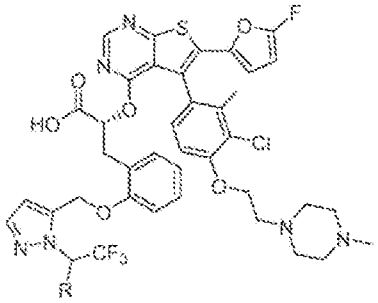
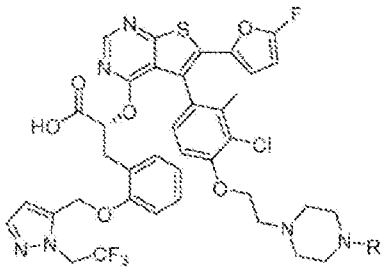
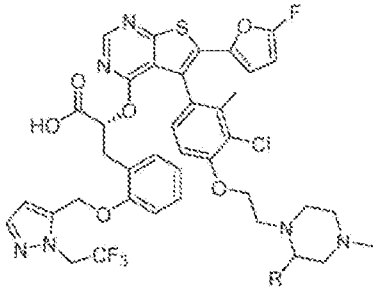


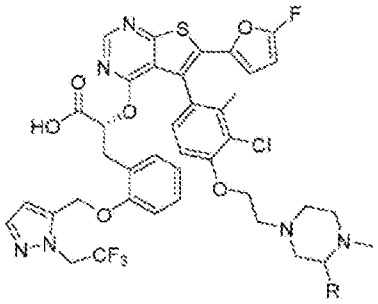
FIG. 3GG











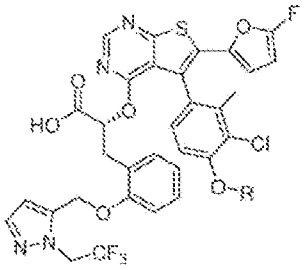


FIG. 3HH

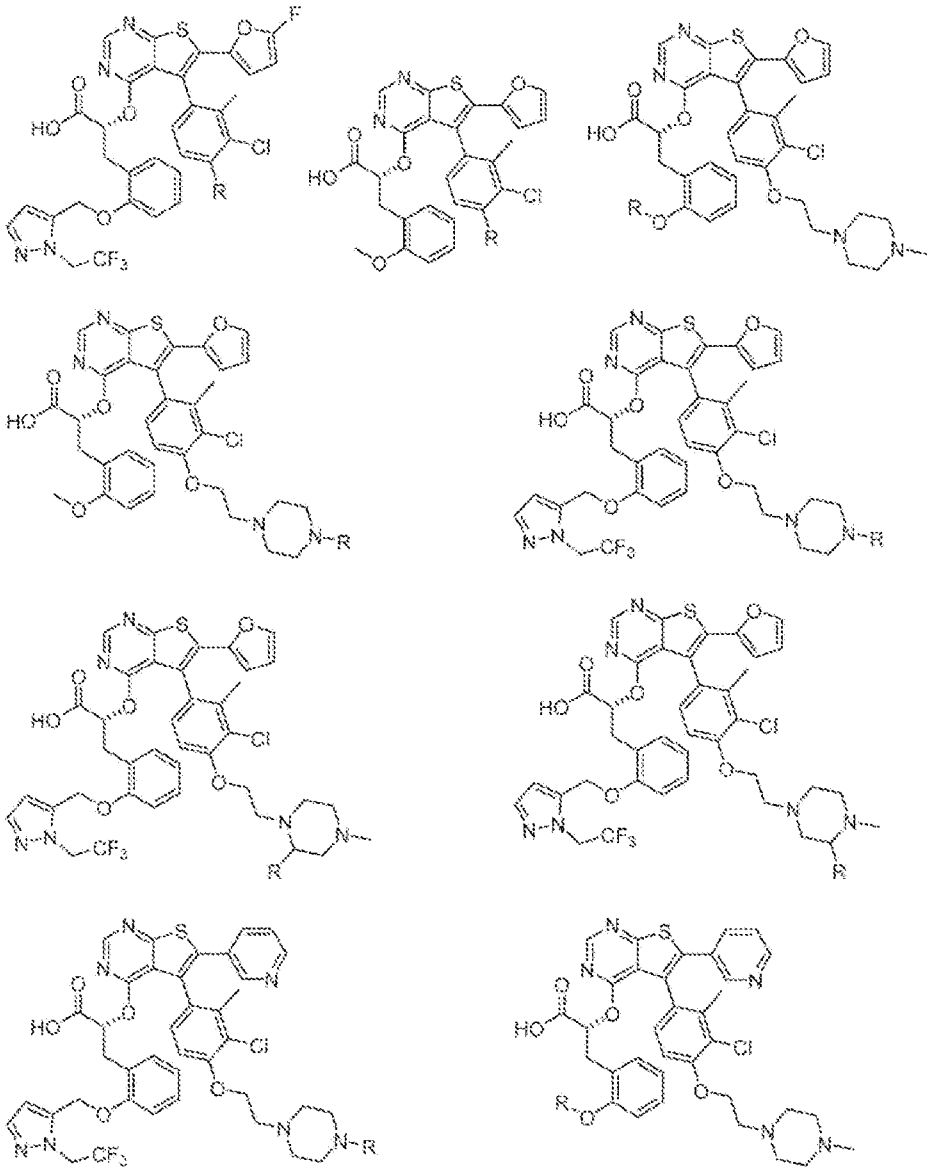


FIG. 3II

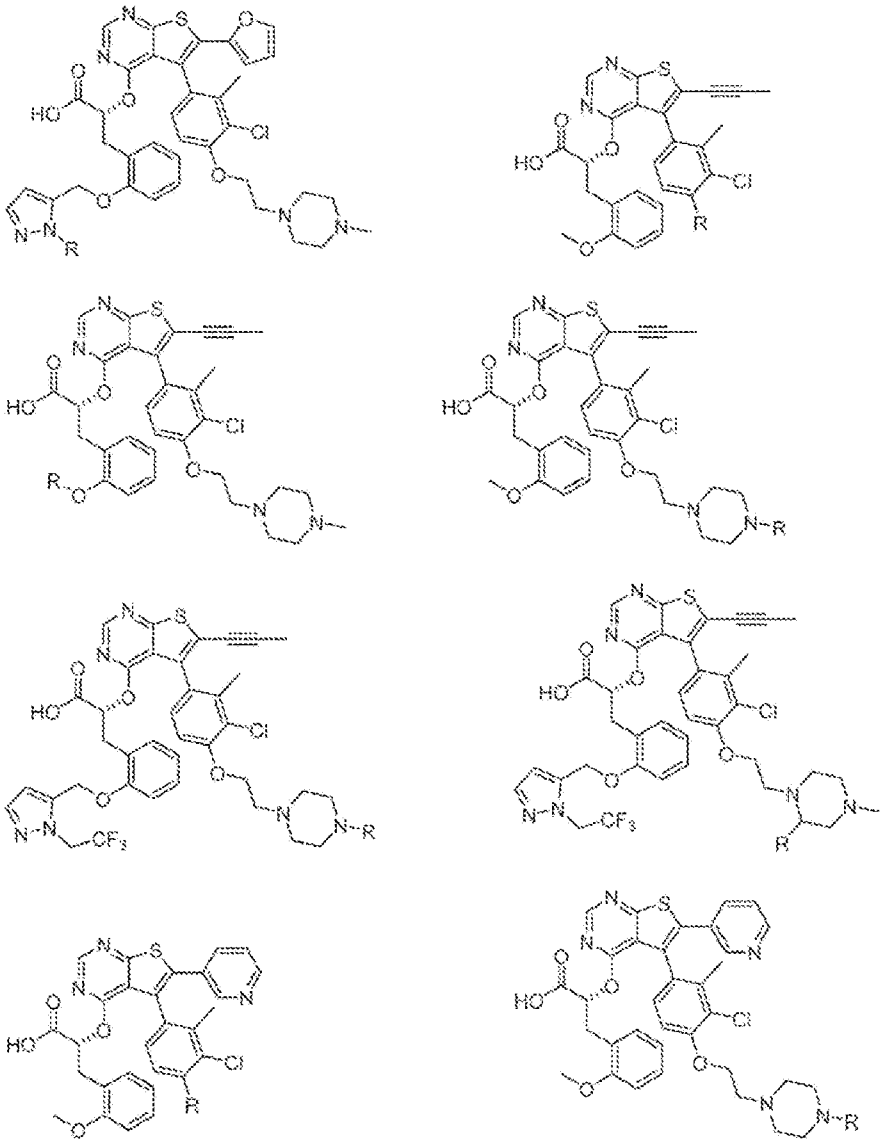


FIG. 3JJ

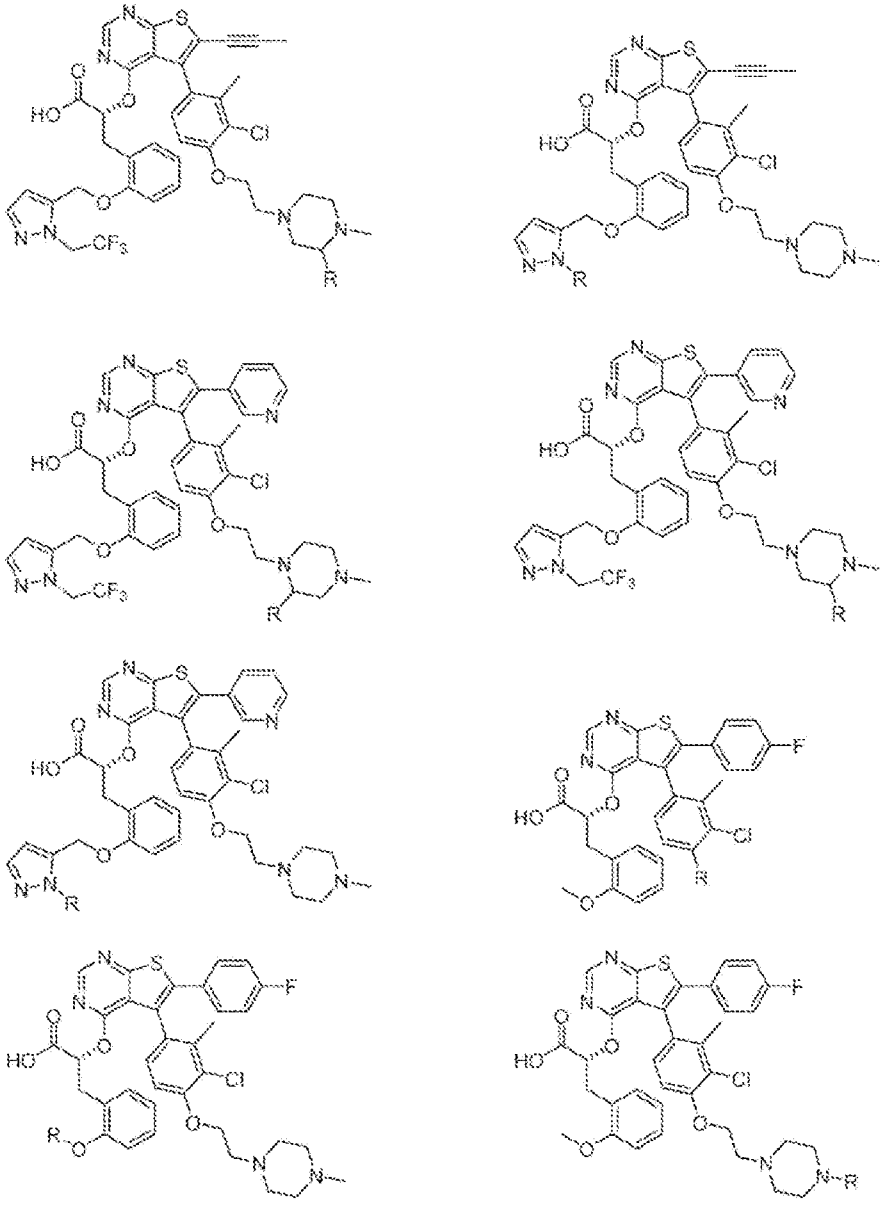


FIG. 3KK

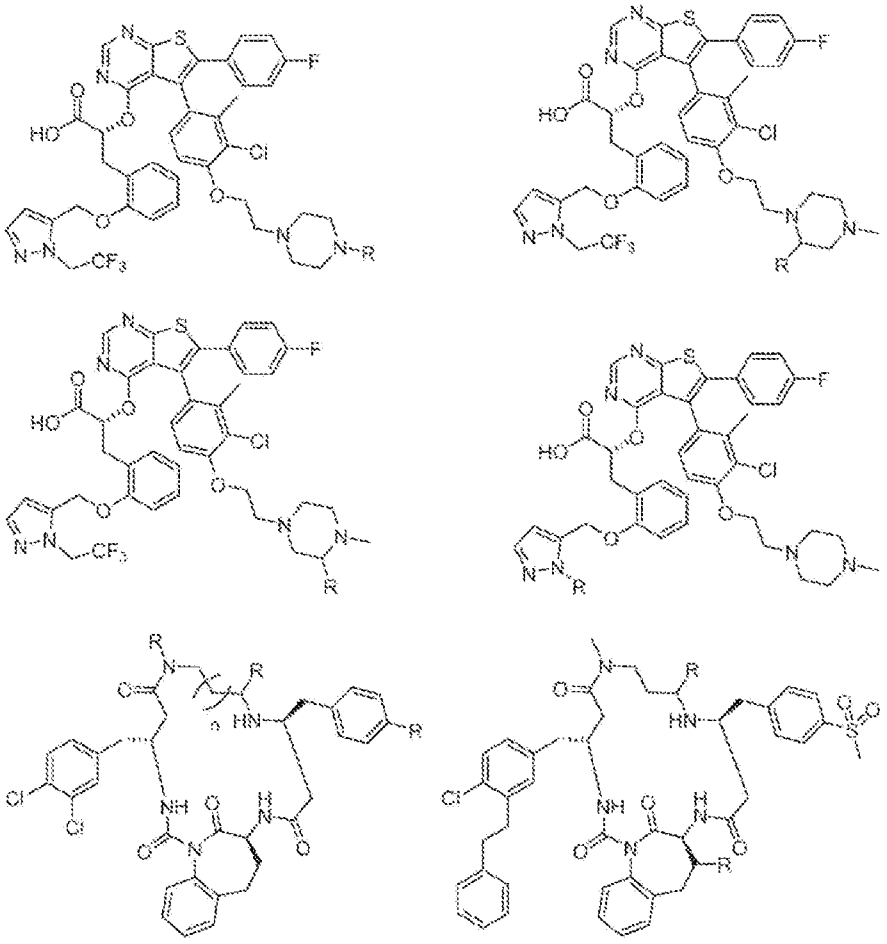


FIG. 3LL

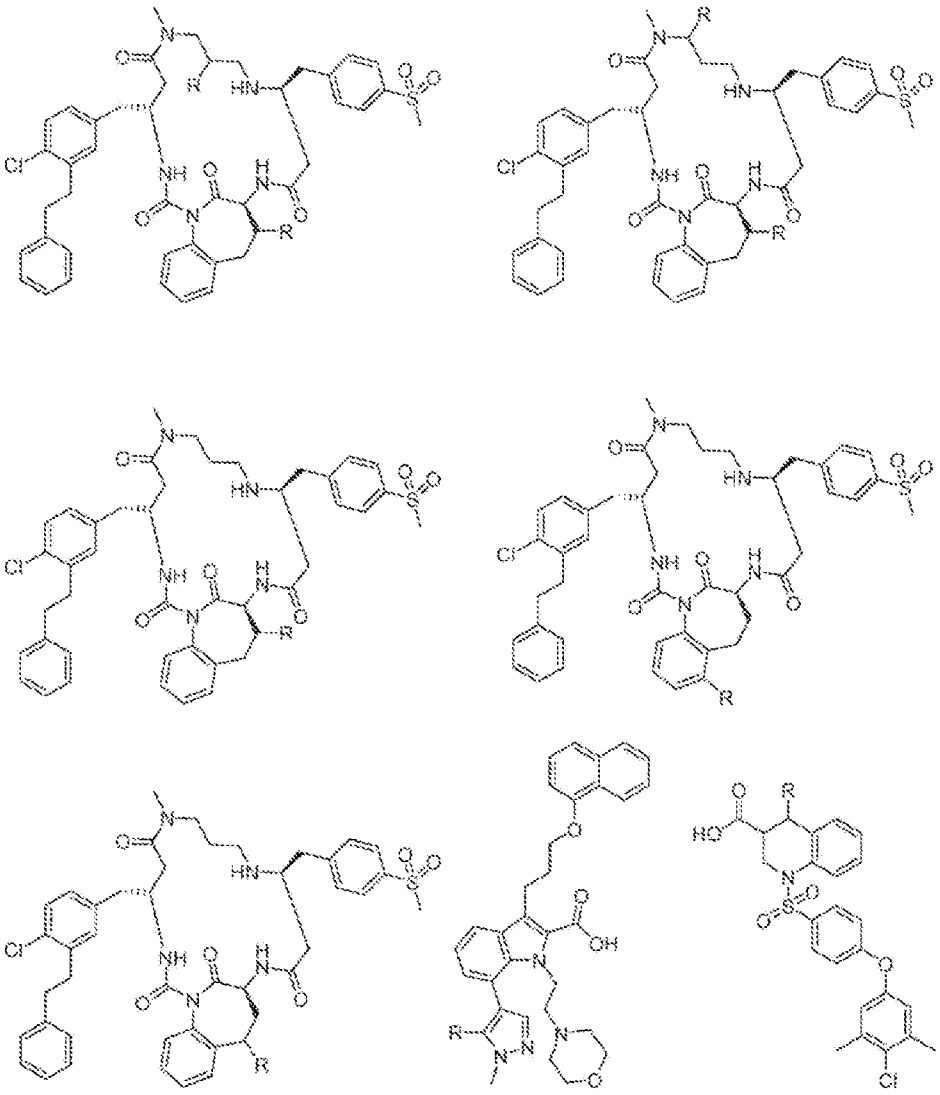


FIG. 3MM

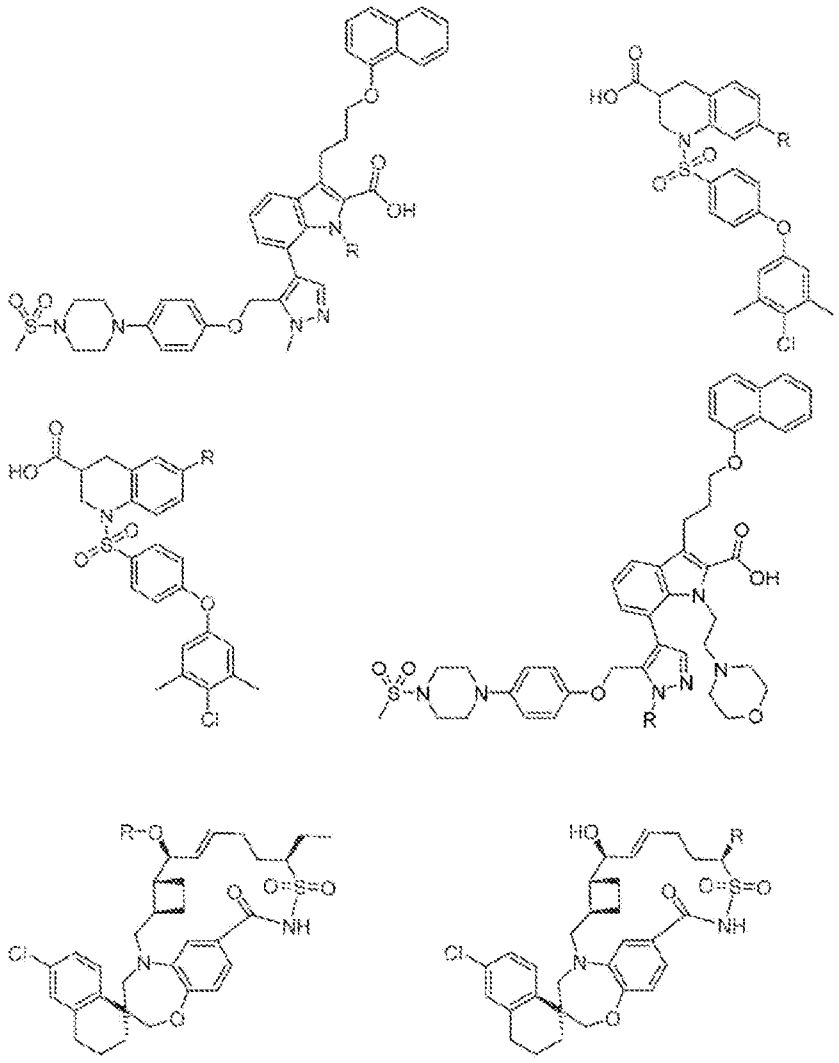


FIG. 3NN

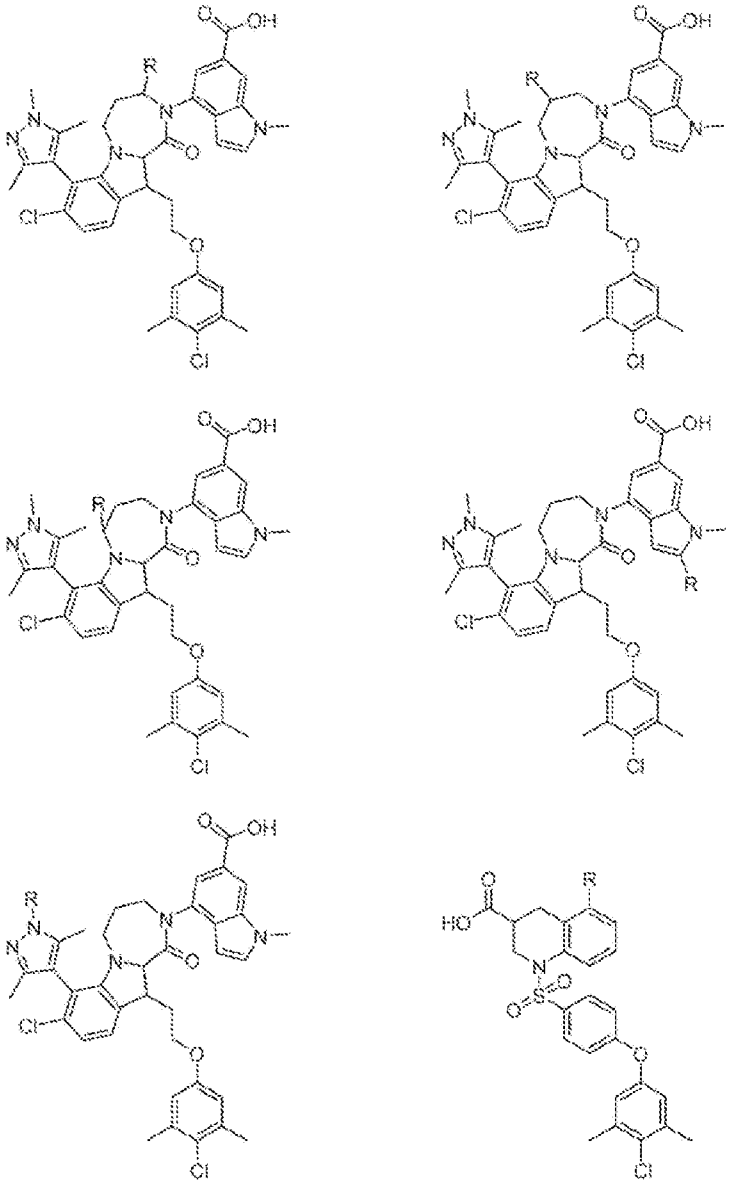


FIG. 300

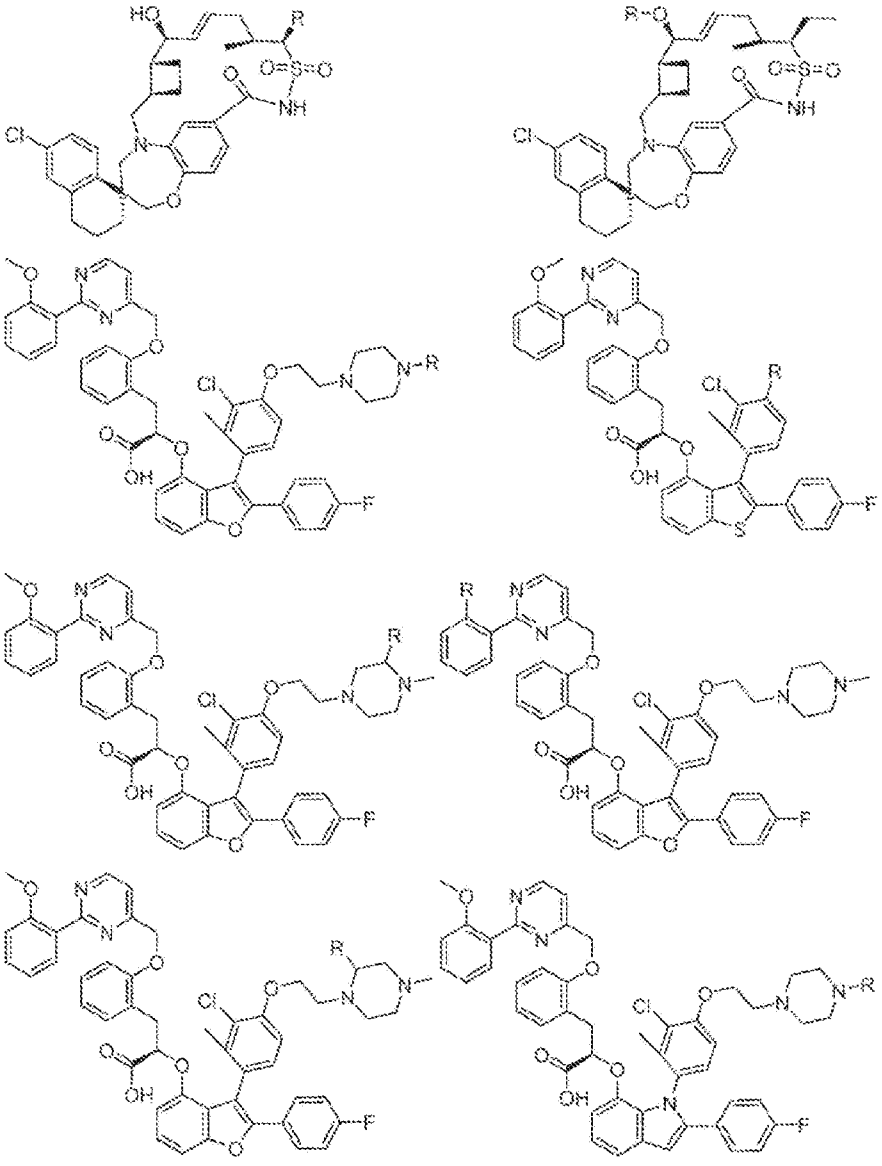


FIG. 3PP

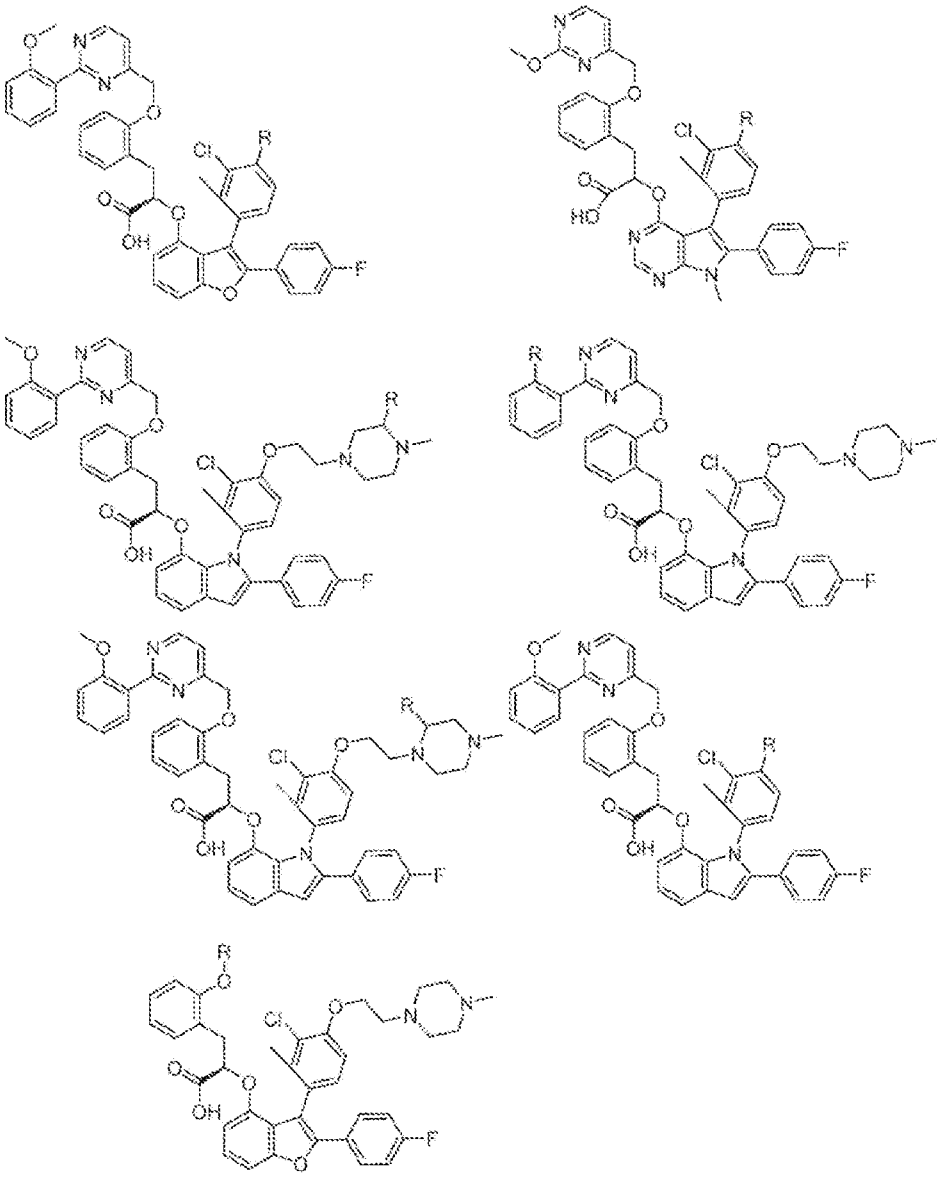


FIG. 3QQ

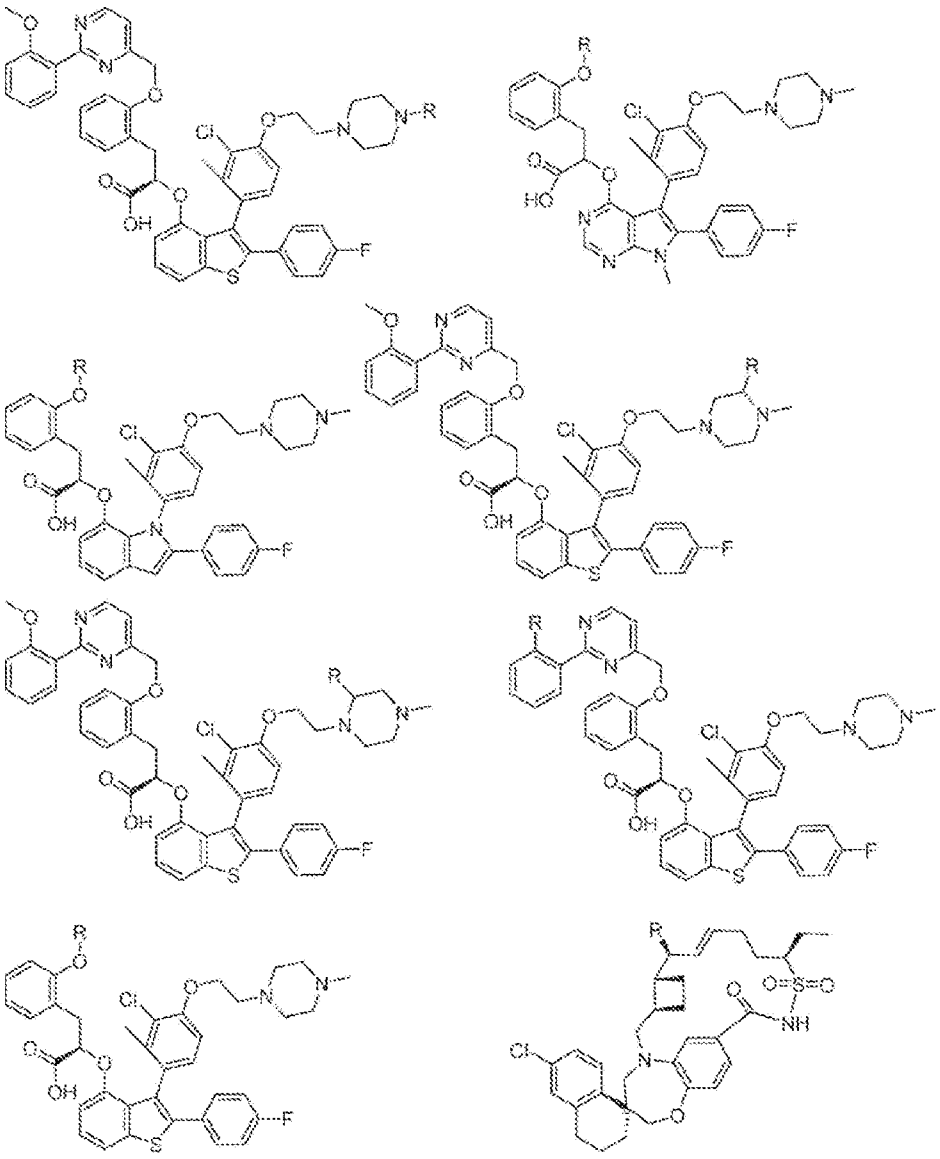


FIG. 3RR

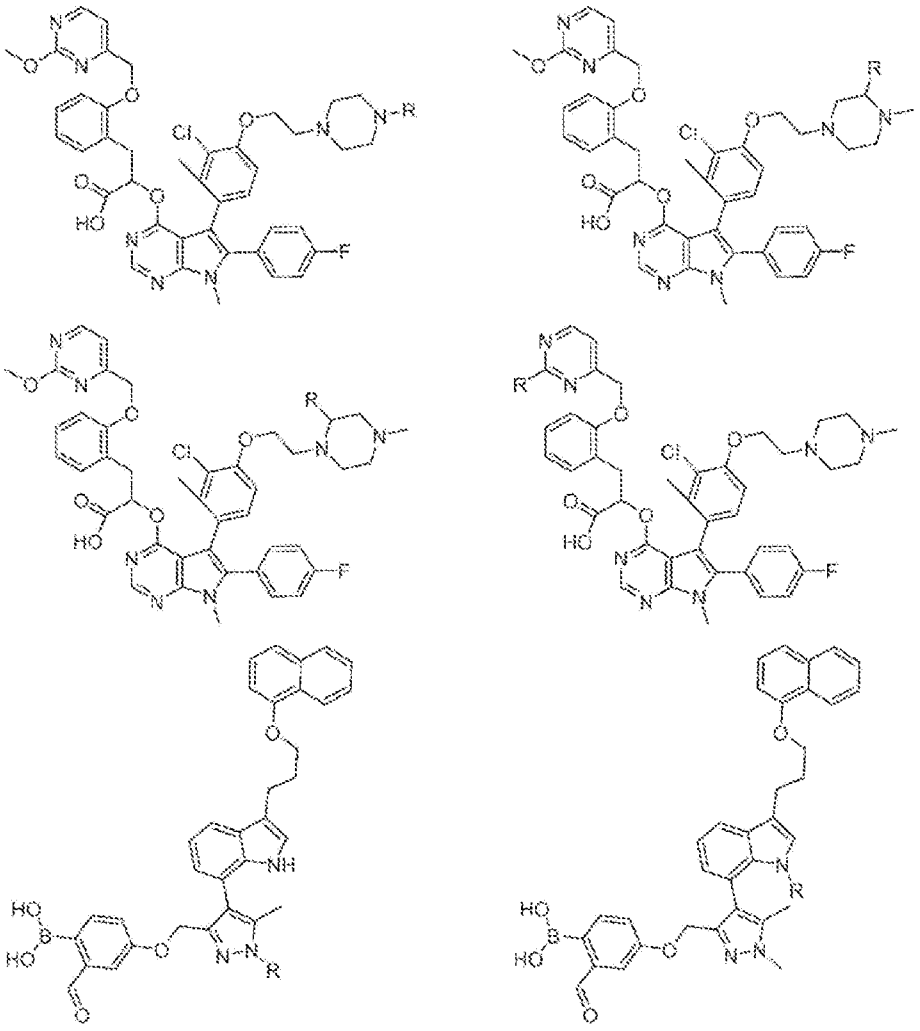


FIG. 3SS

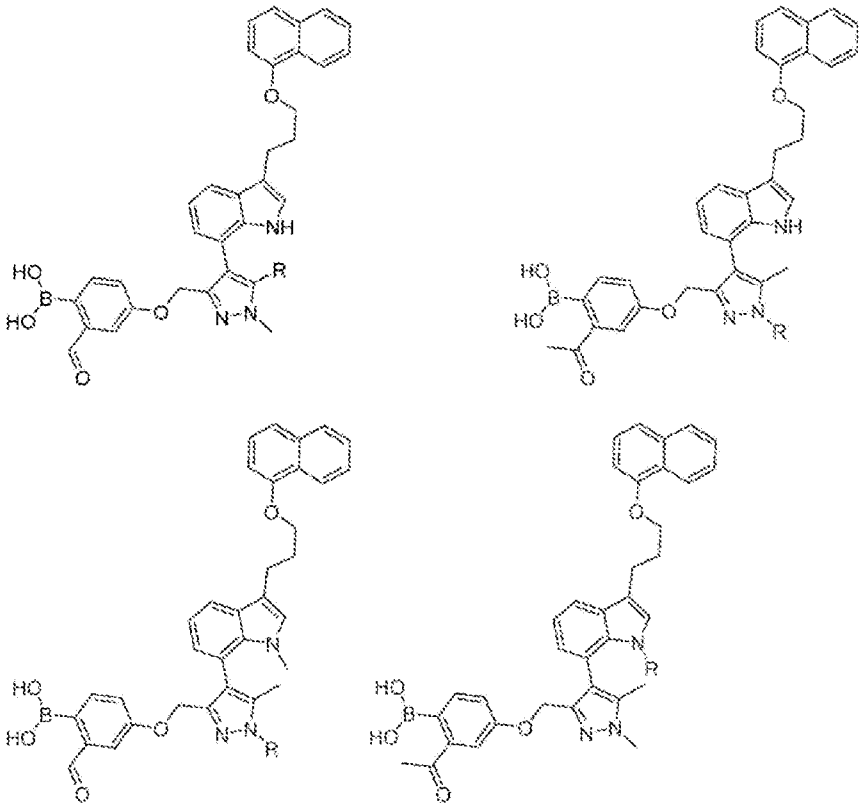


FIG. 3TT

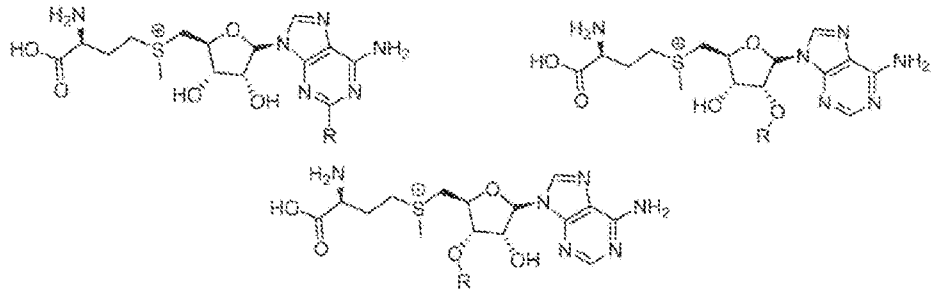


FIG. 3UU

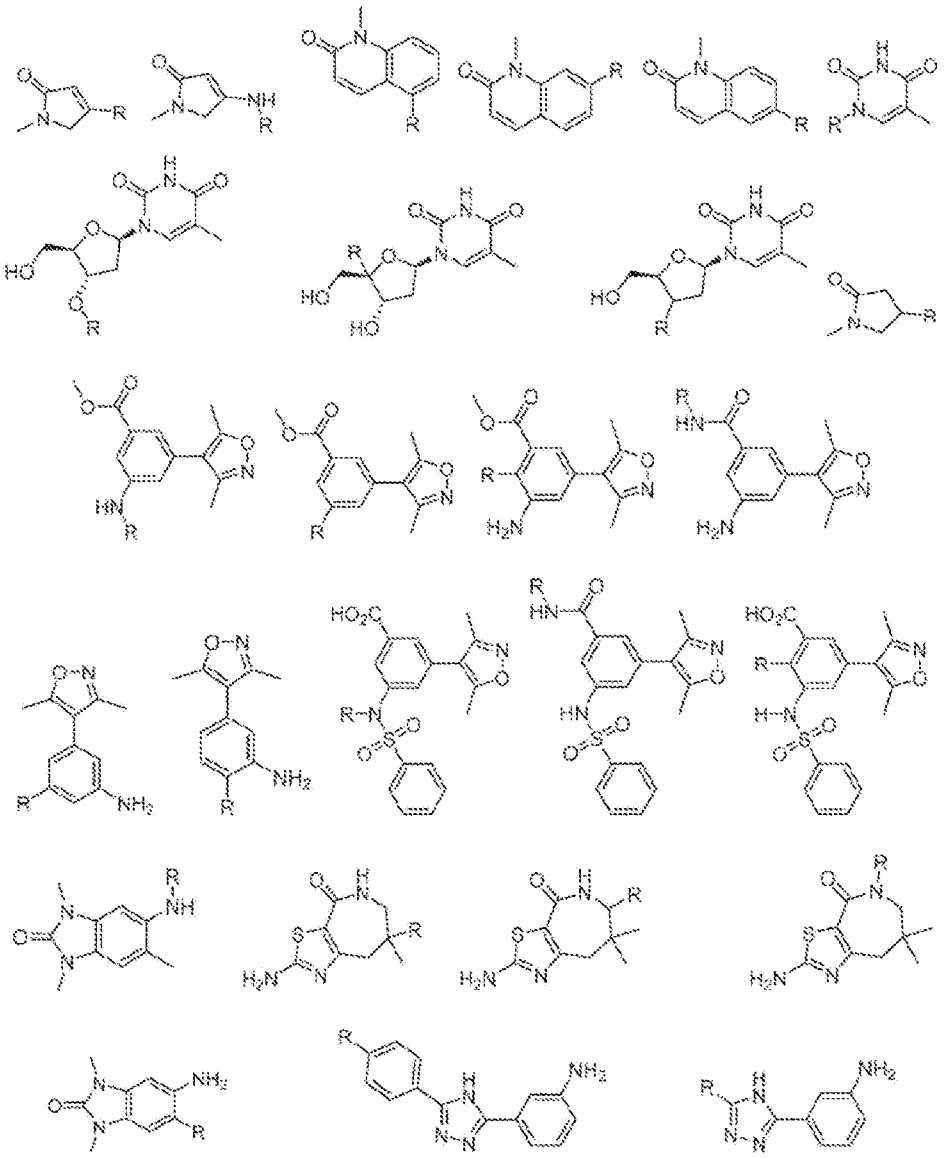


FIG. 3VV

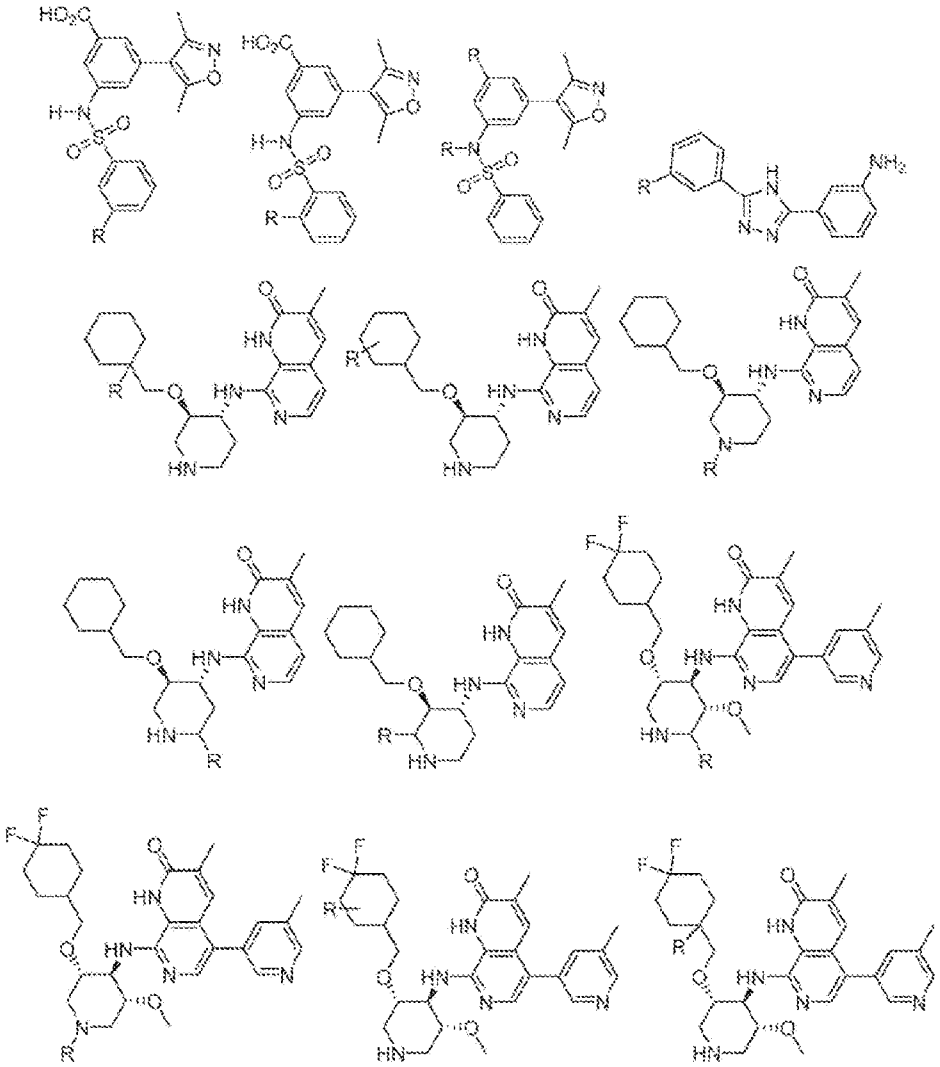


FIG. 3WW

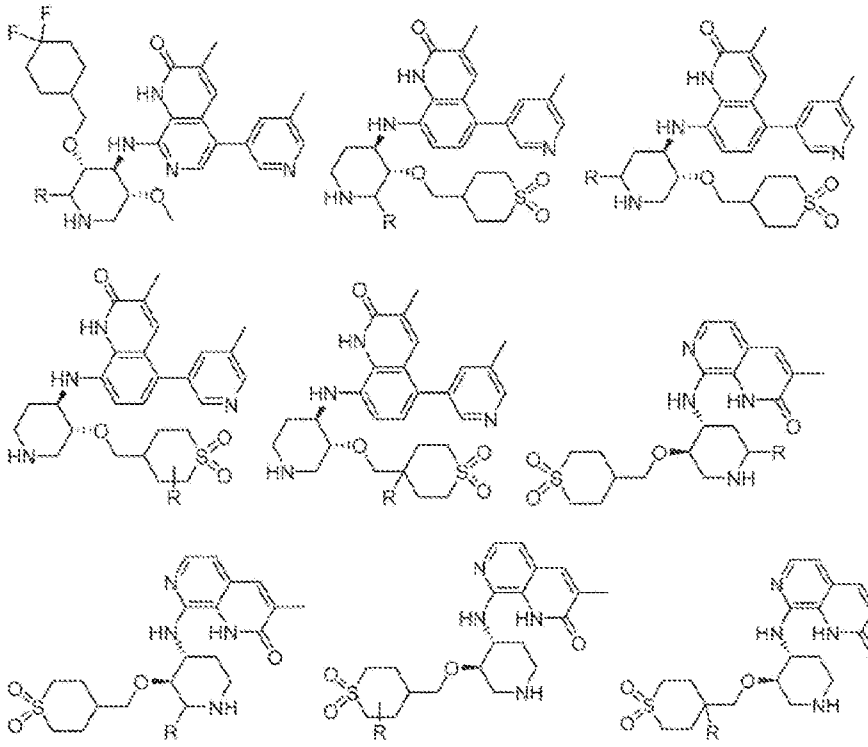


FIG. 3XX

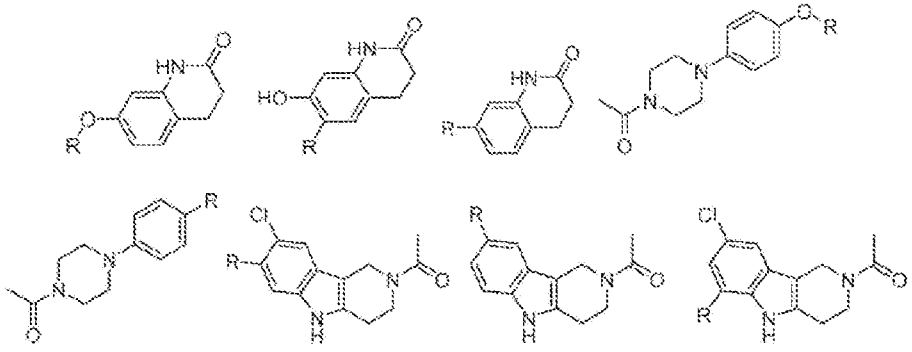


FIG. 3YY

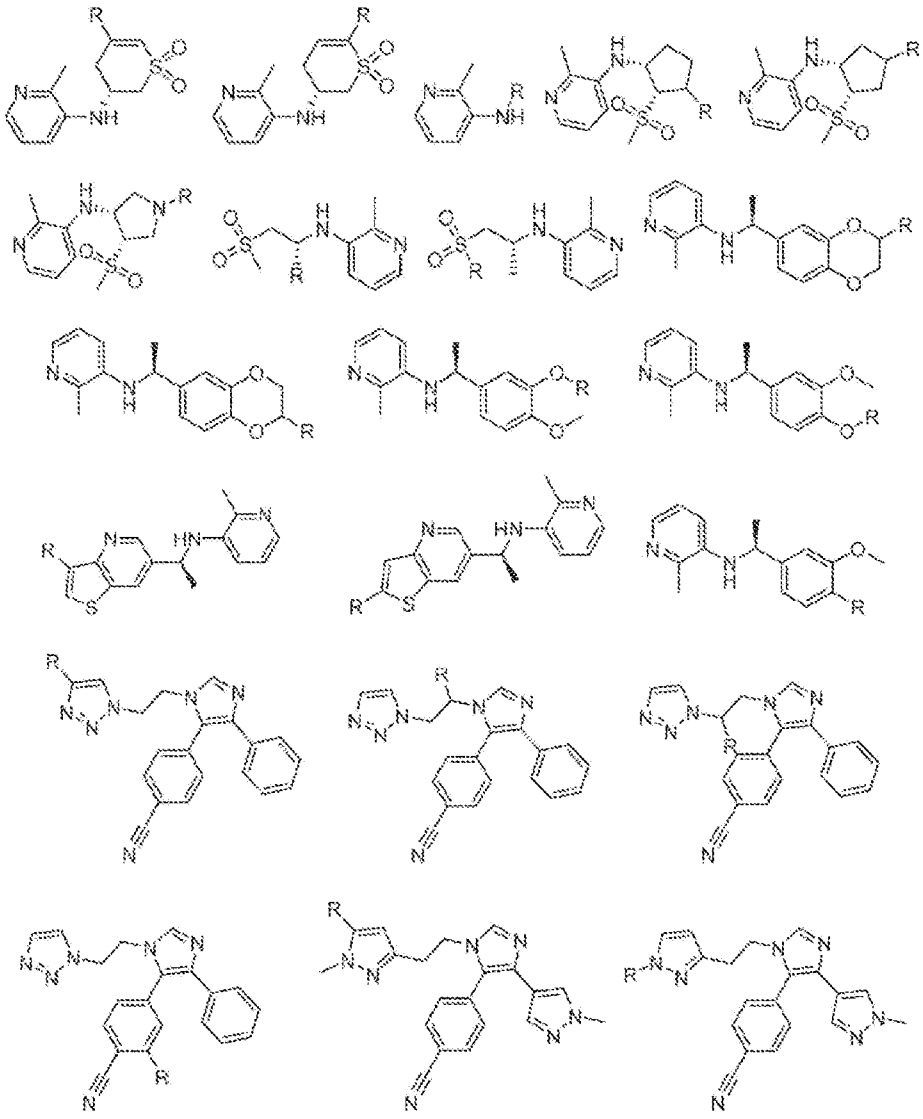


FIG. 3ZZ

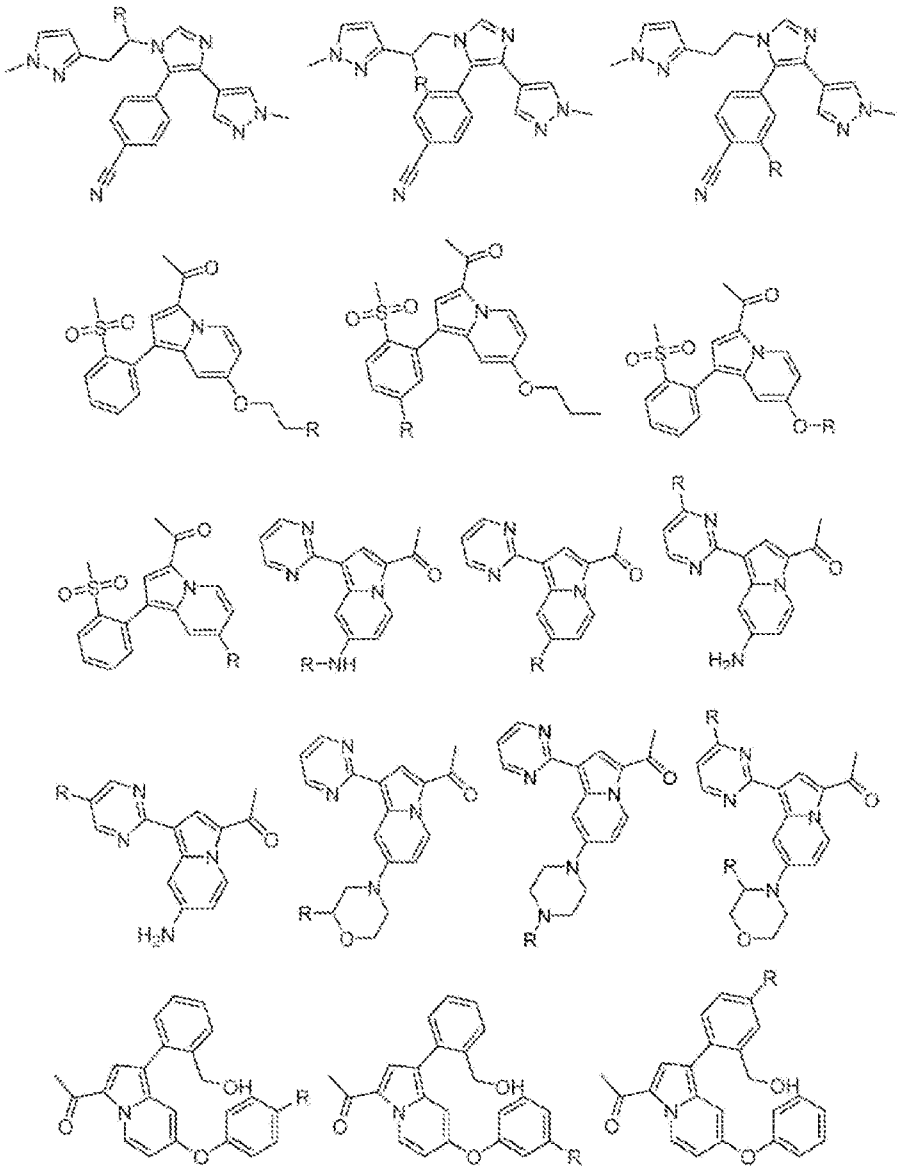


FIG. 3AAA

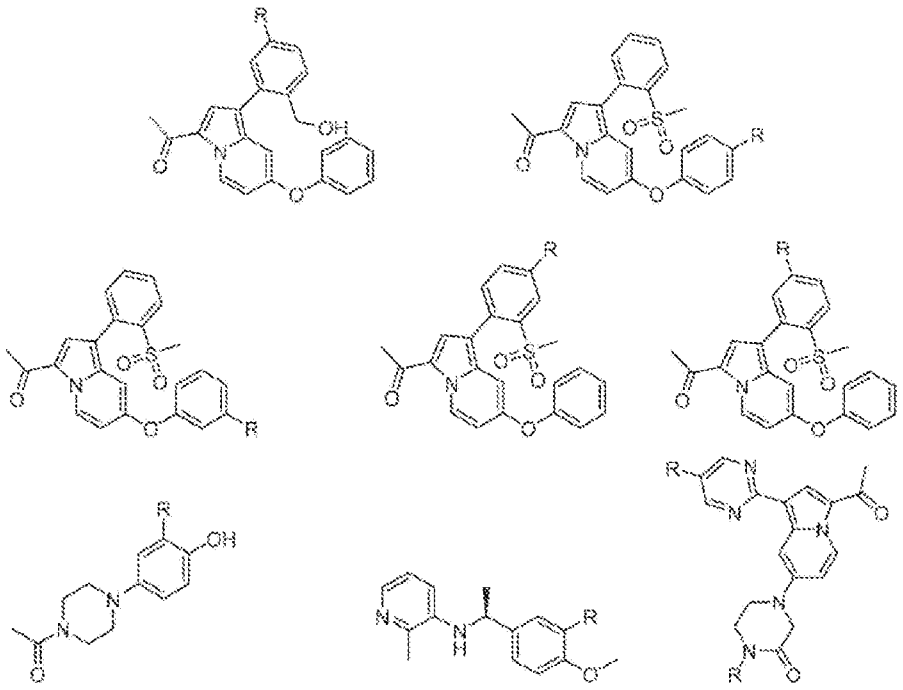


FIG. 3BBB

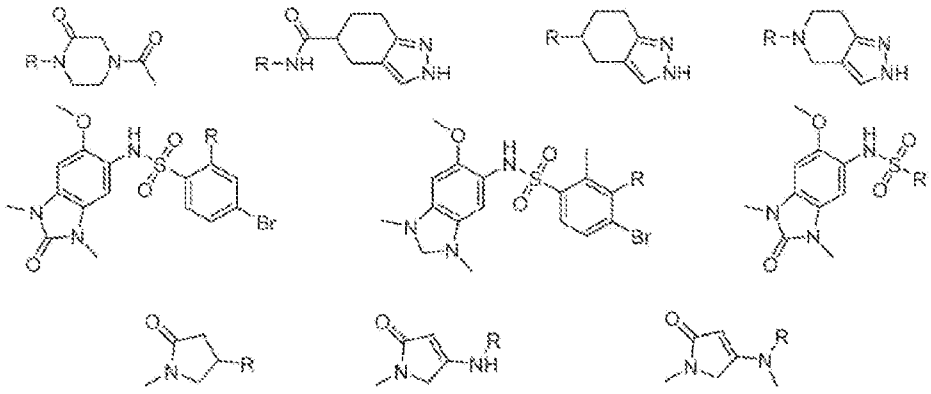


FIG. 3CCC

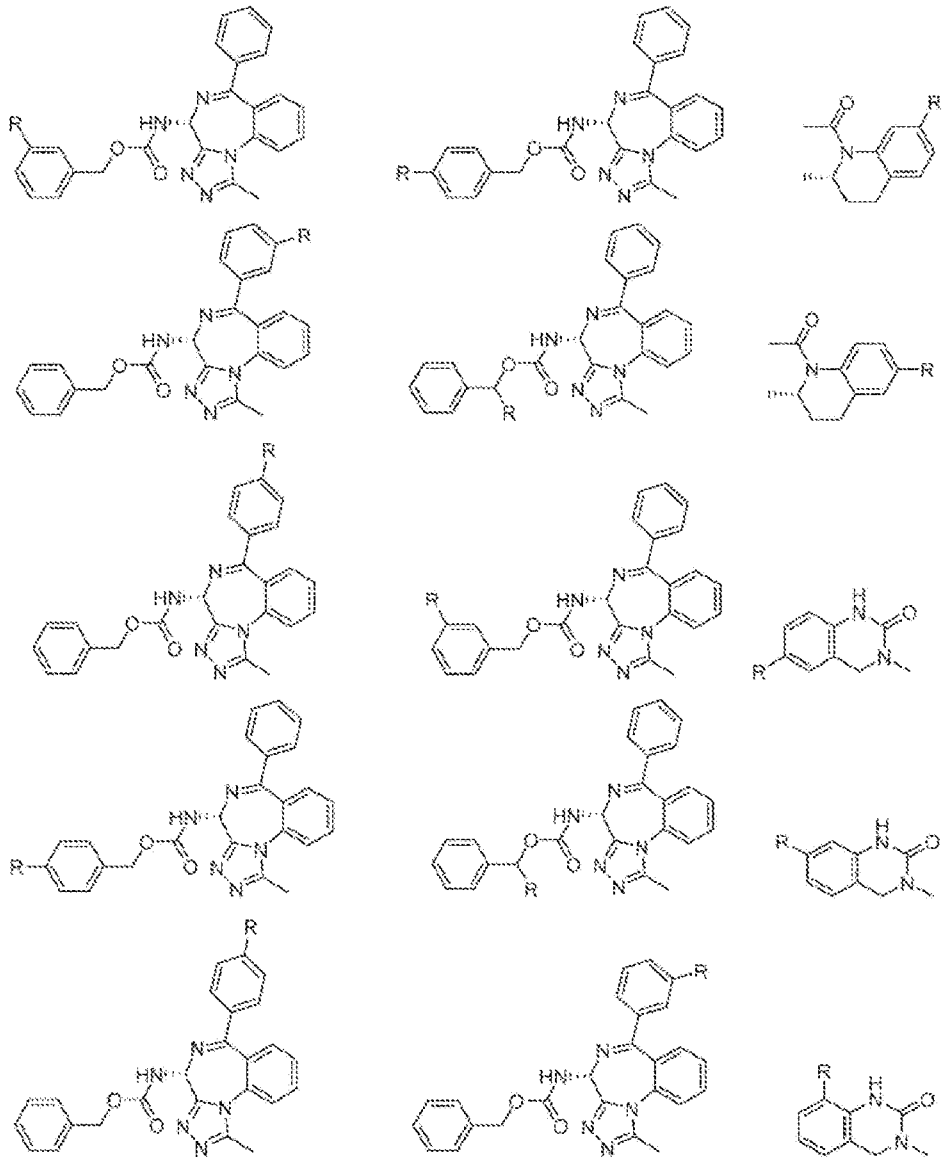


FIG. 3DDD

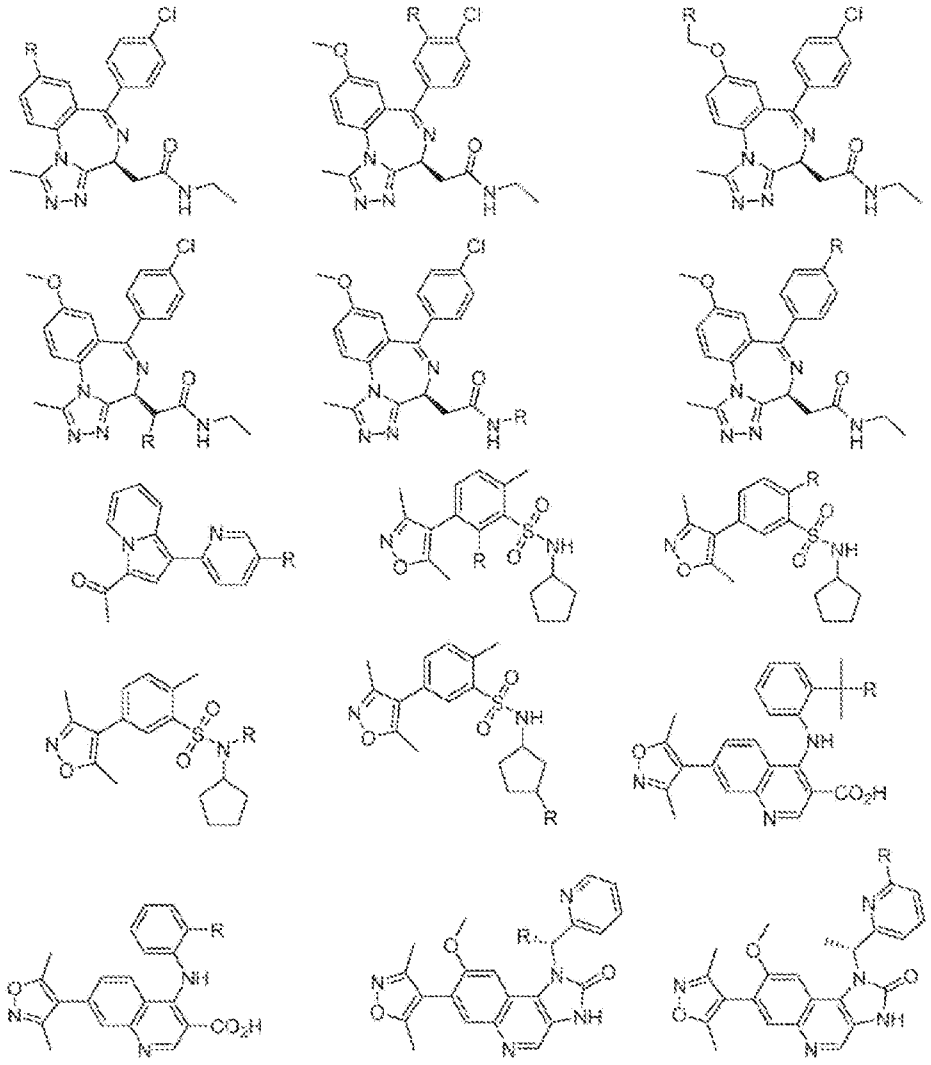


FIG. 3EEE

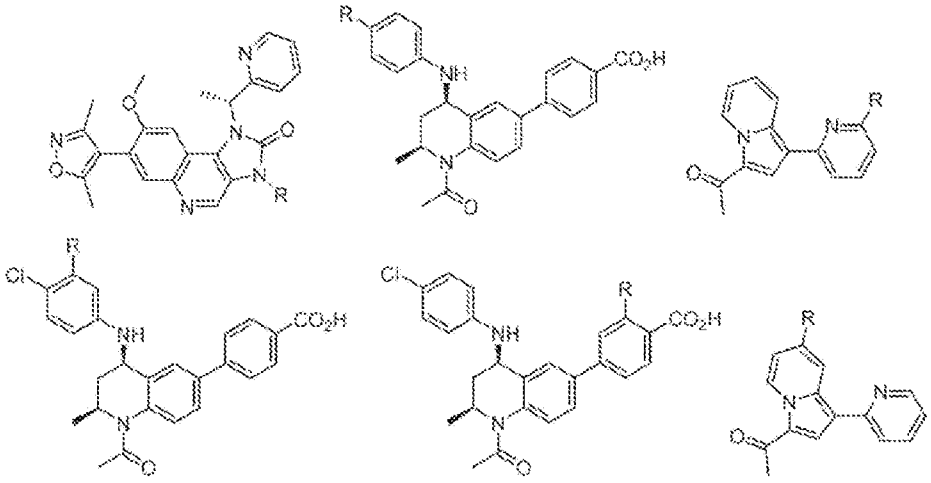


FIG. 3FFF

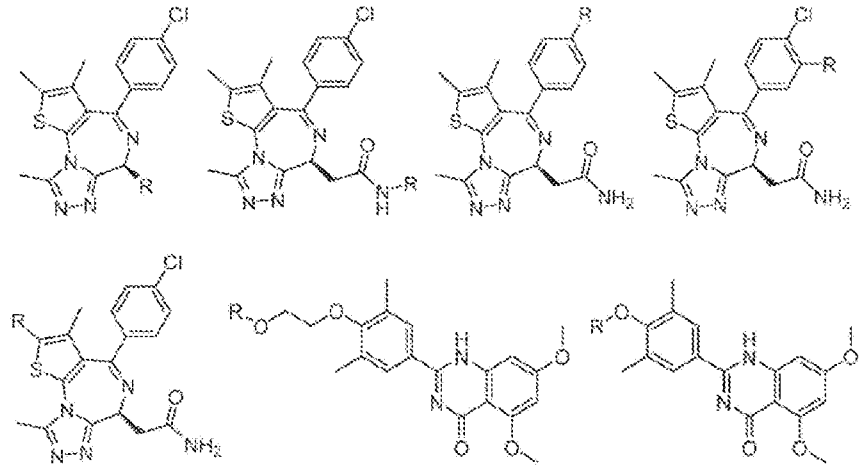


FIG. 3GGG

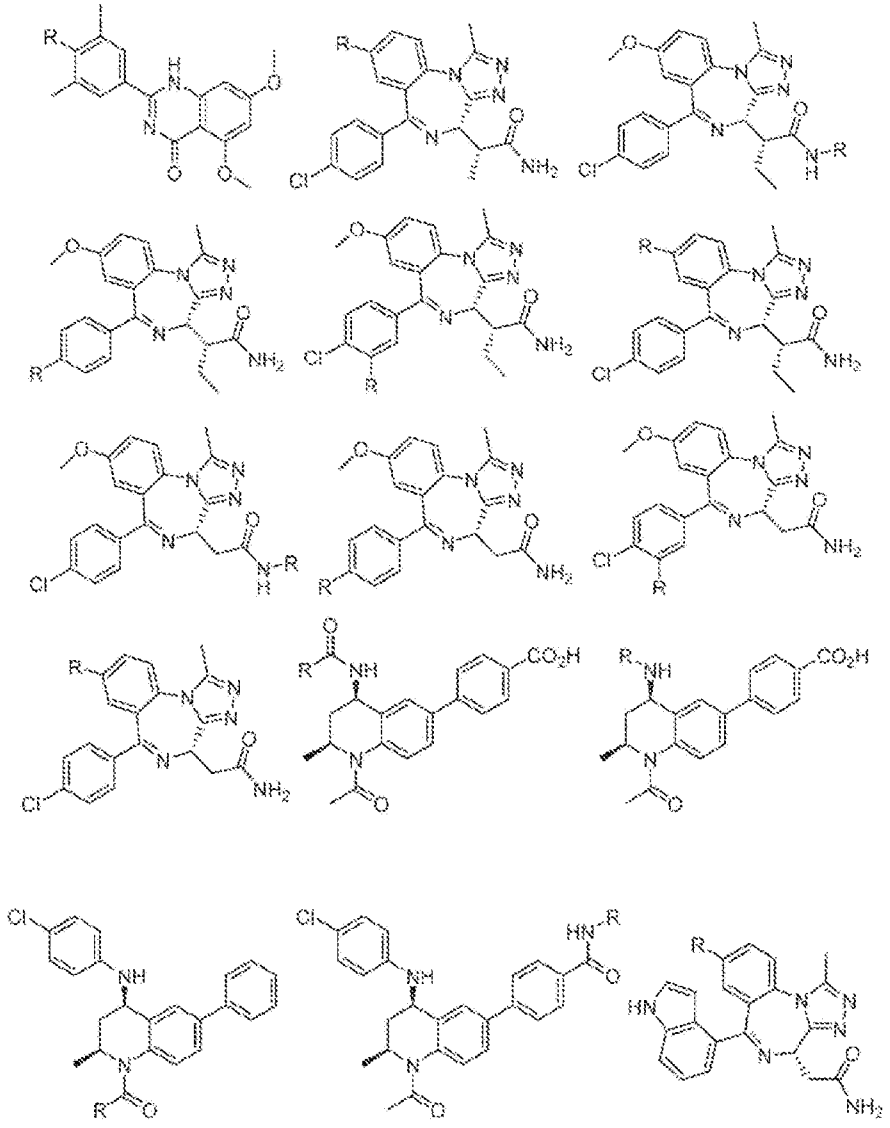


FIG. 3HHH

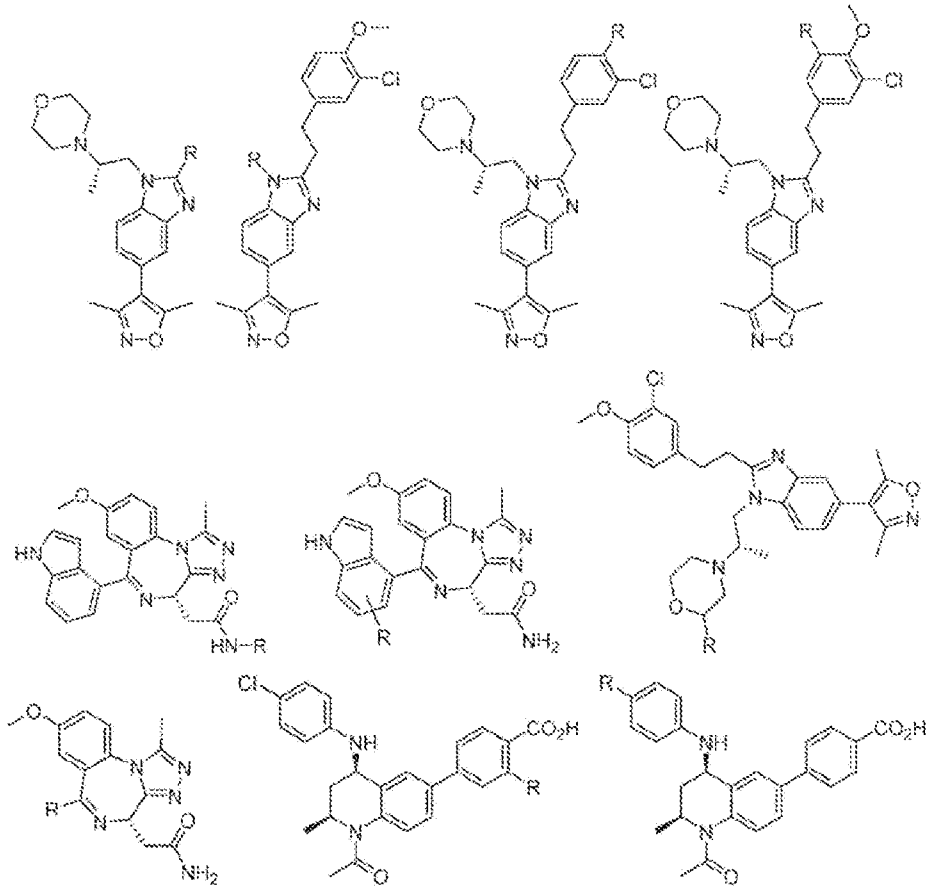


FIG. 3III



FIG. 3JJJ

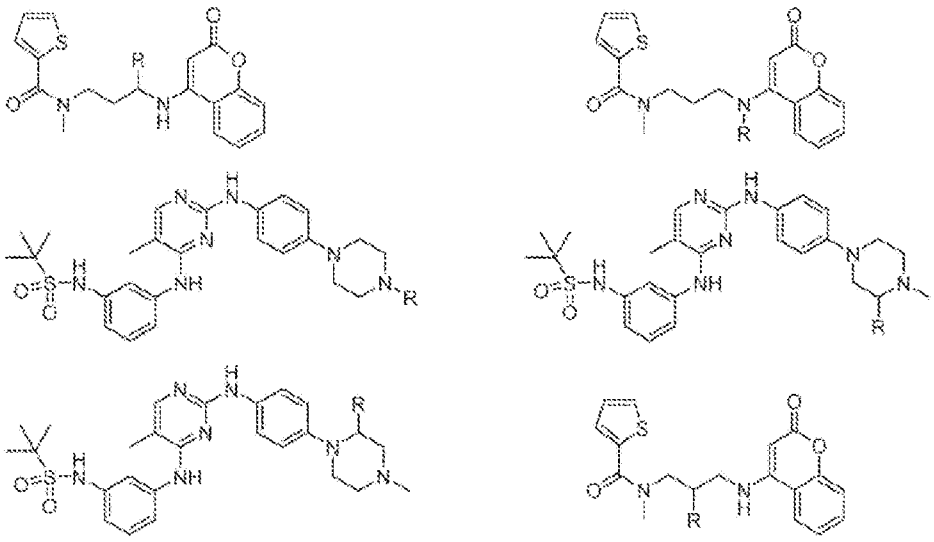


FIG. 3KKK

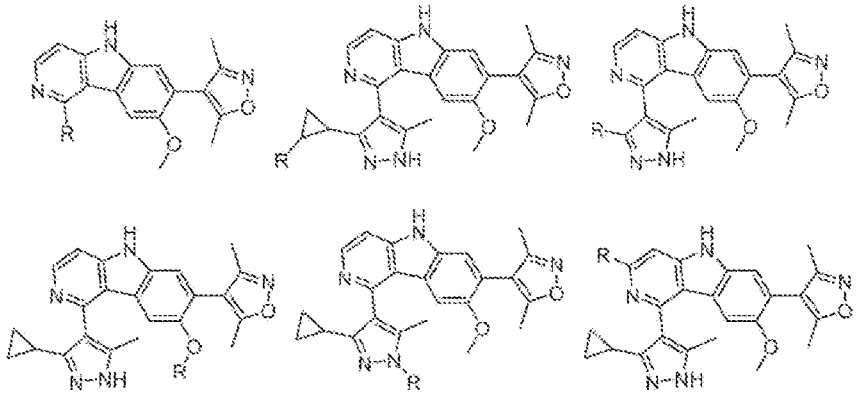


FIG. 3LLL

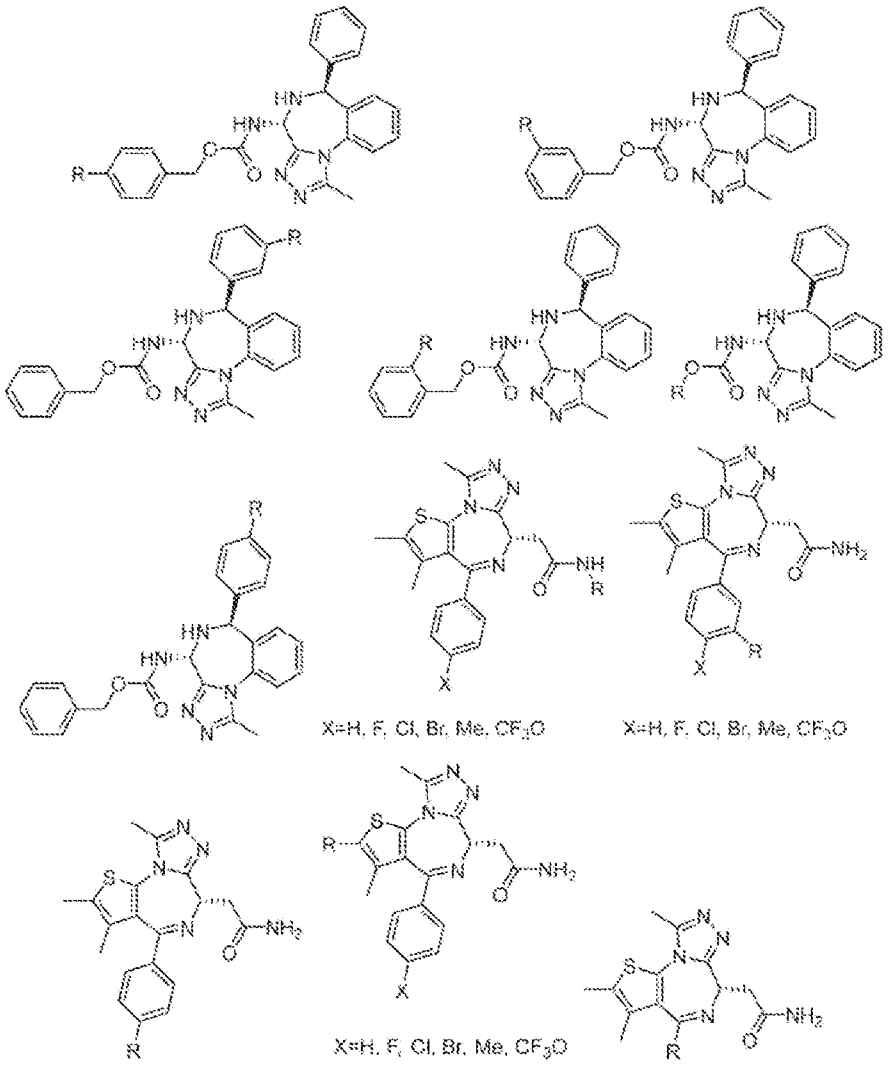


FIG. 3MMM

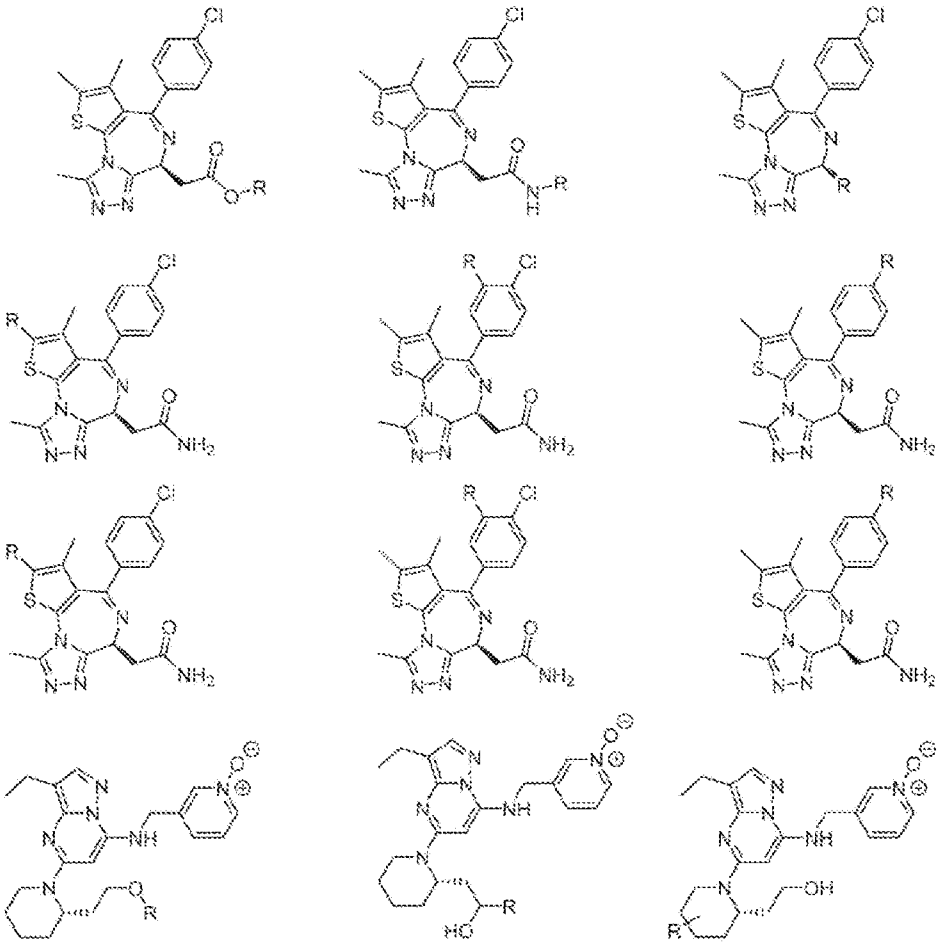


FIG. 3NNN

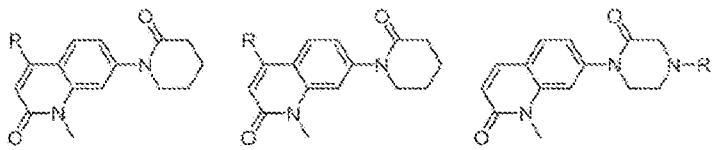


FIG. 3000

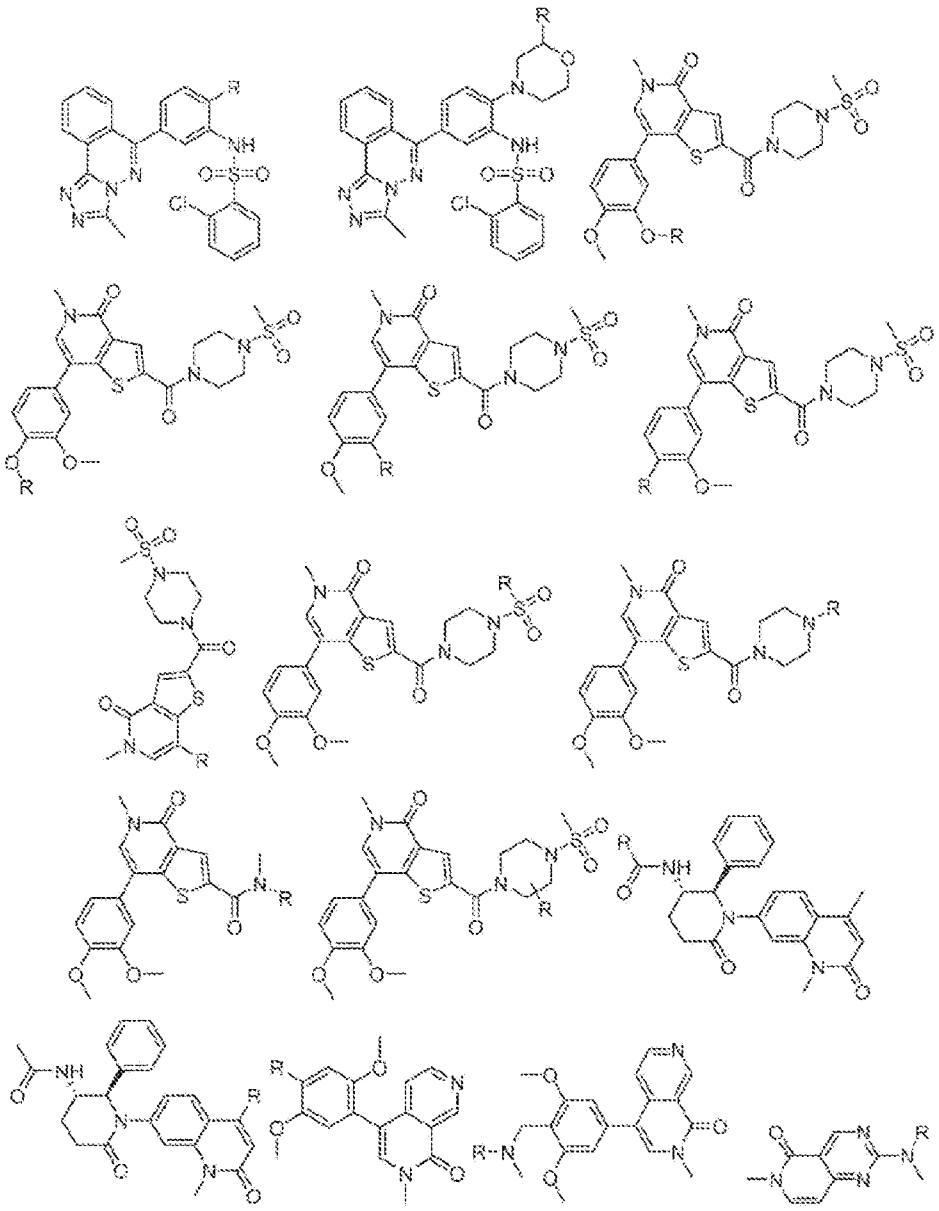


FIG. 3PPP

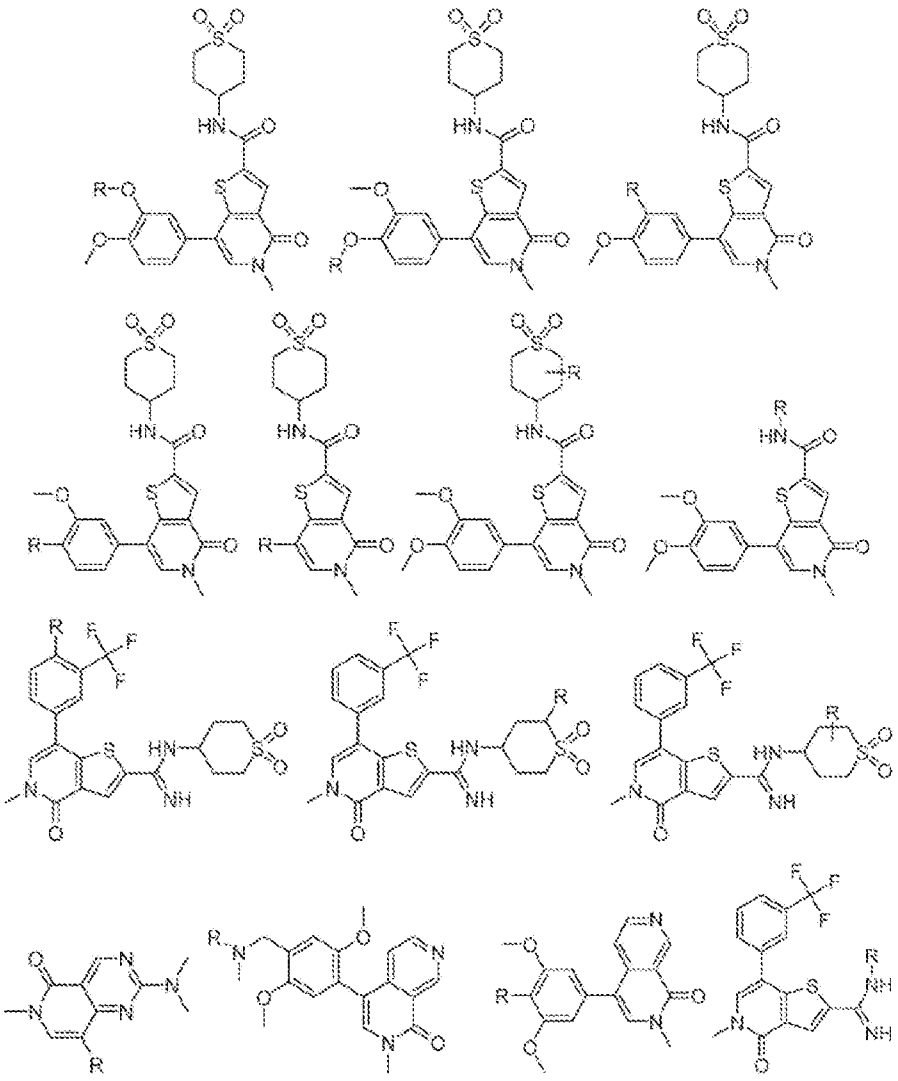


FIG. 3QQQ

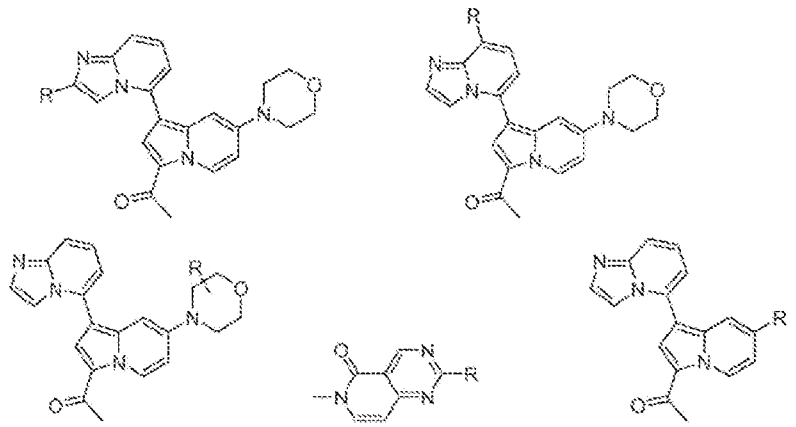


FIG. 3RRR

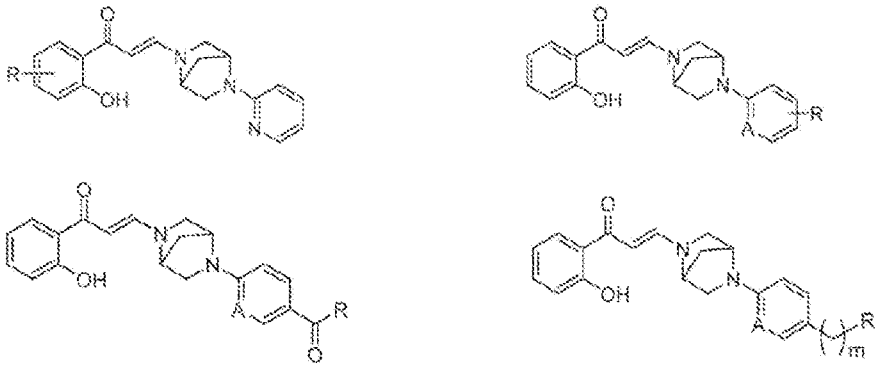


FIG. 3SSS

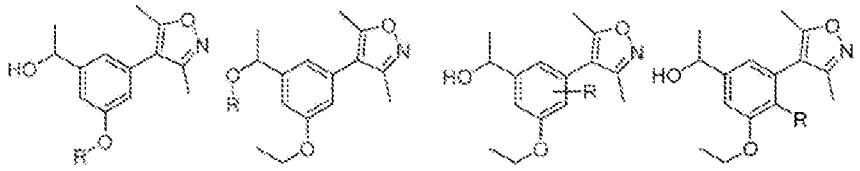


FIG. 3TTT

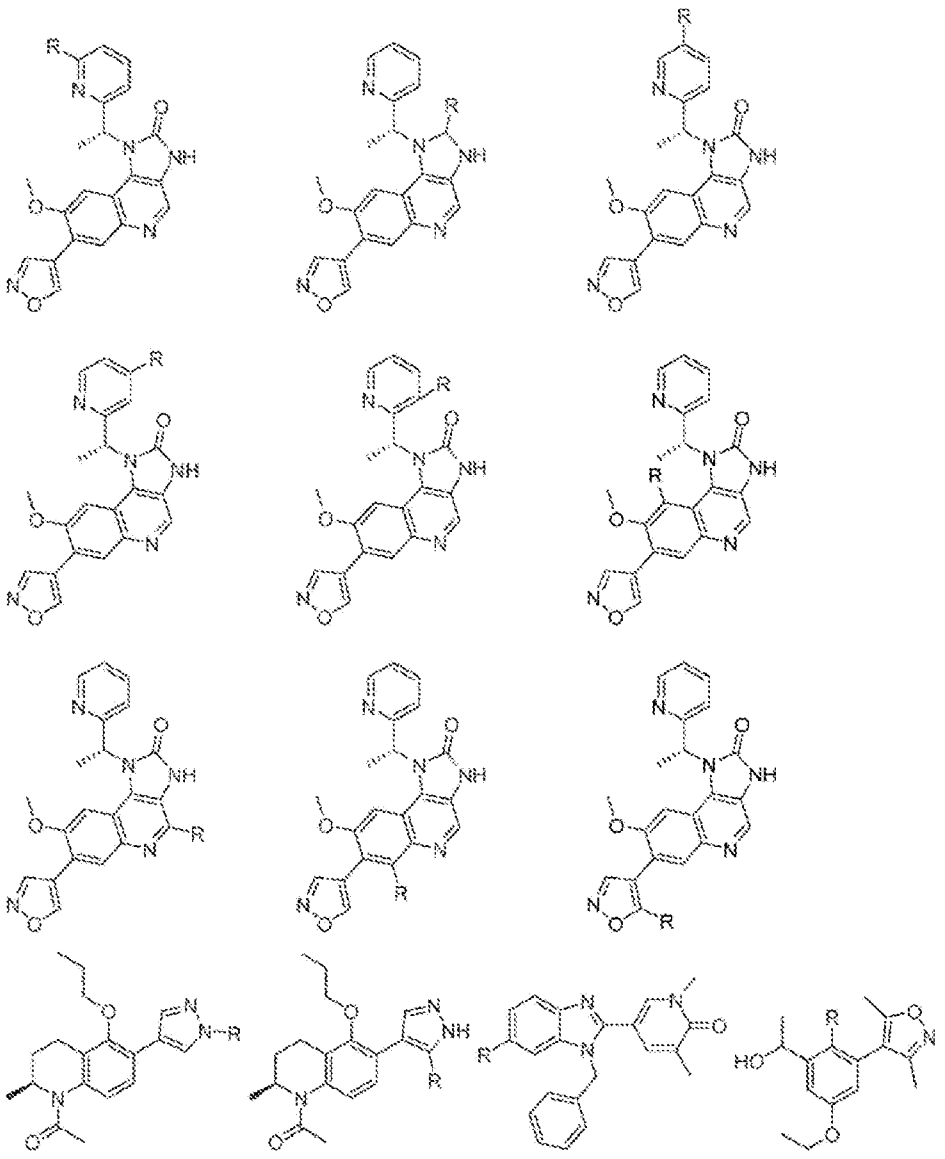


FIG. 3UUU

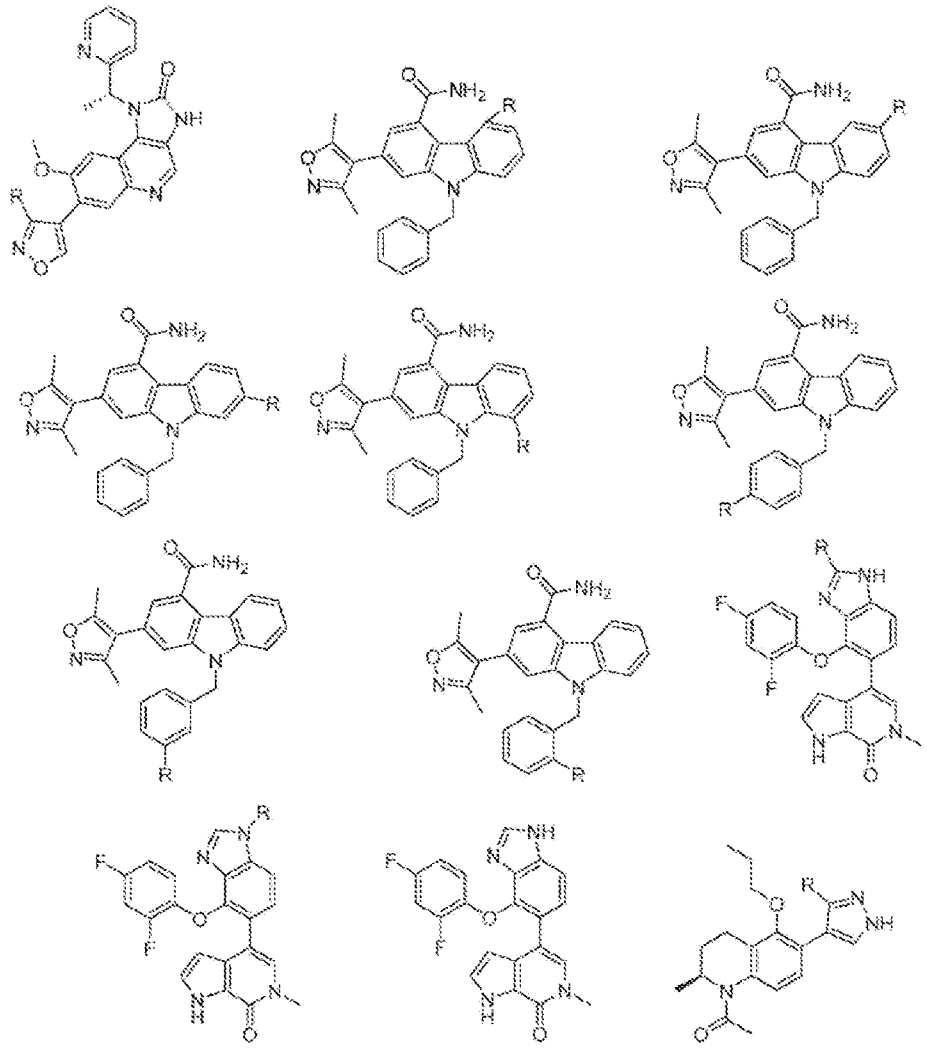


FIG. 3VVV

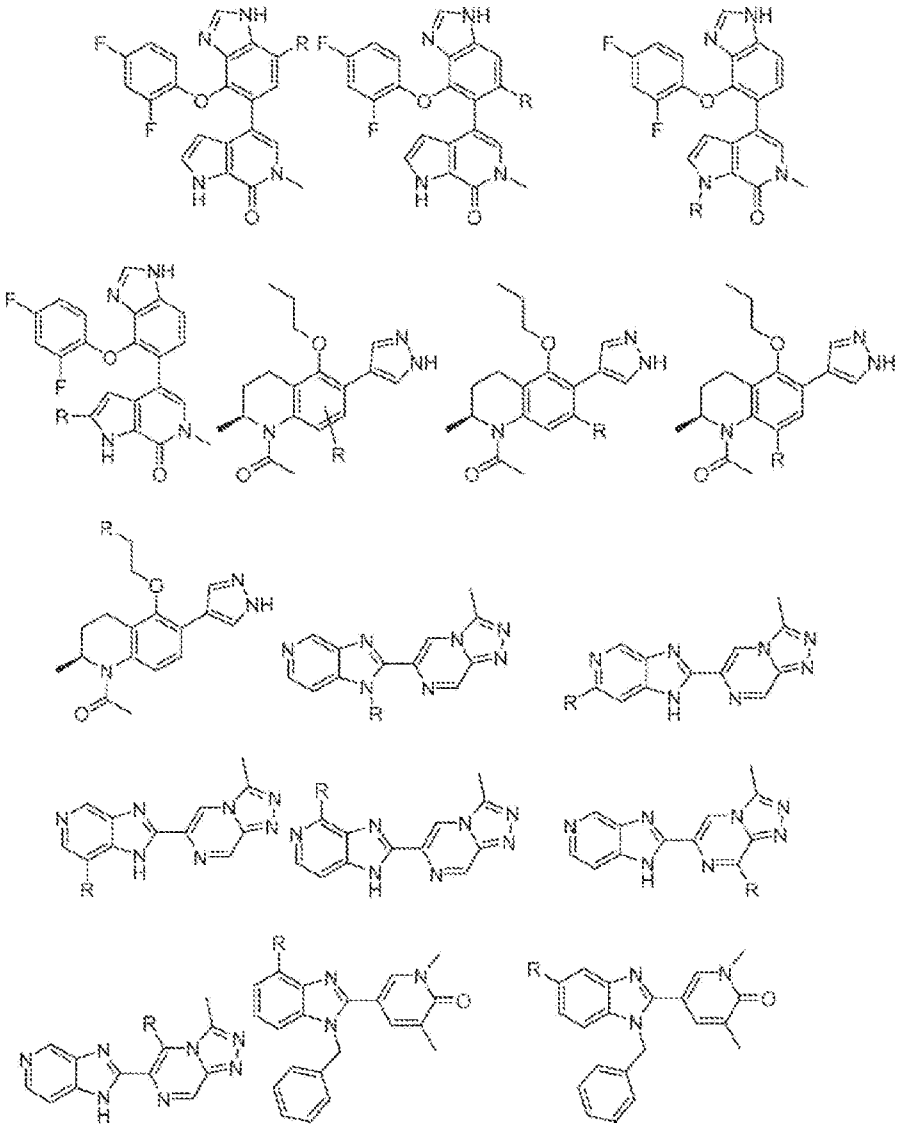


FIG. 3WWW

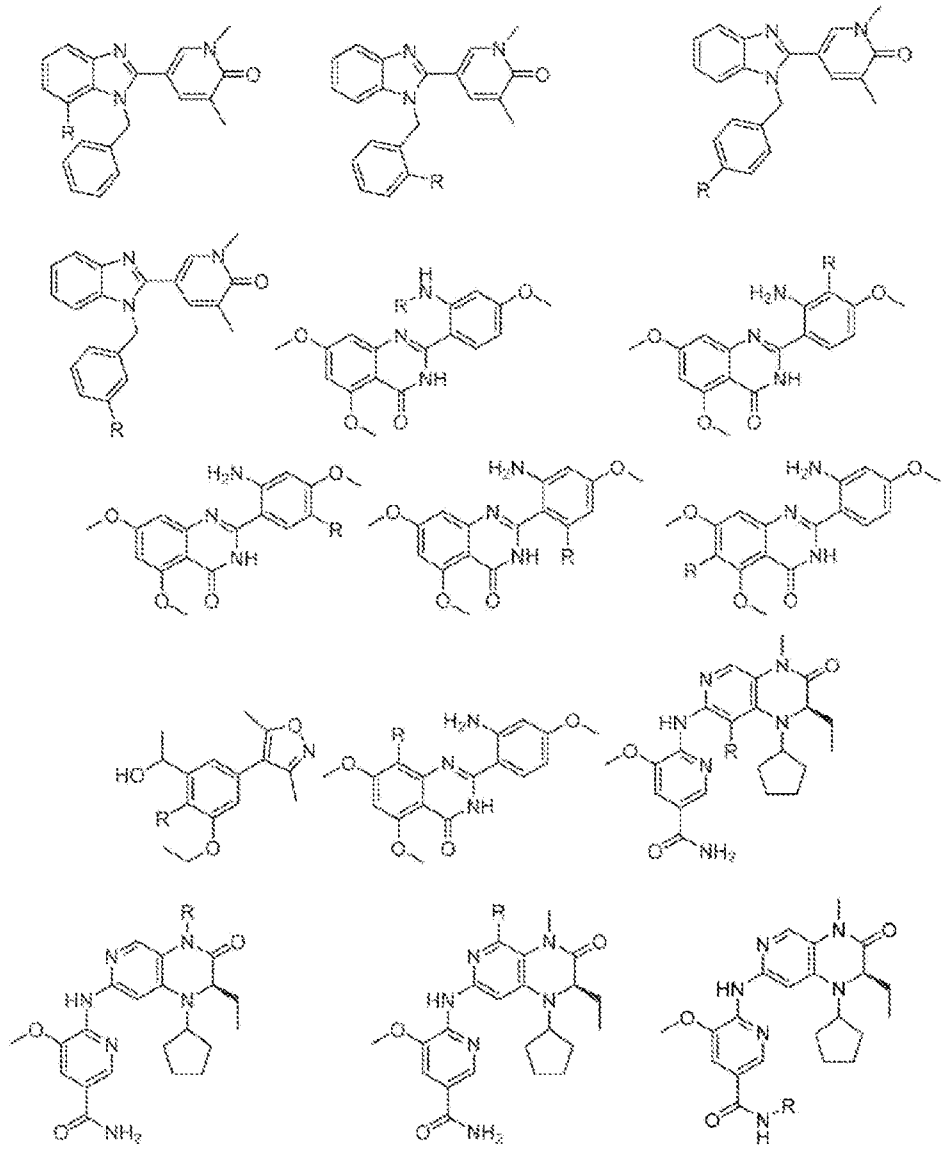


FIG. 3XXX

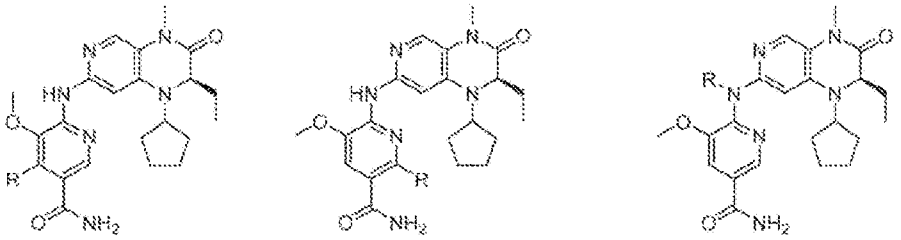


FIG. 3YYY

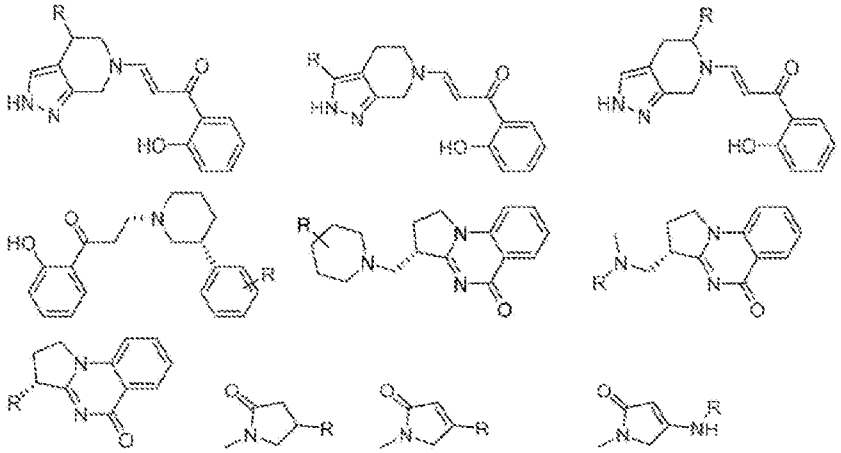


FIG. 3ZZZ

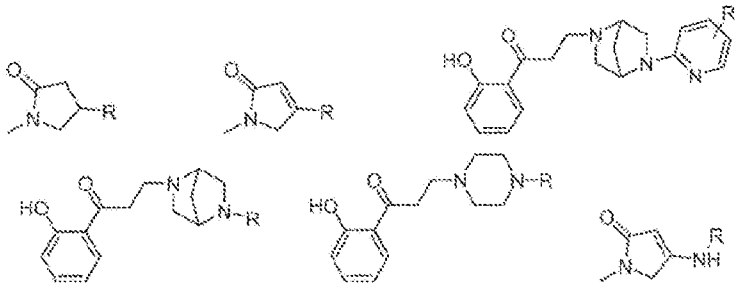


FIG. 3AAAA

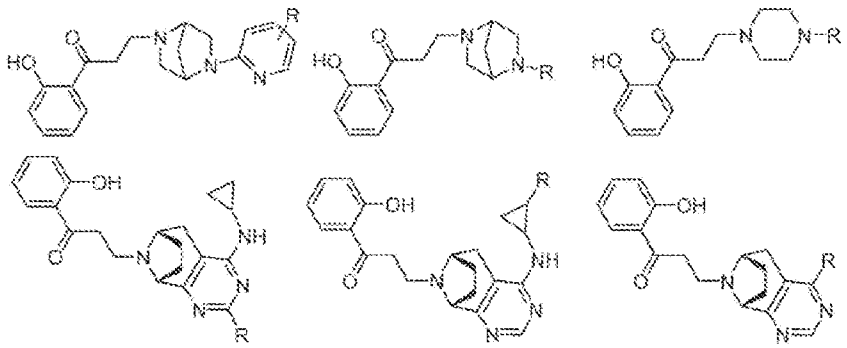


FIG. 3BBBB

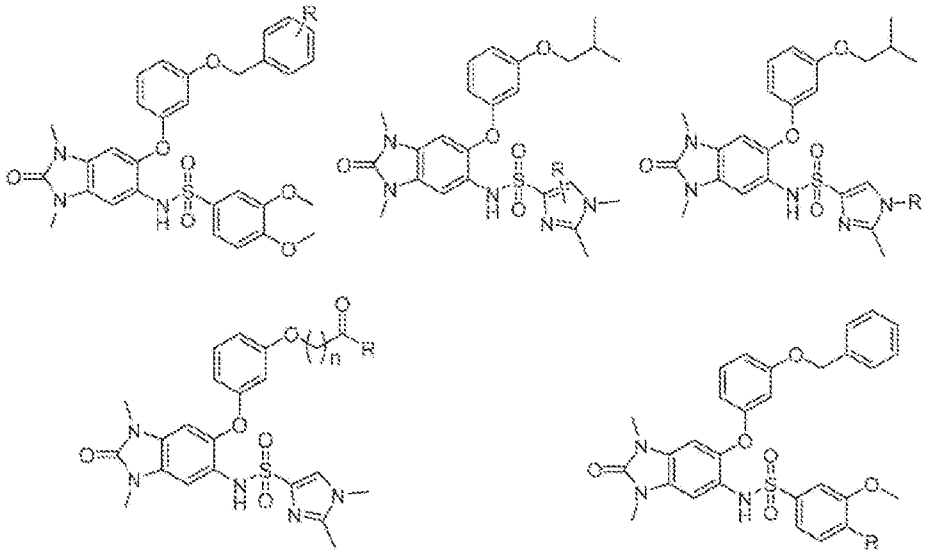


FIG. 3CCCC

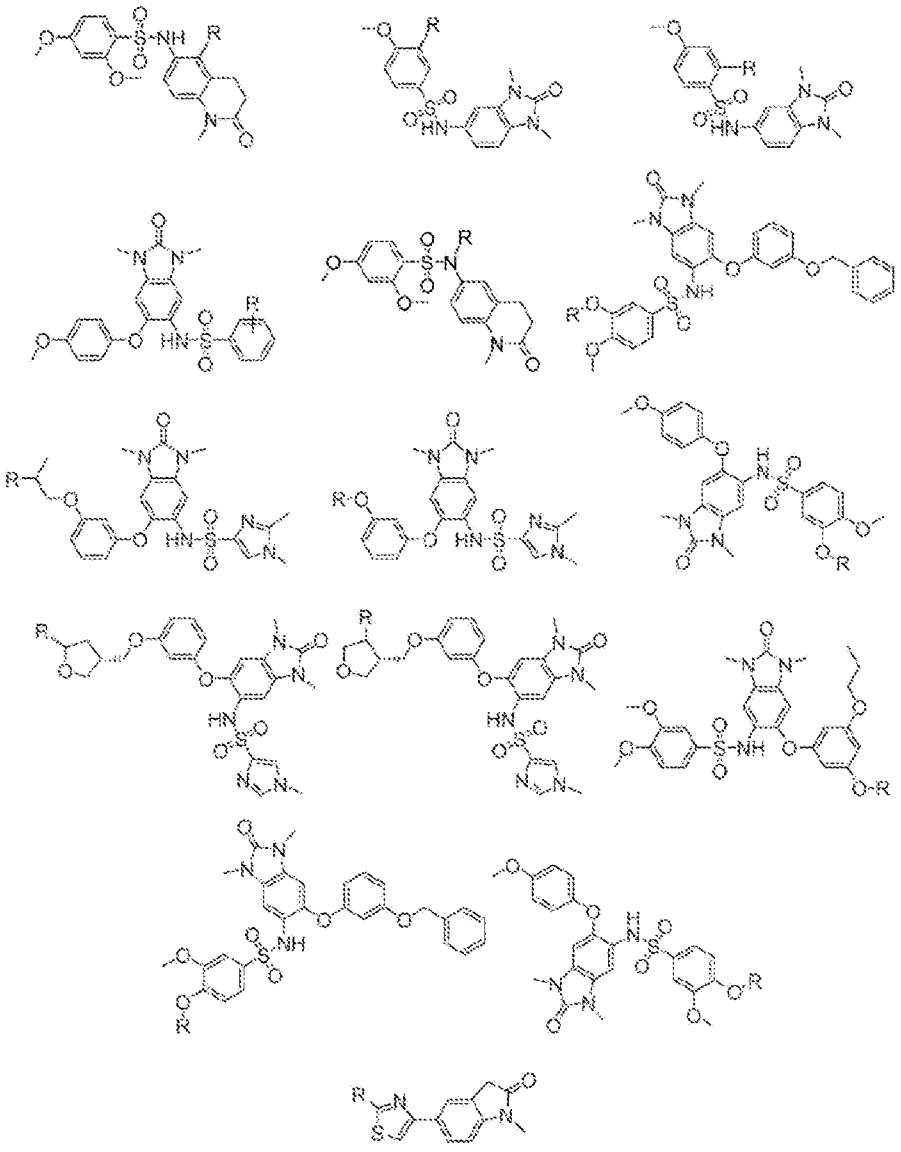


FIG. 3DDDD

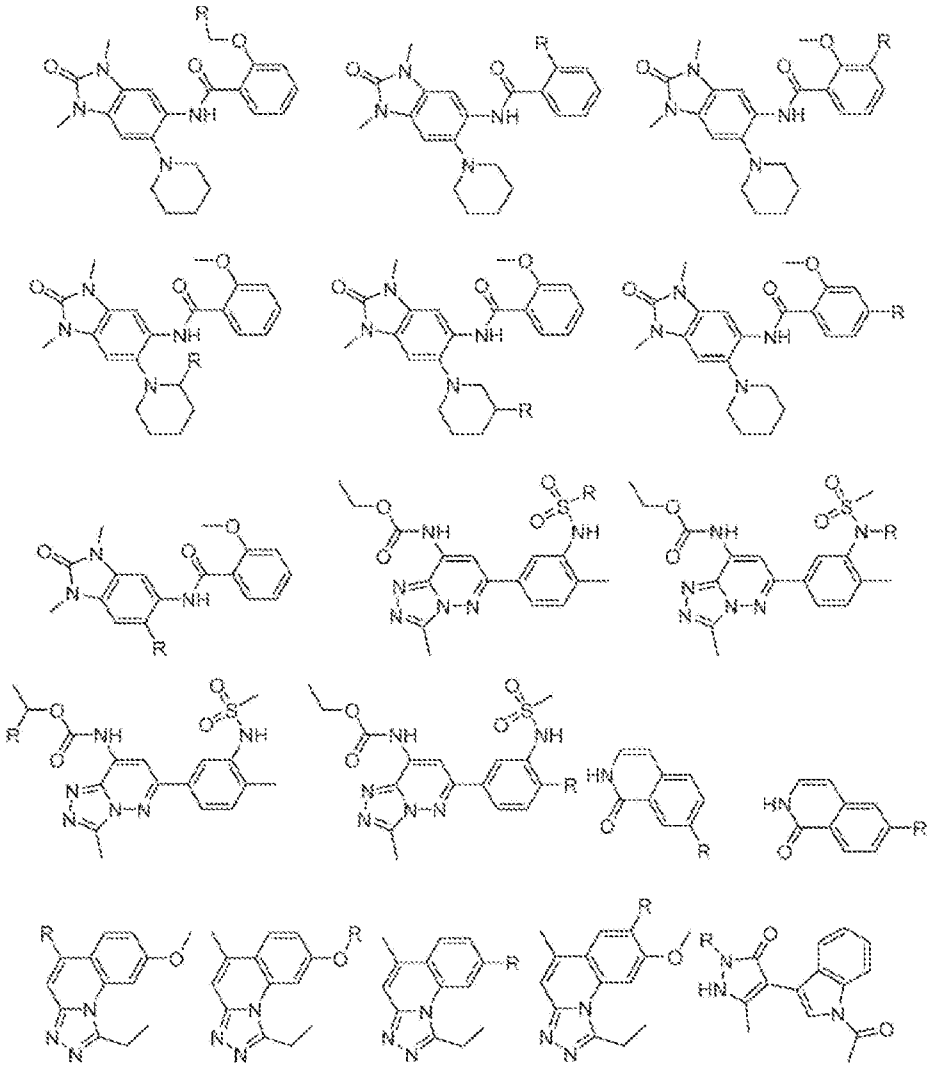


FIG. 3EEEE

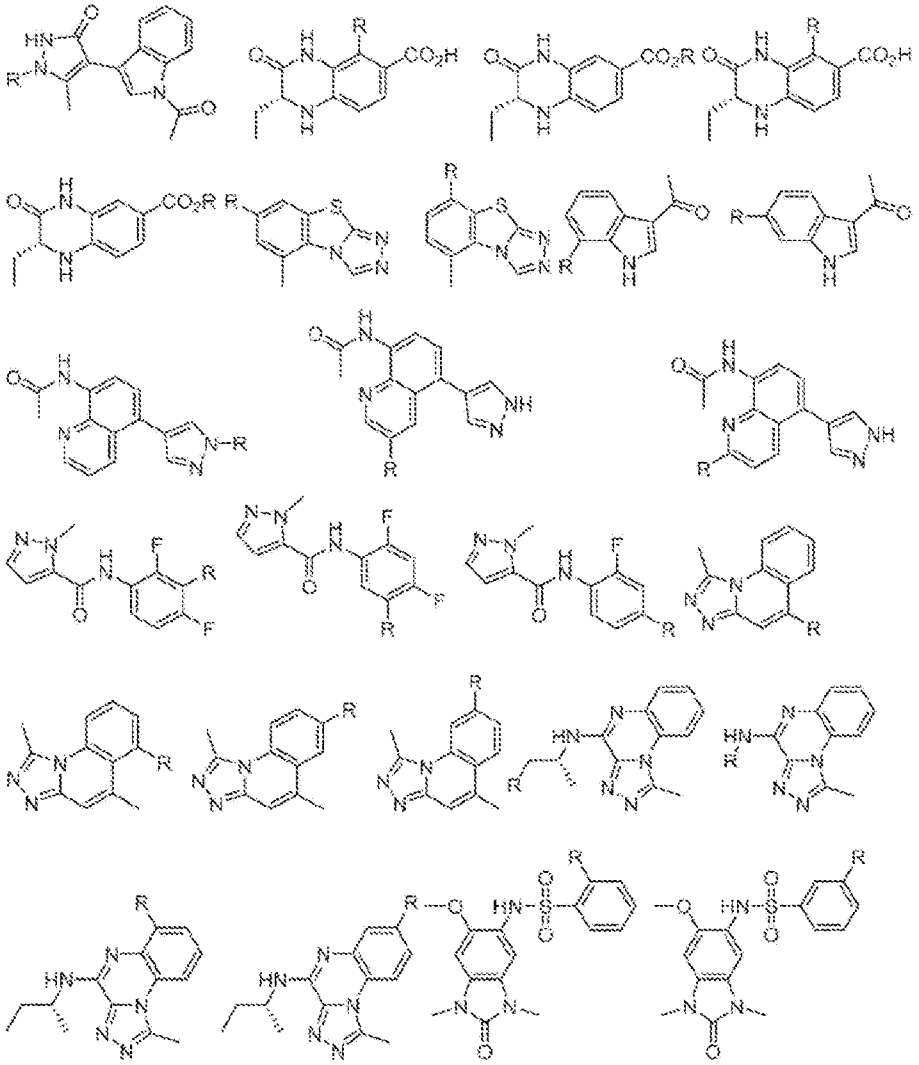


FIG. 3FFFF

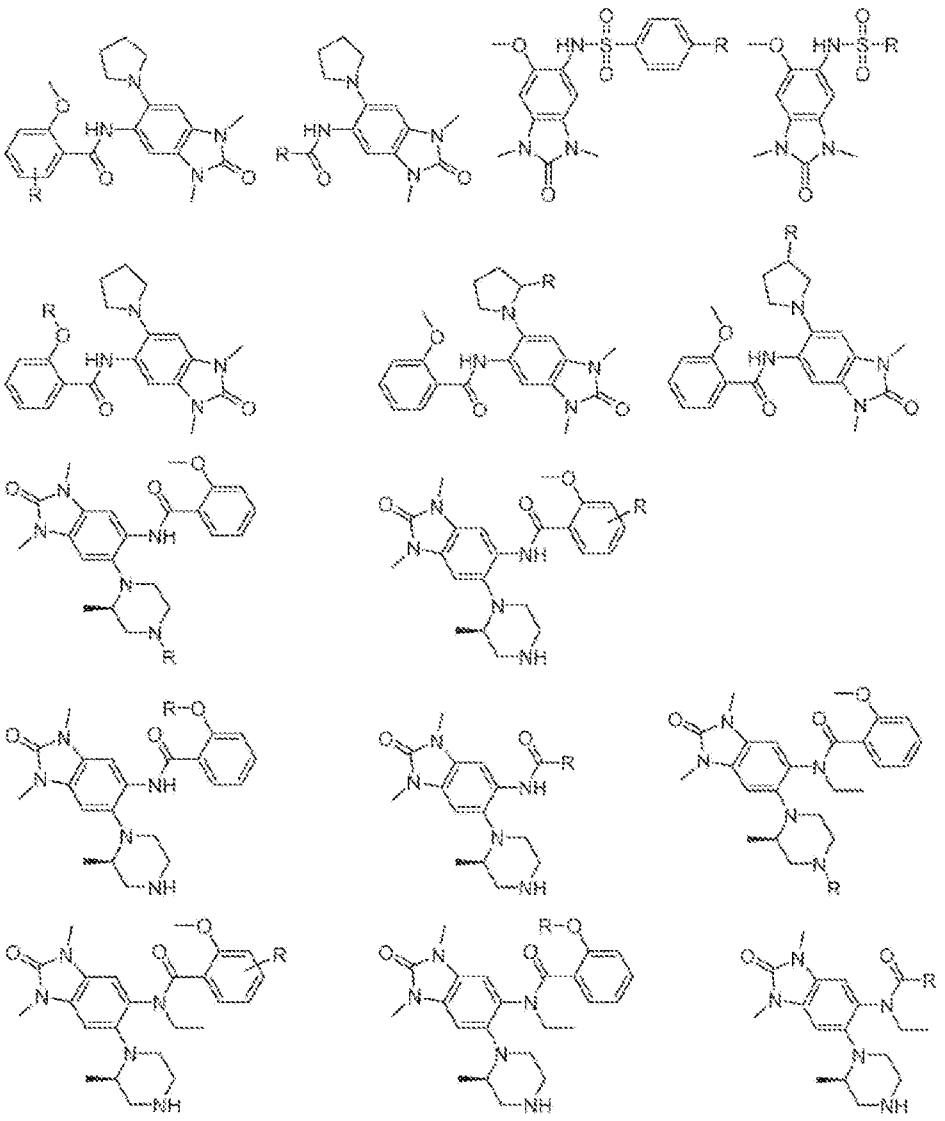


FIG. 3GGGG

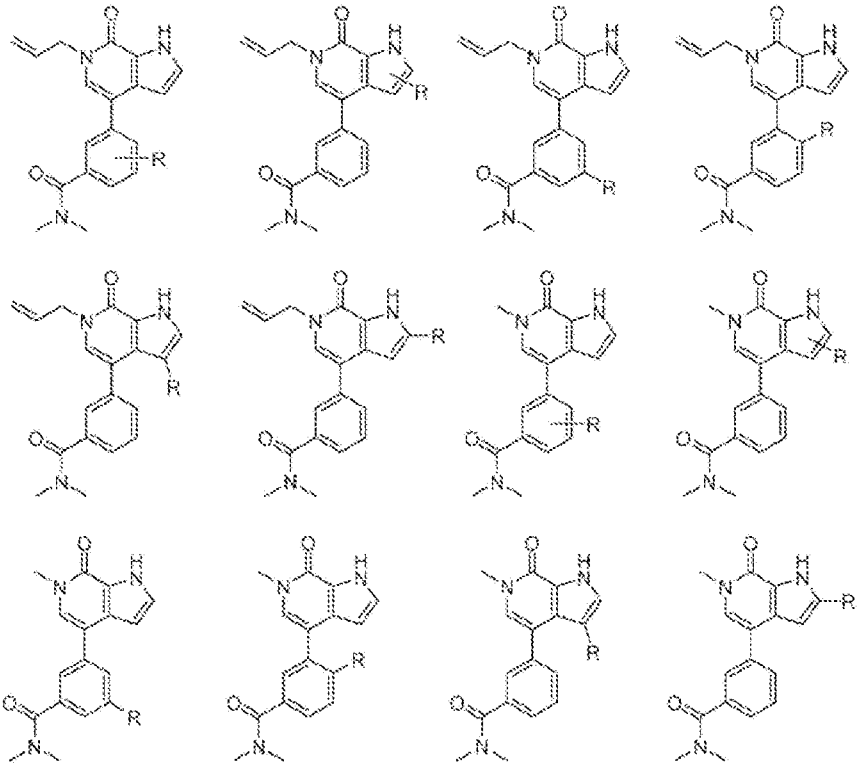


FIG. 3HHHH

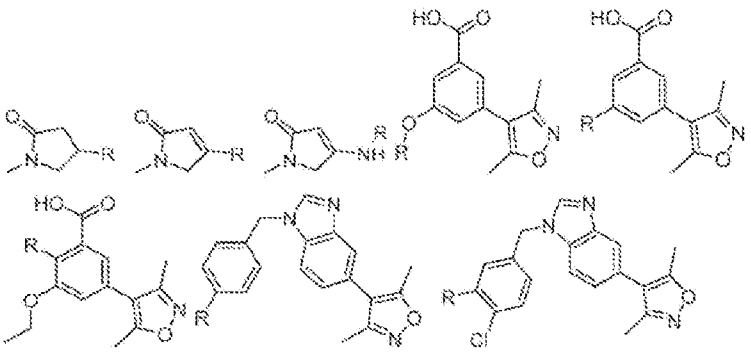


FIG. 3IIII

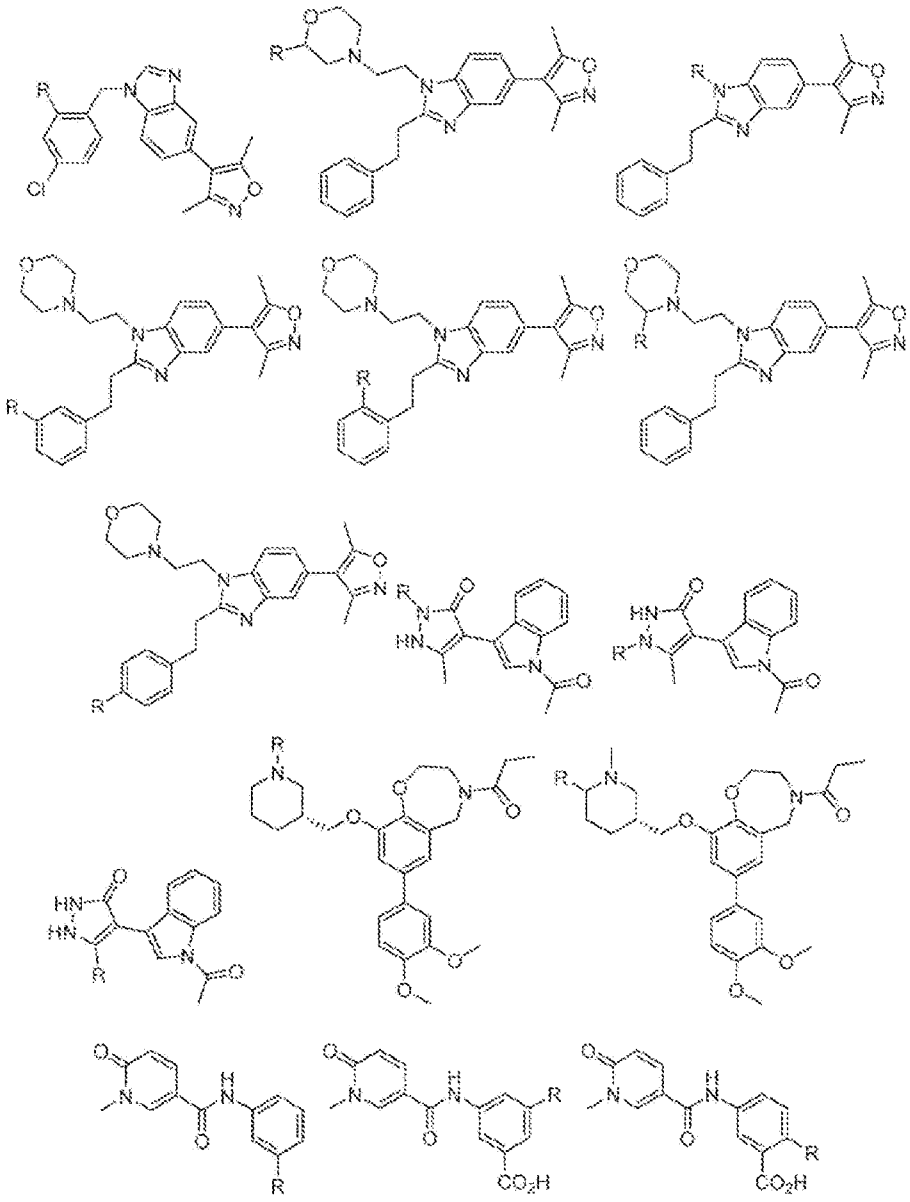


FIG. 3JJJ

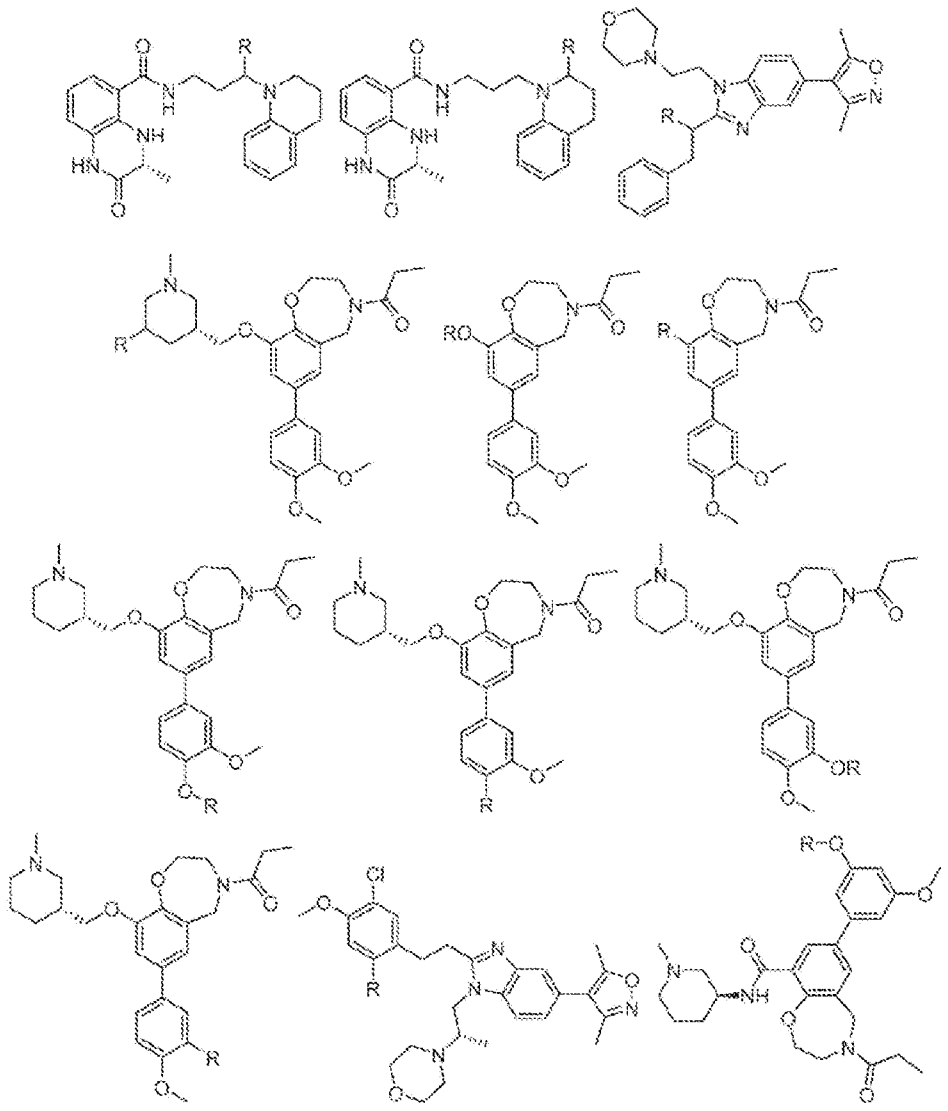


FIG. 3KKKK

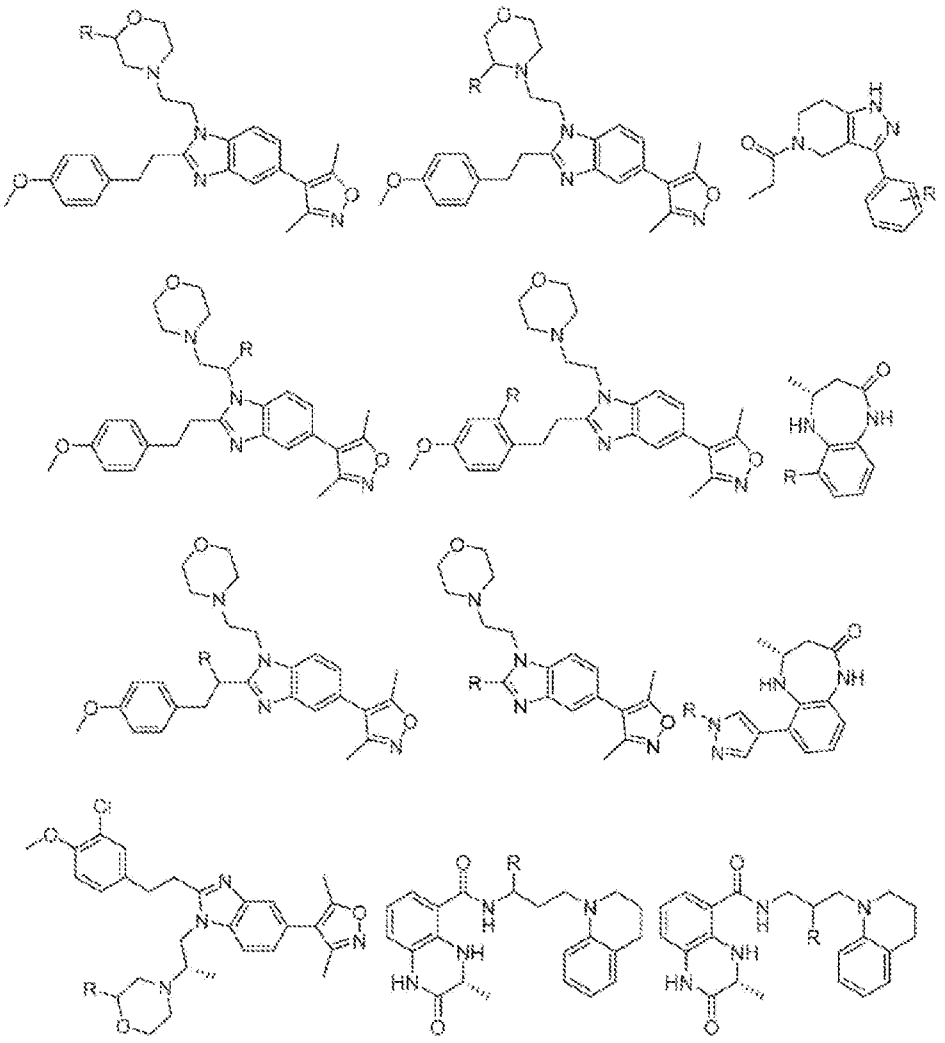


FIG. 3LLLL

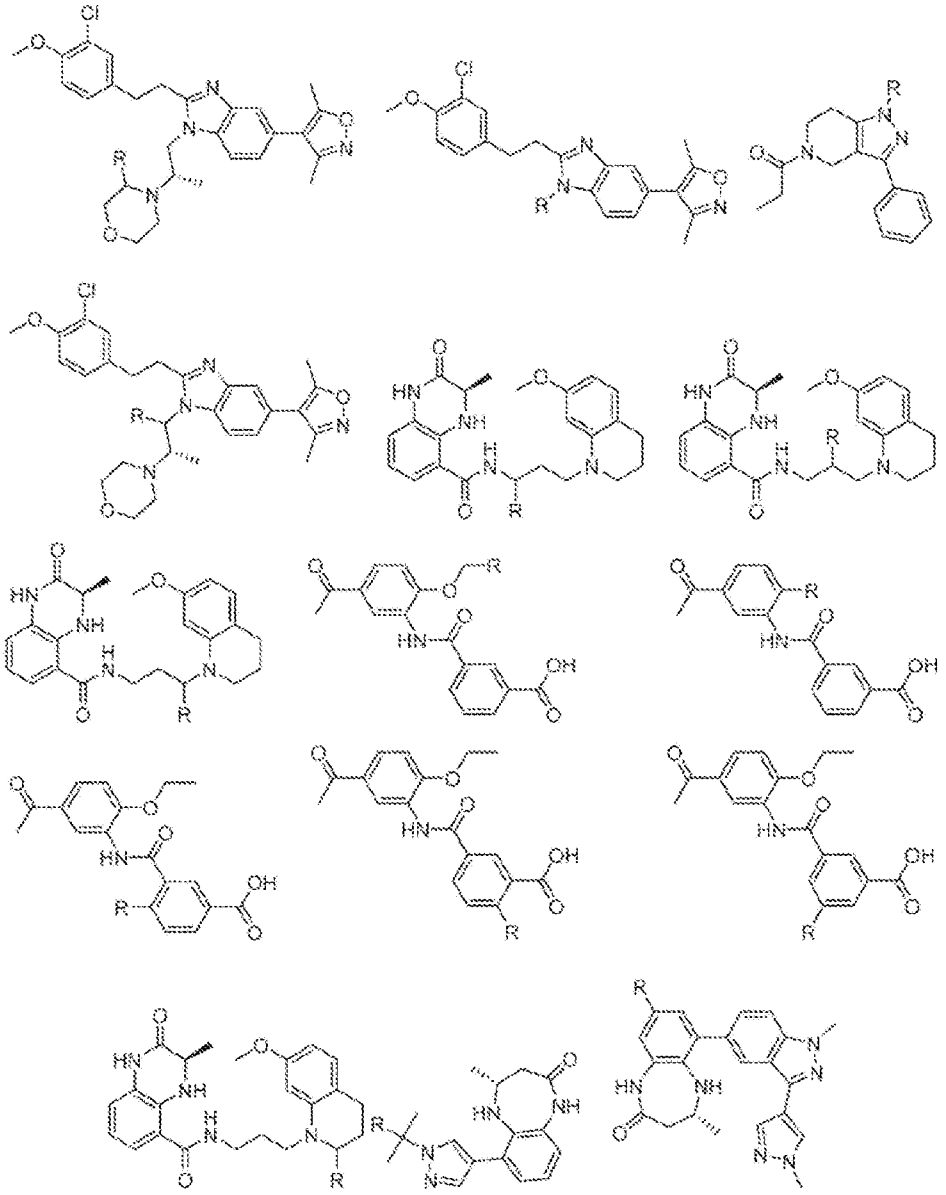


FIG. 3MMMM

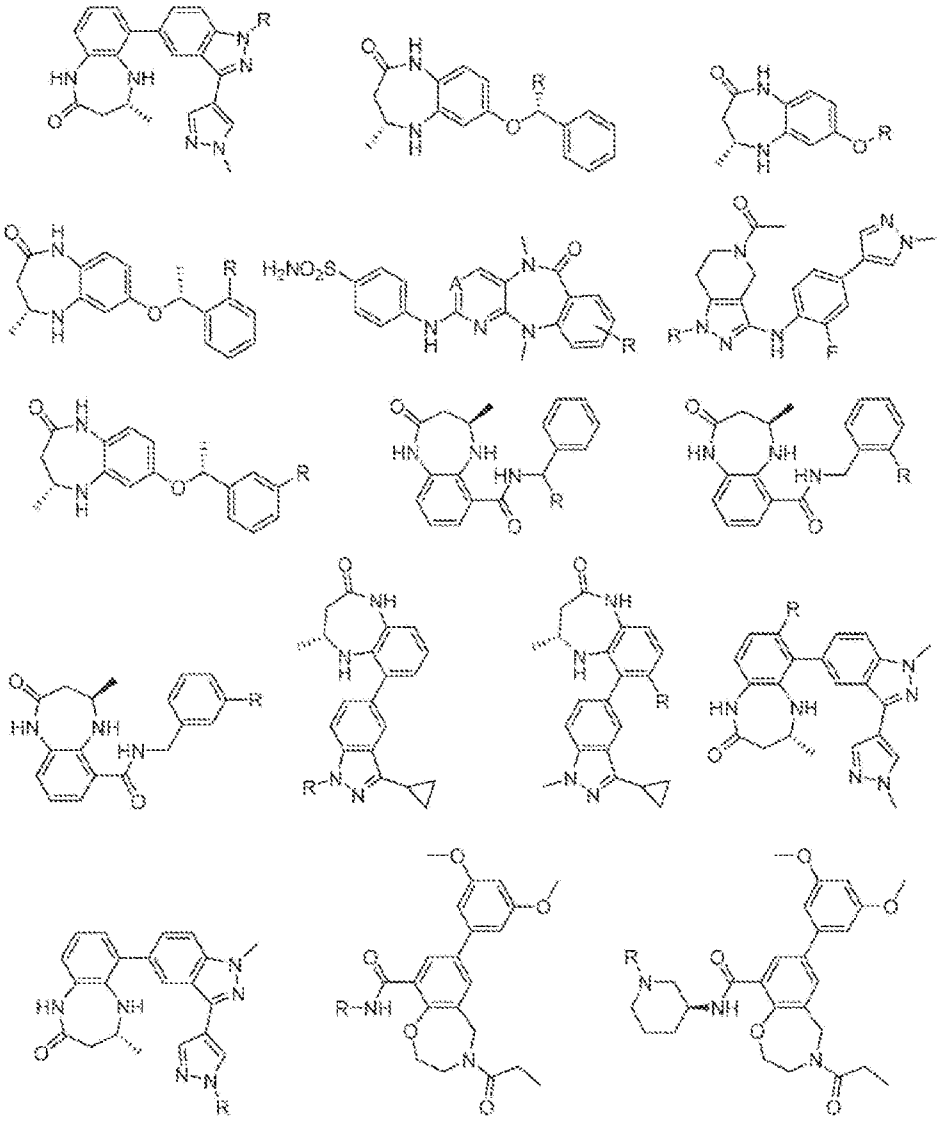


FIG. 3NNNN

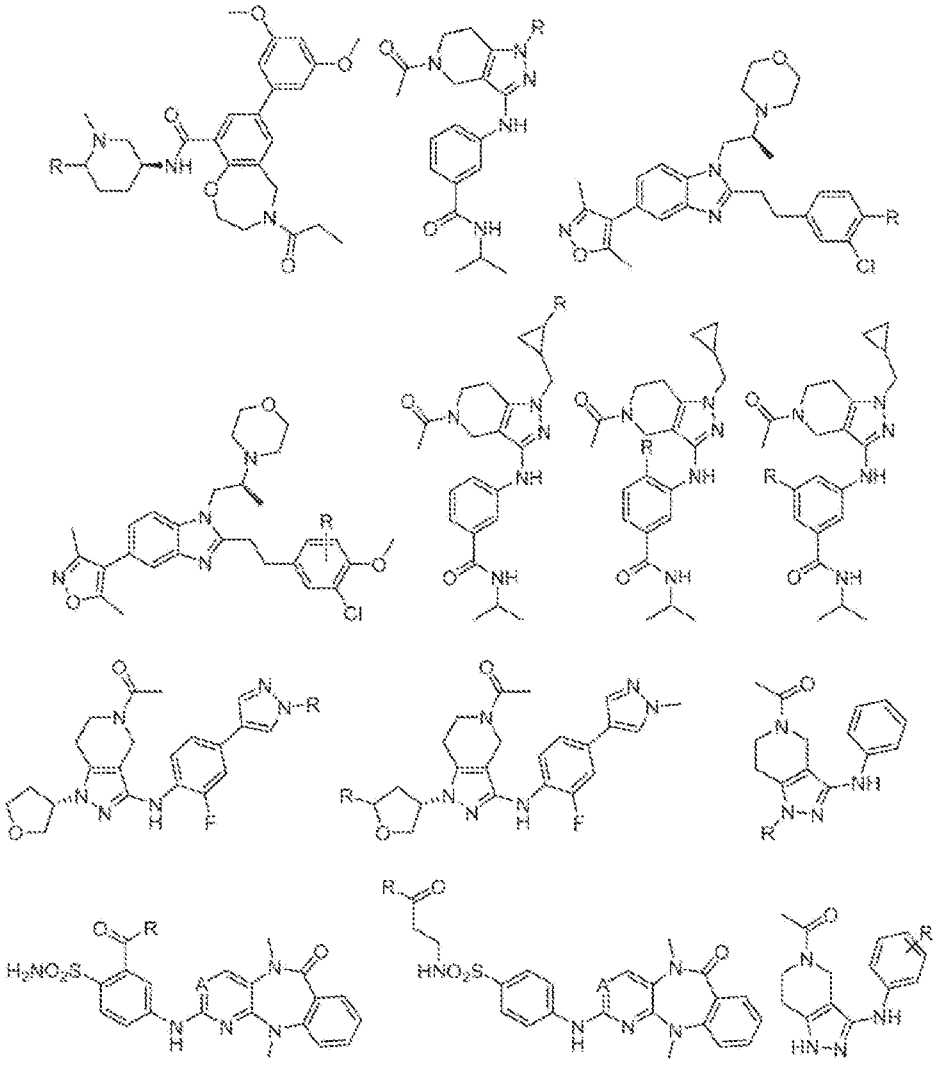


FIG. 3OOOO

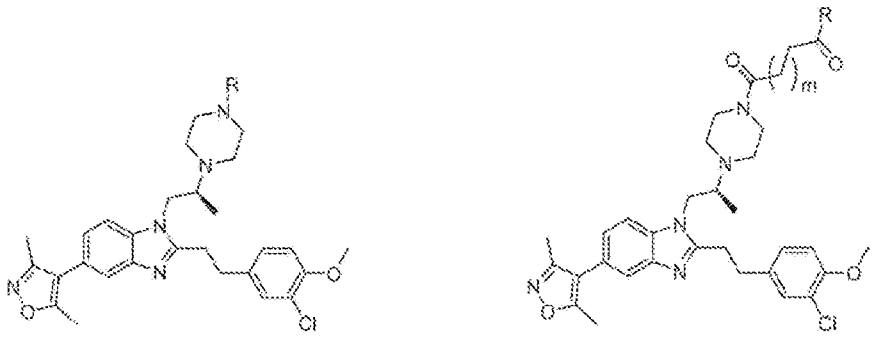


FIG. 3PPPP

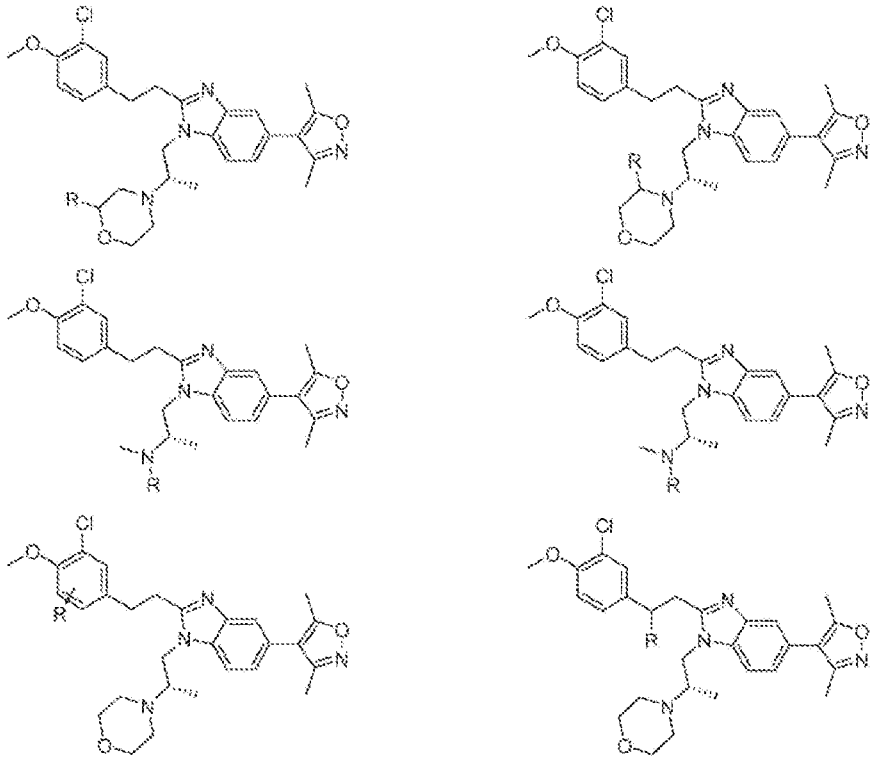


FIG. 3QQQQ

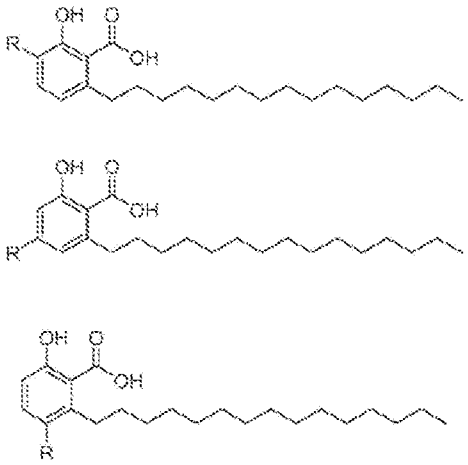


FIG. 3RRRR

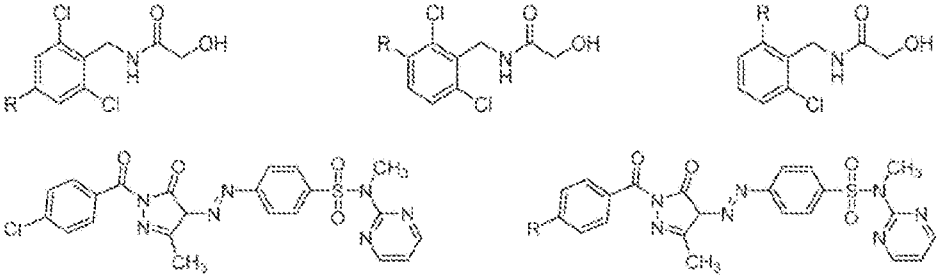


FIG. 3SSSS

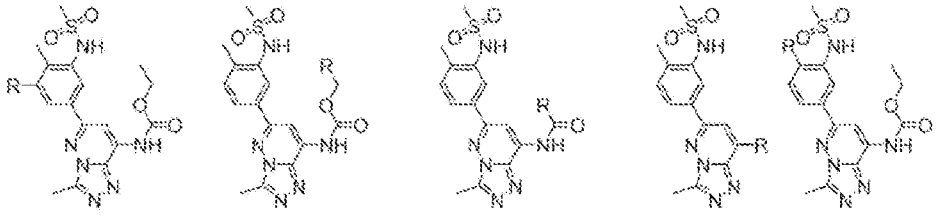


FIG. 3TTTT

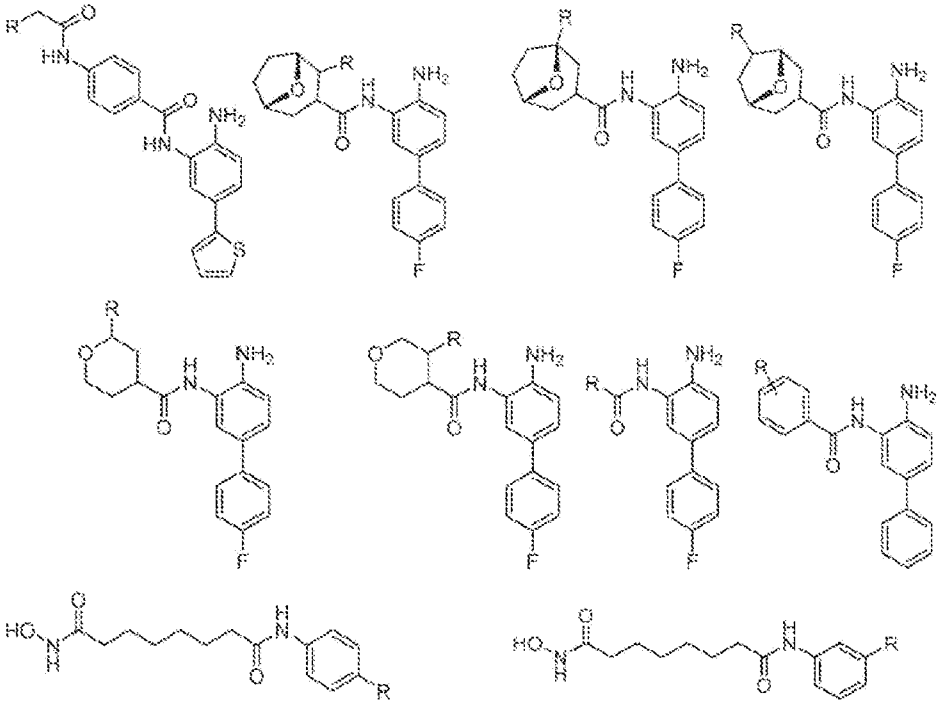


FIG. 3UUUU

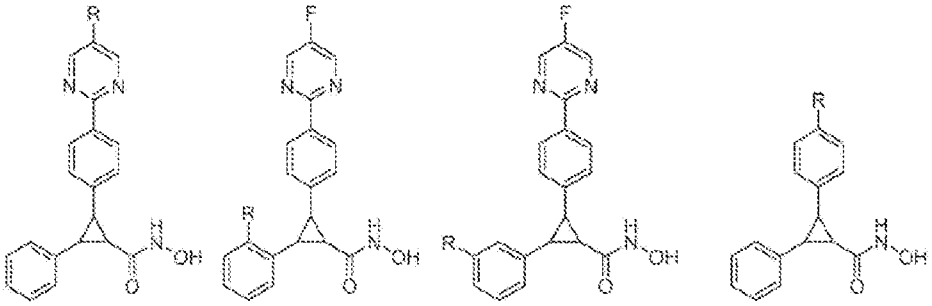


FIG. 3VVVV

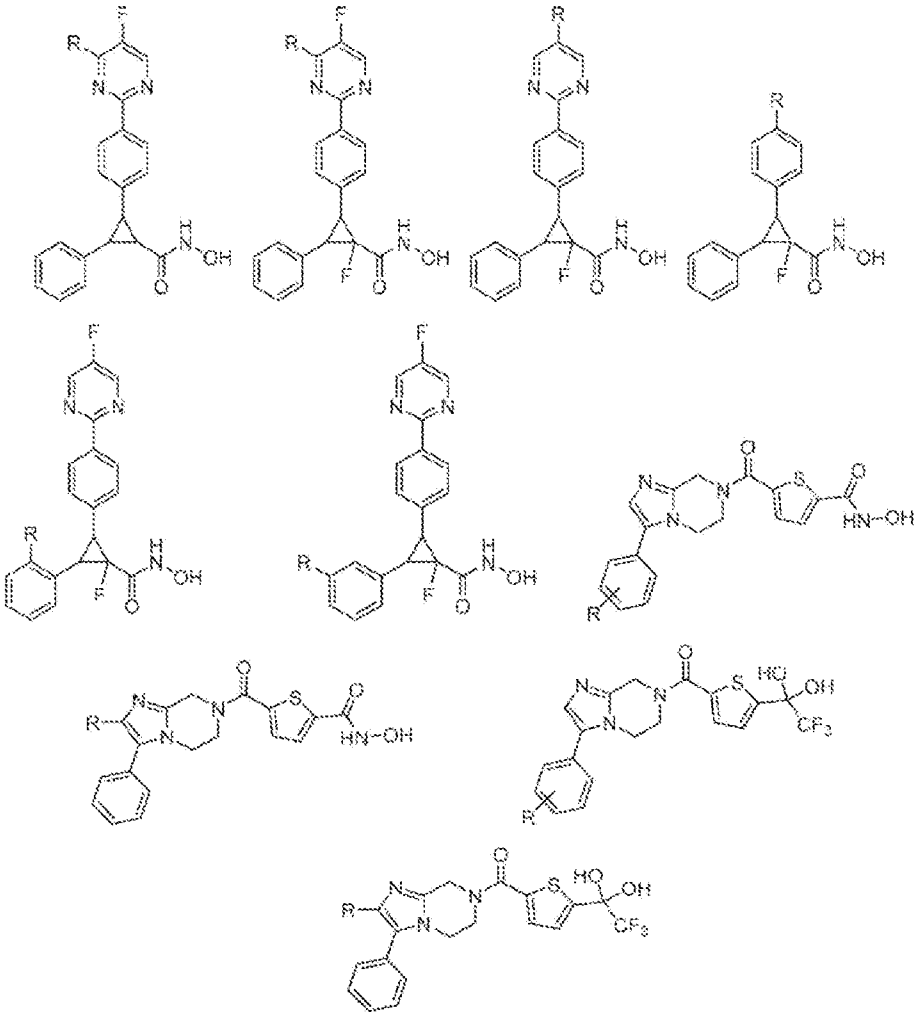


FIG. 3WWWW

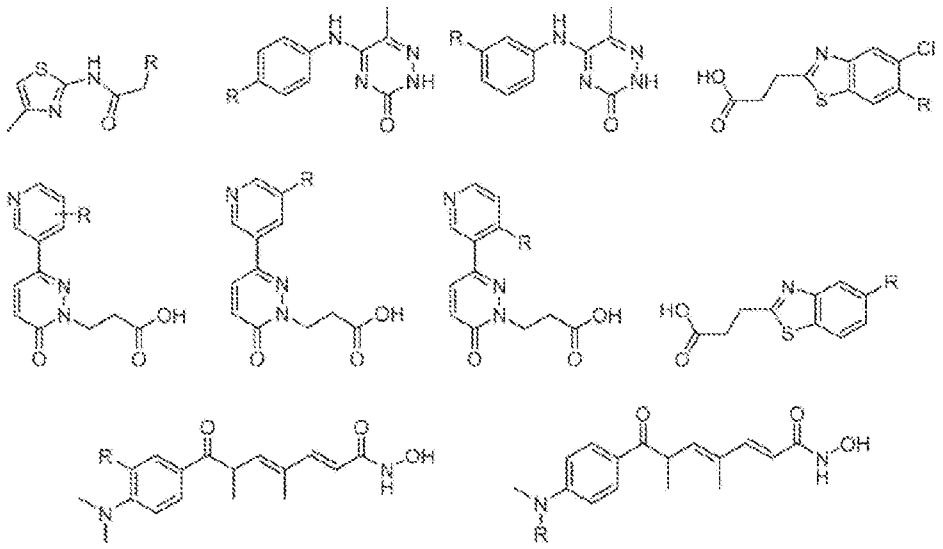


FIG. 3XXXX

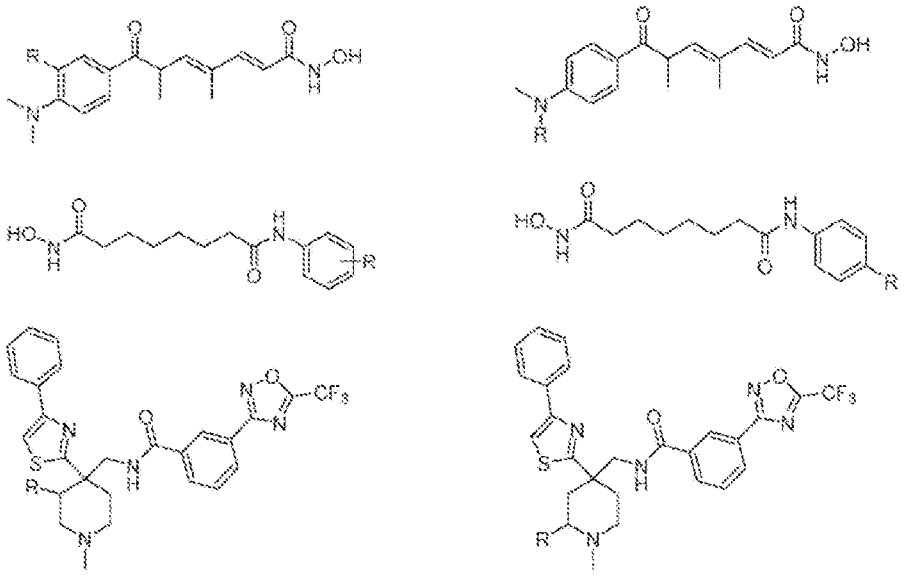


FIG. 3YYYY

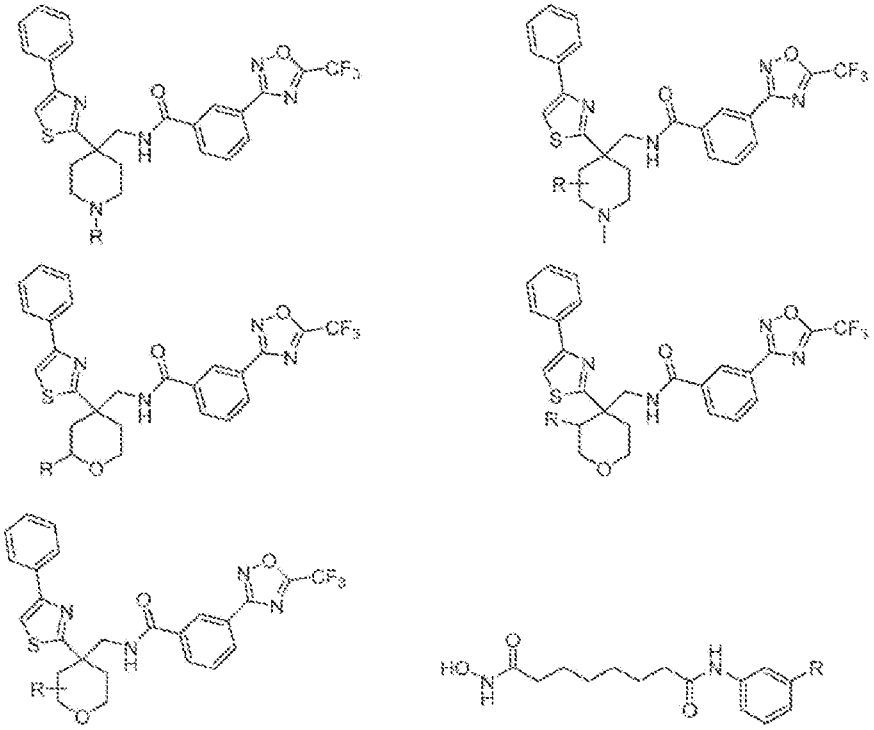


FIG. 3ZZZZ

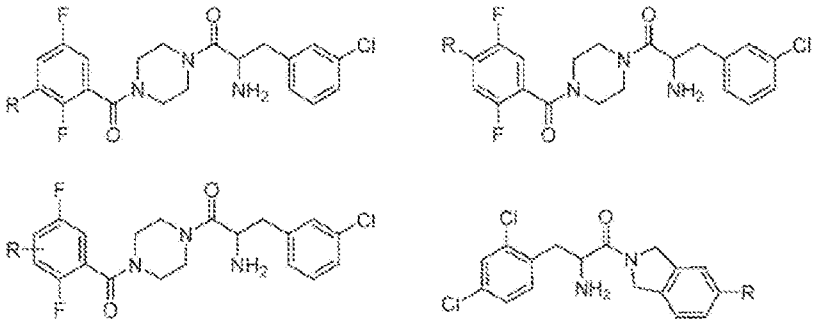


FIG. 3AAAAA

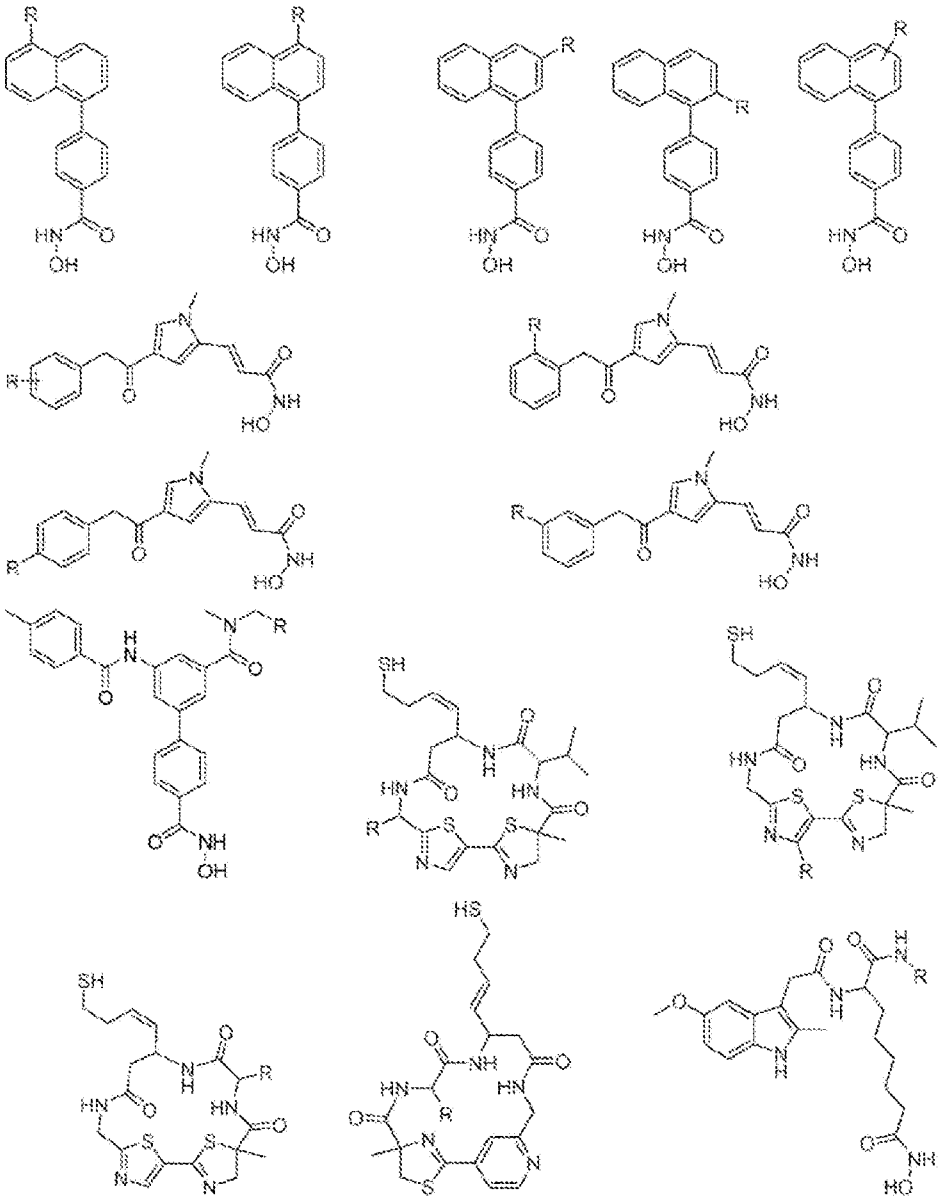


FIG. 3BBBBB

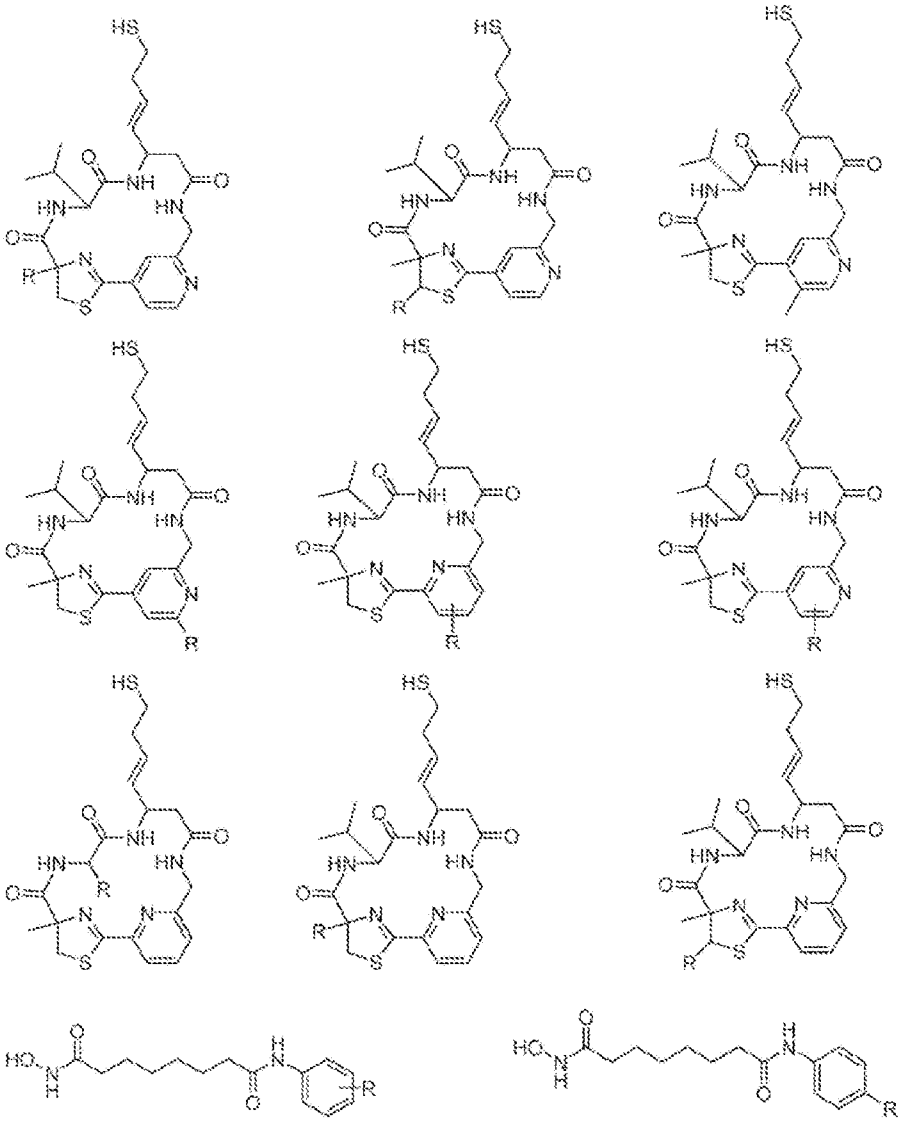


FIG. 3CCCCC

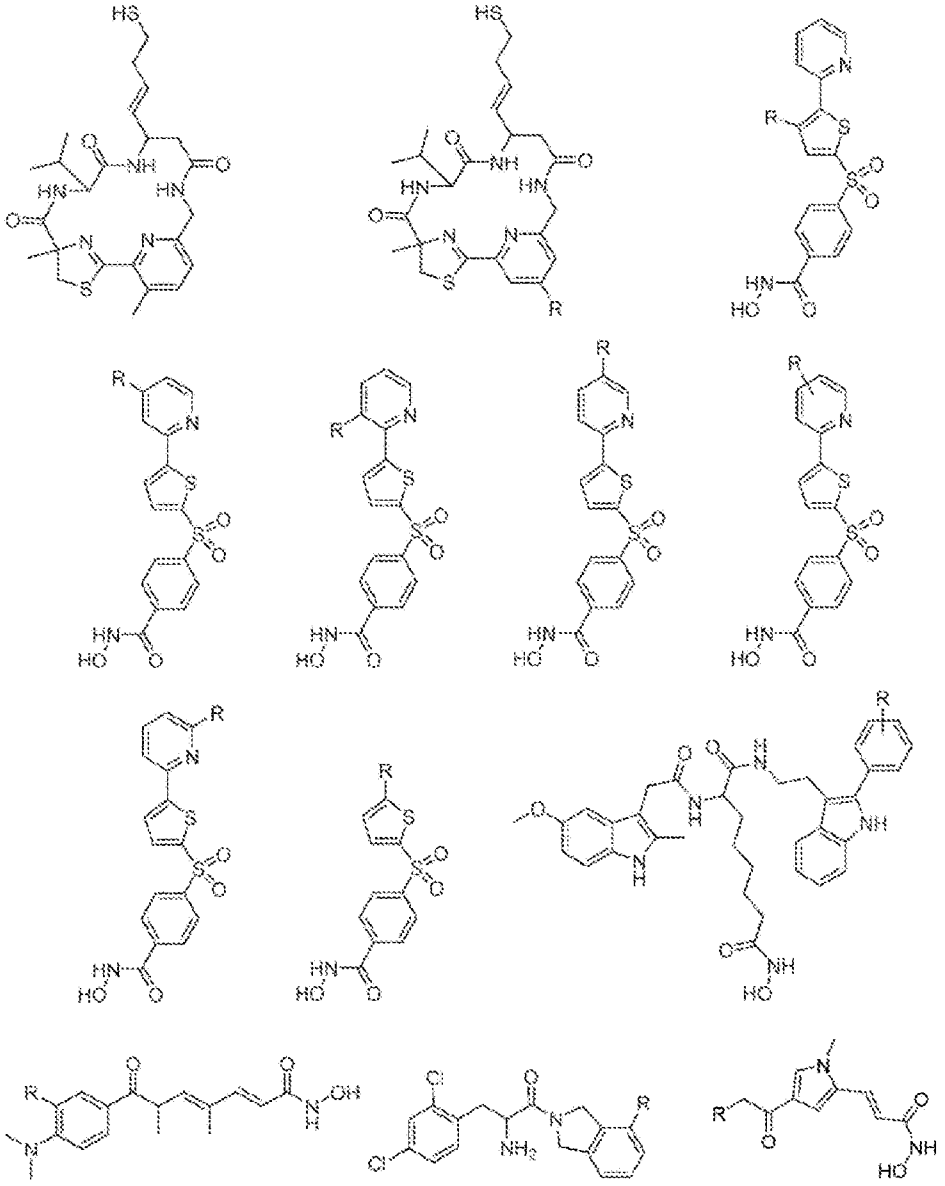


FIG. 3DDDDD

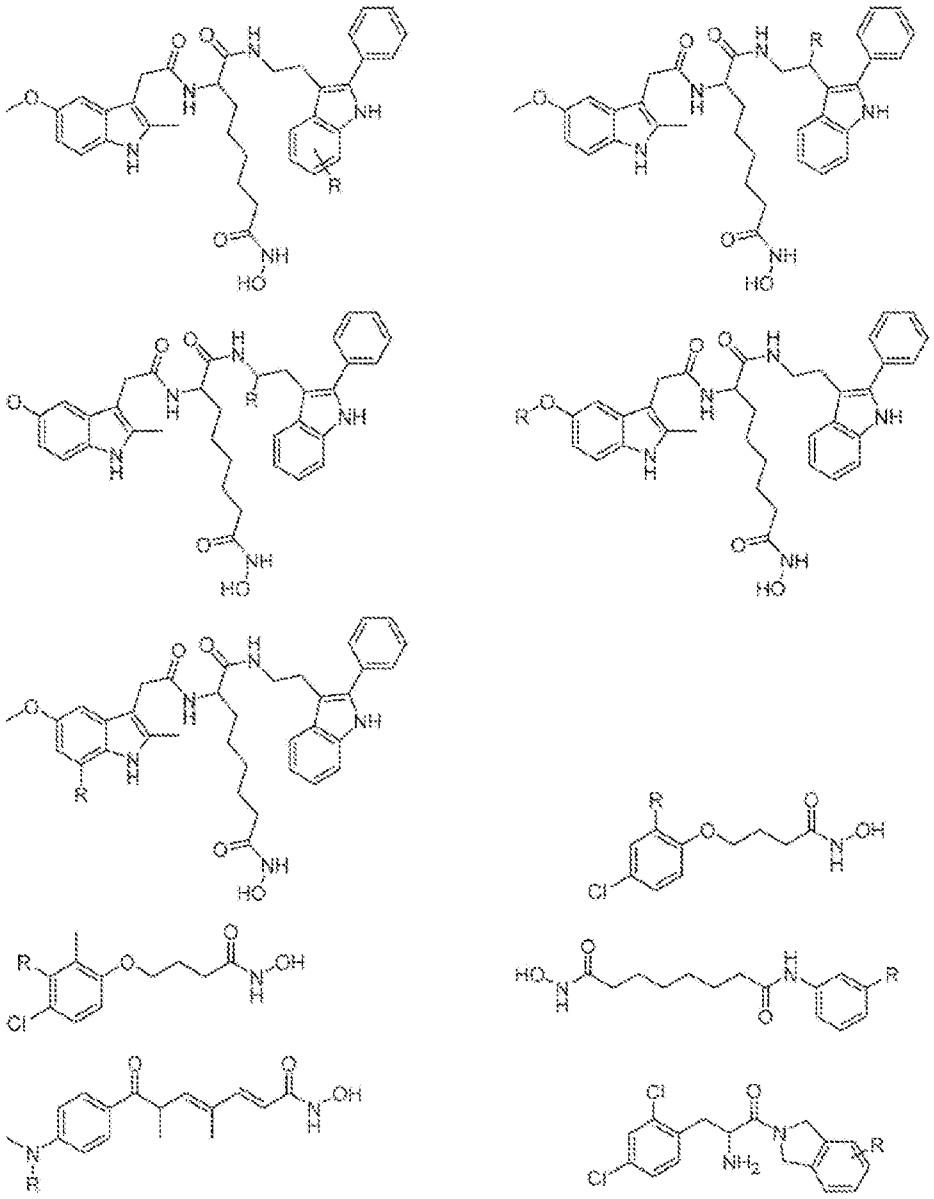


FIG. 3EEEEE

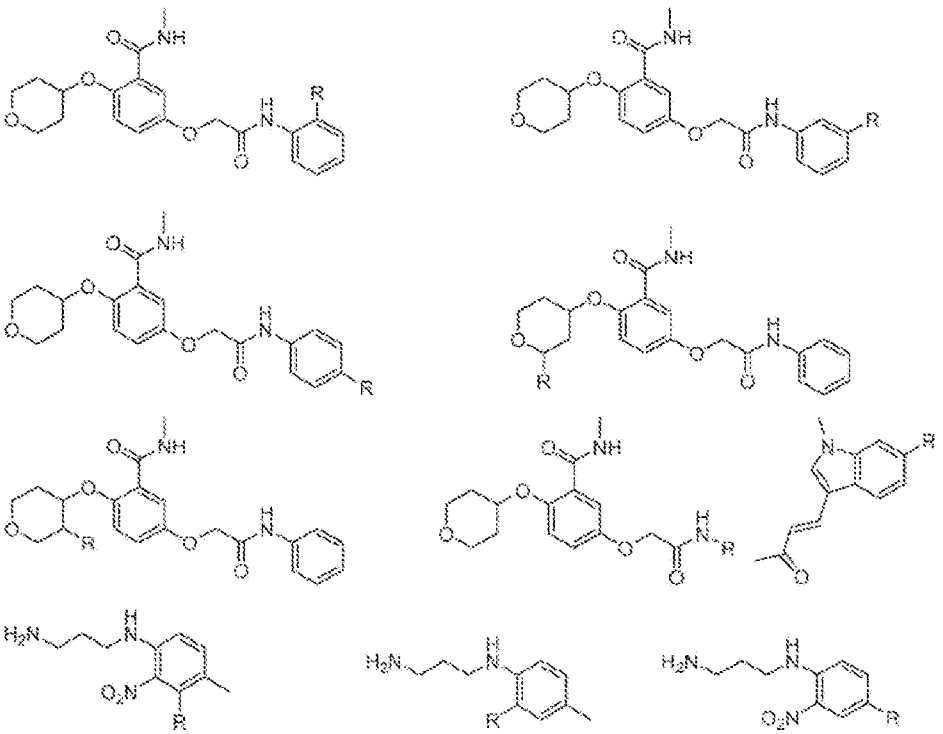


FIG. 3FFFFF

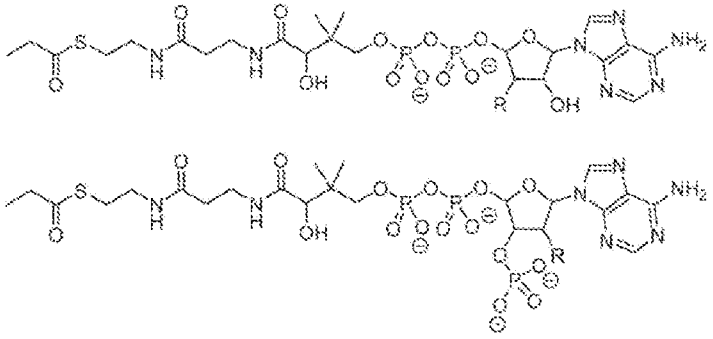


FIG. 3GGGGG

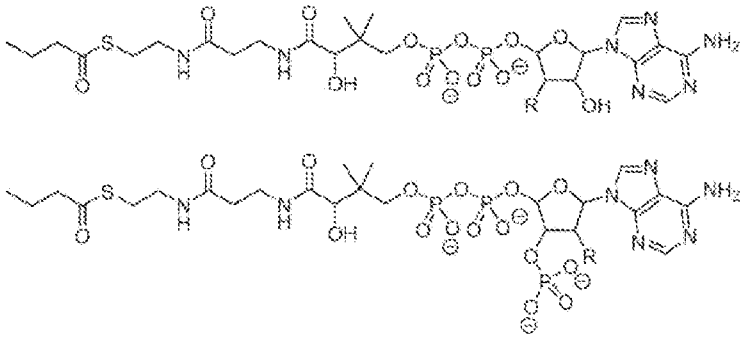


FIG. 3HHHHH

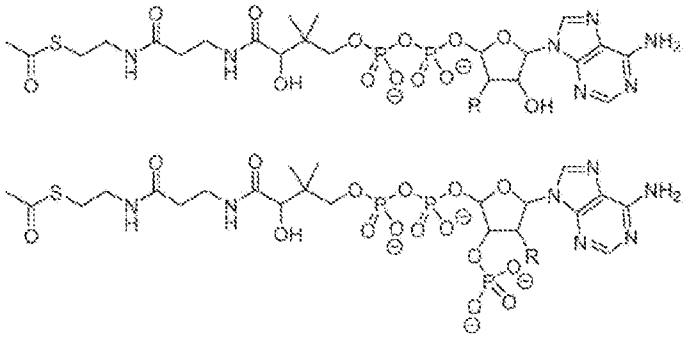


FIG. 3IIII

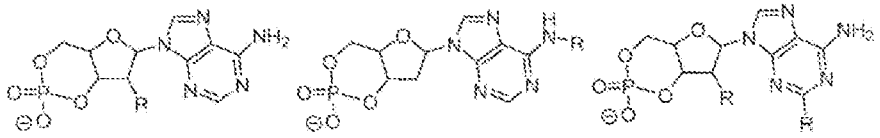


FIG. 3JJJJ

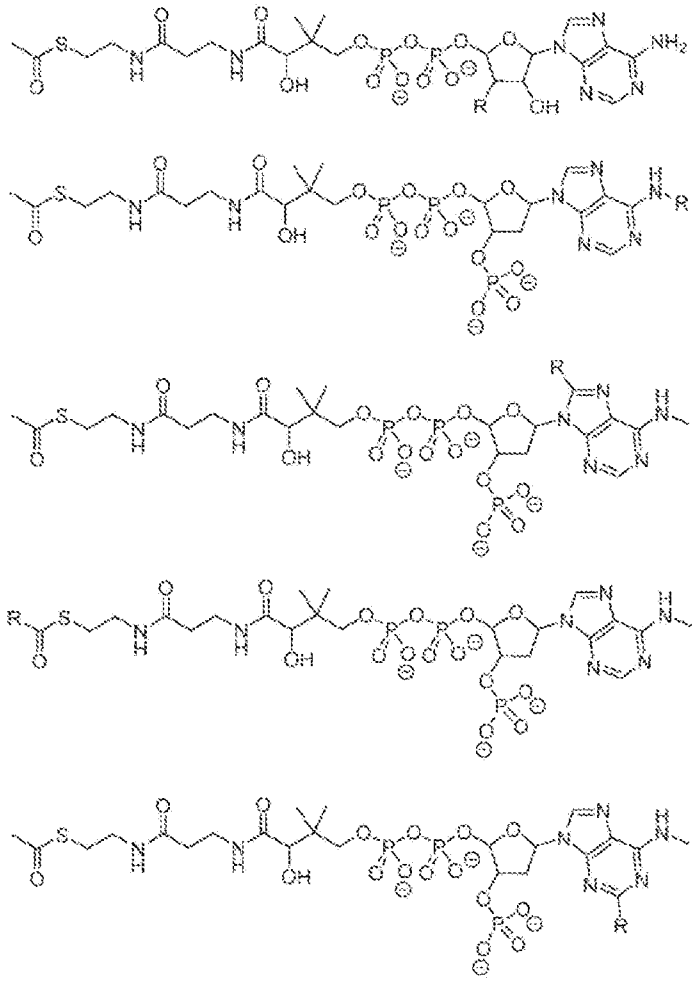


FIG. 3KKKKK

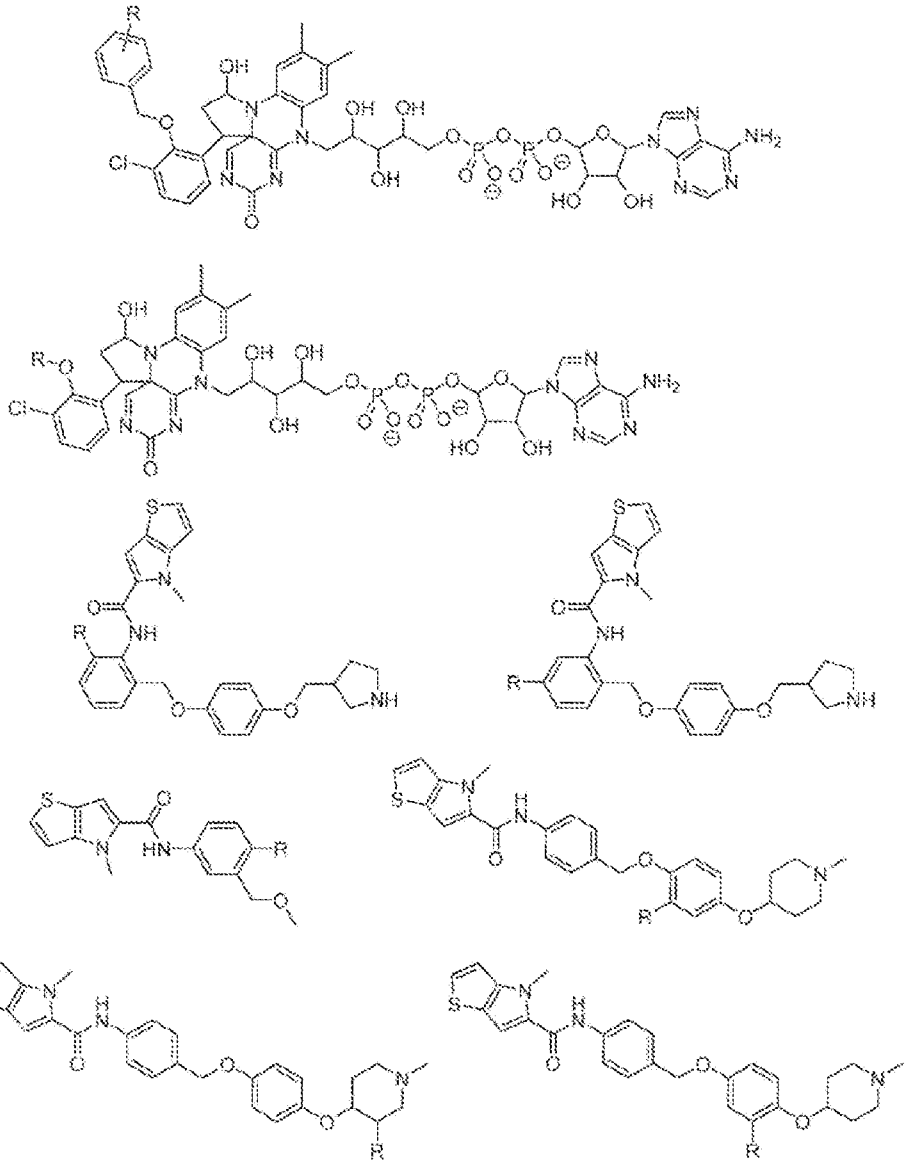


FIG 3LLLLL

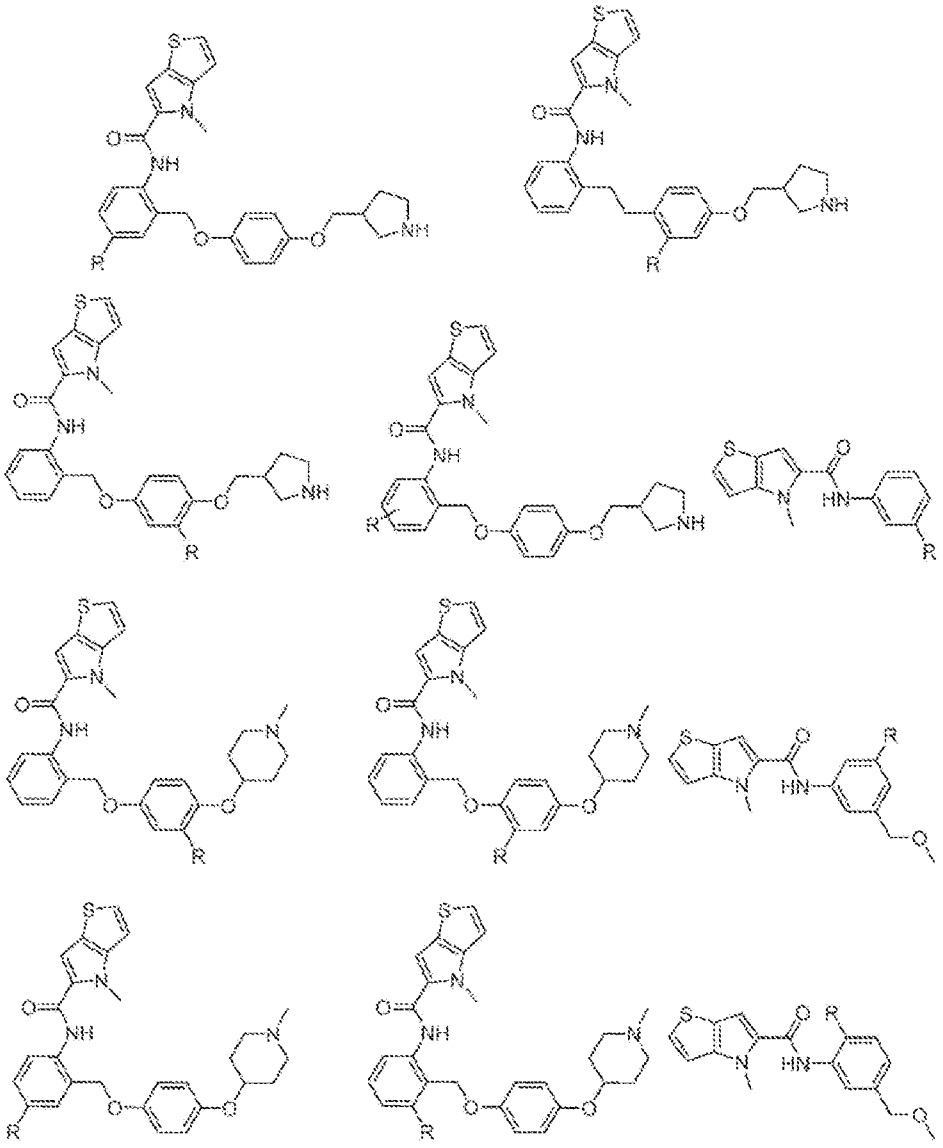


FIG. 3MMMMM

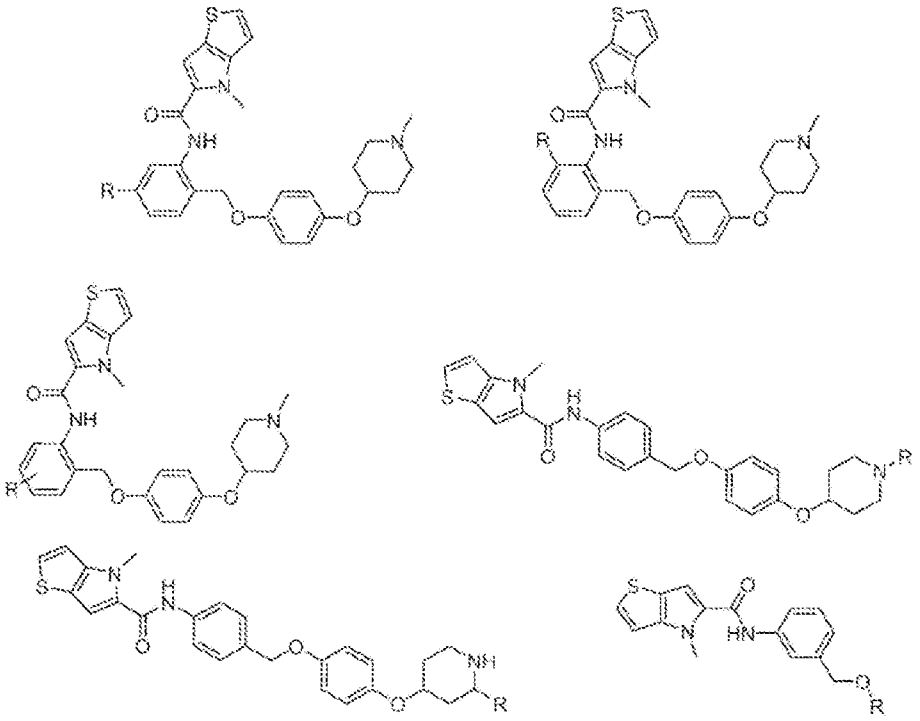


FIG. 3NNNNN



FIG. 300000

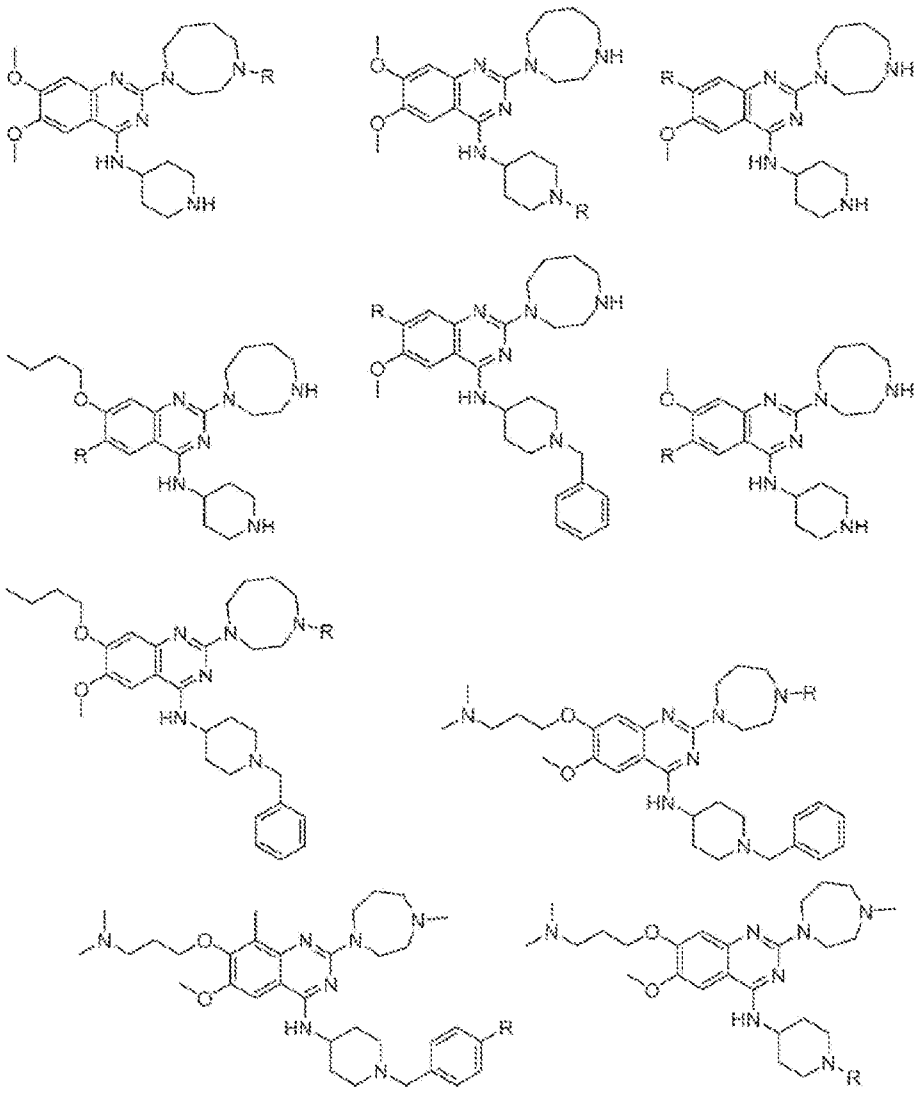


FIG. 3PPPPP

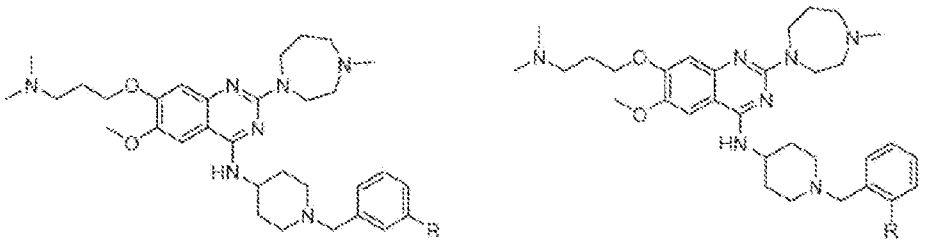


FIG. 3QQQQQ

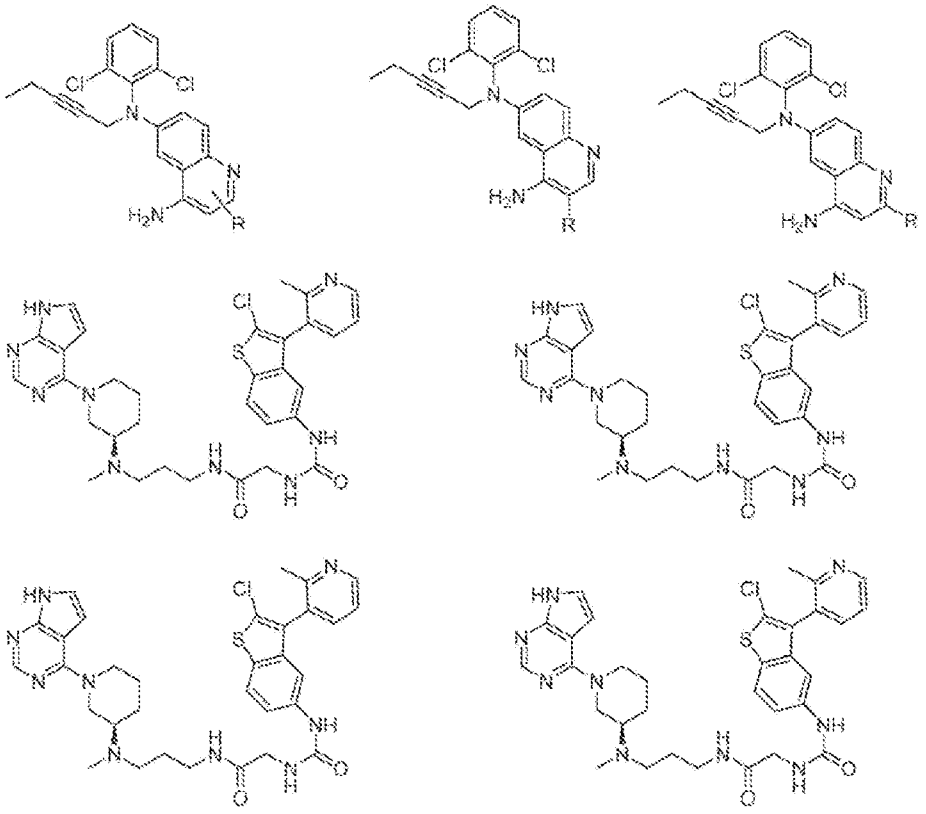


FIG. 3RRRRR

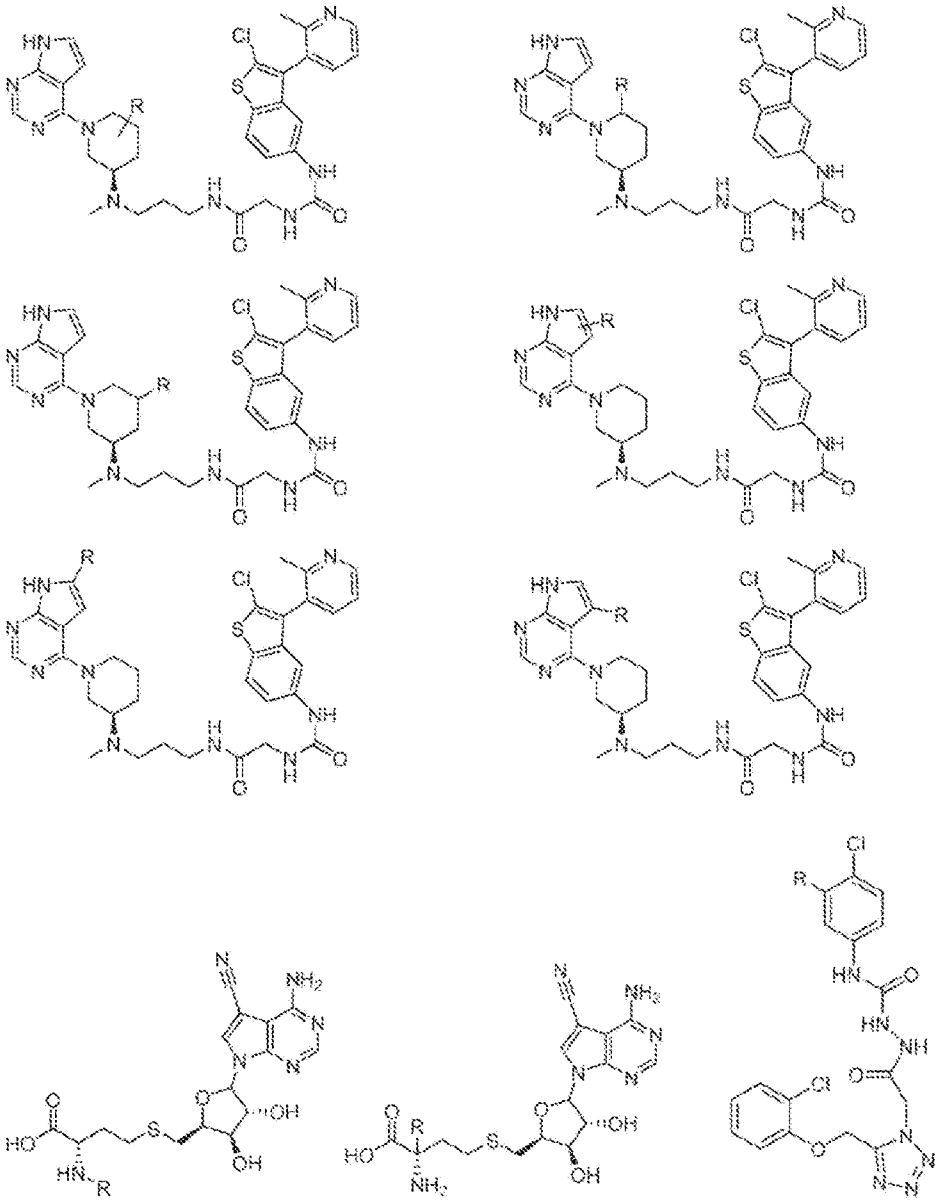


FIG. 3SSSSS

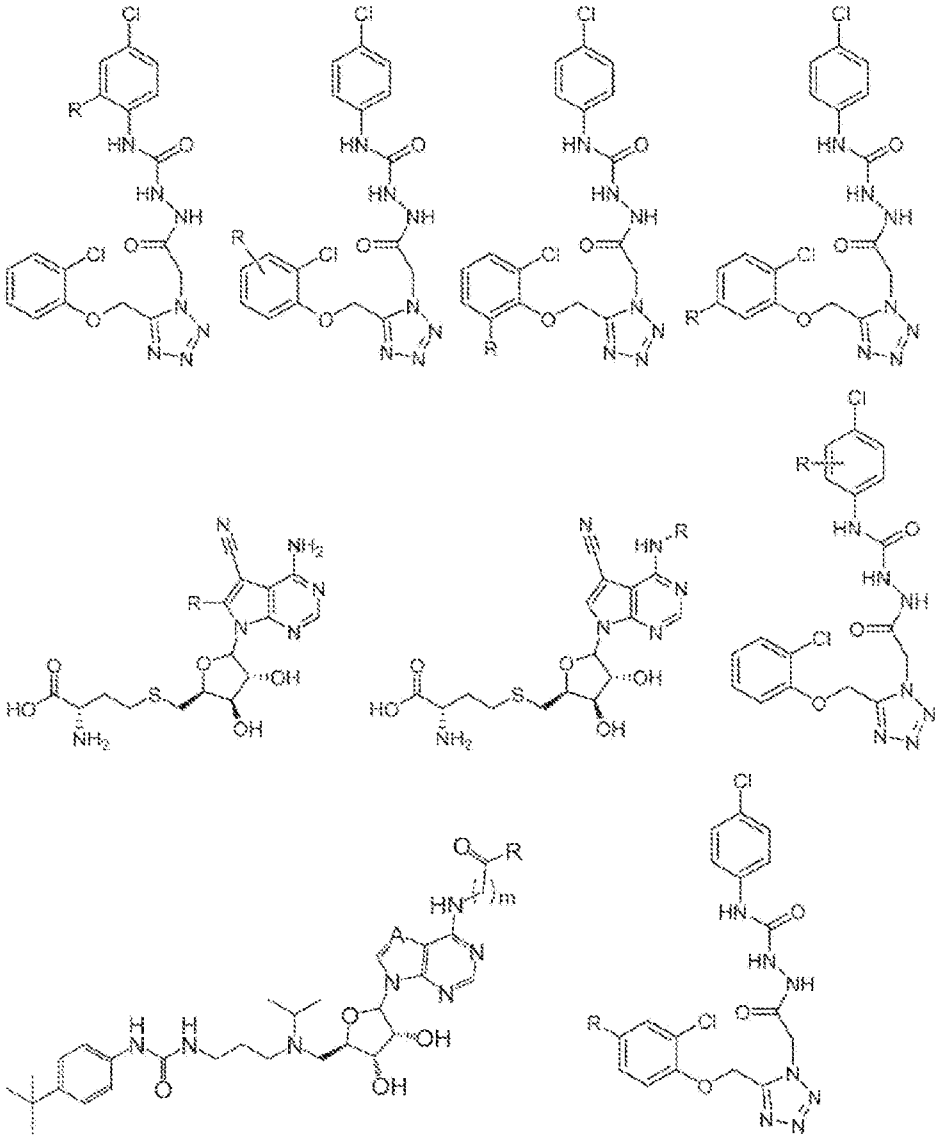


FIG. 3TTTTT

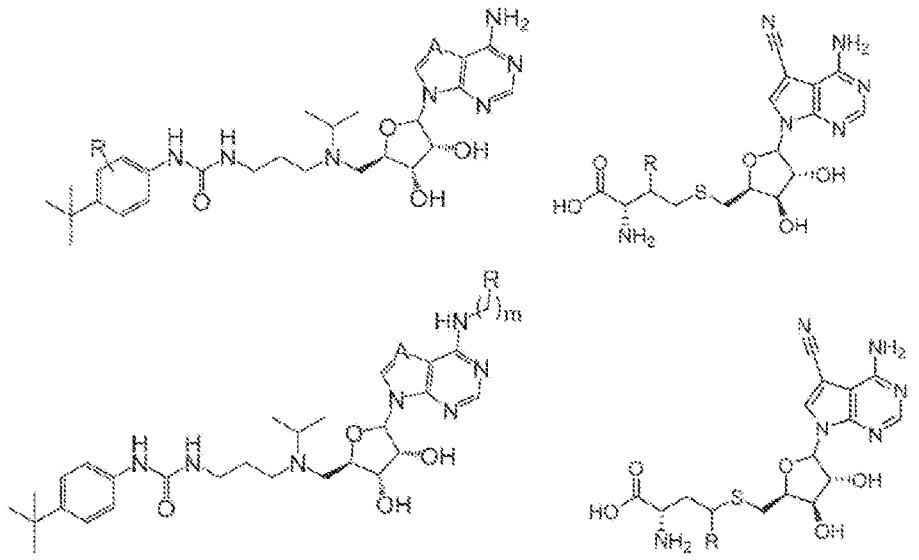


FIG. 3UUUUU

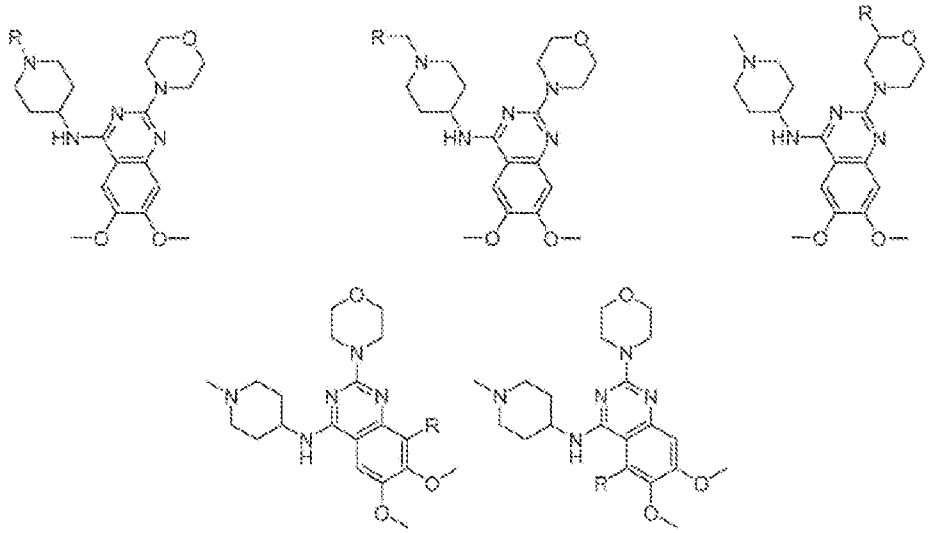


FIG. 3VVVVV

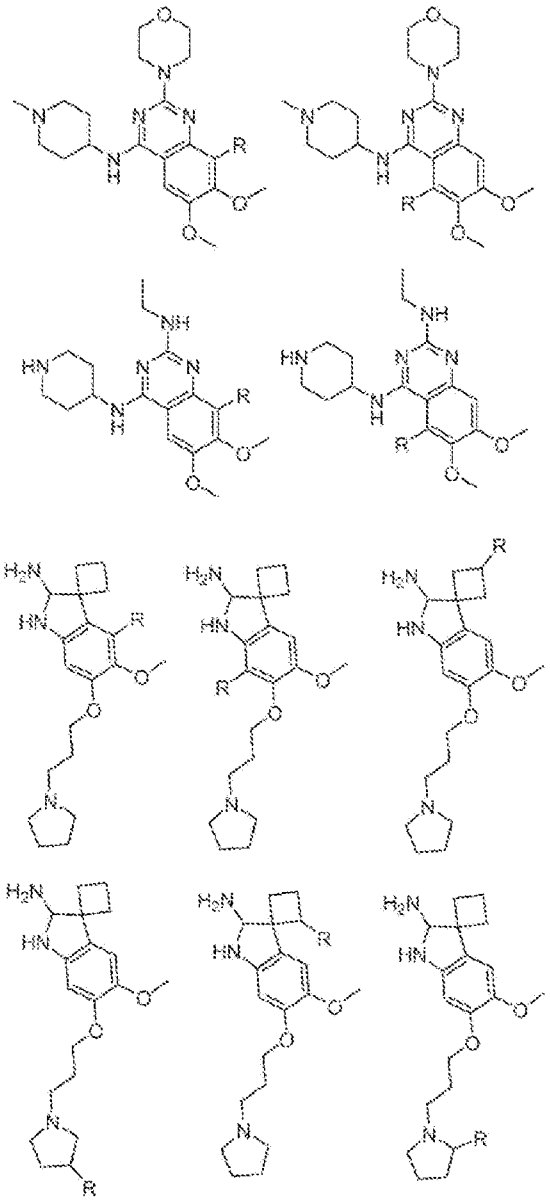


FIG. 3WWWWW

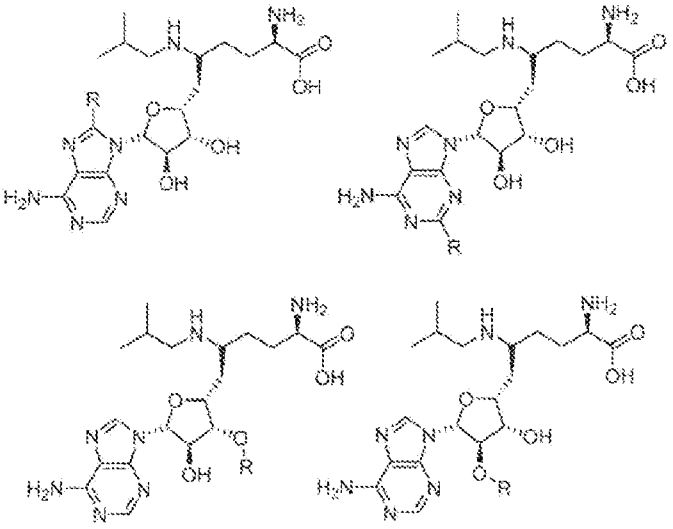


FIG 3XXXXX

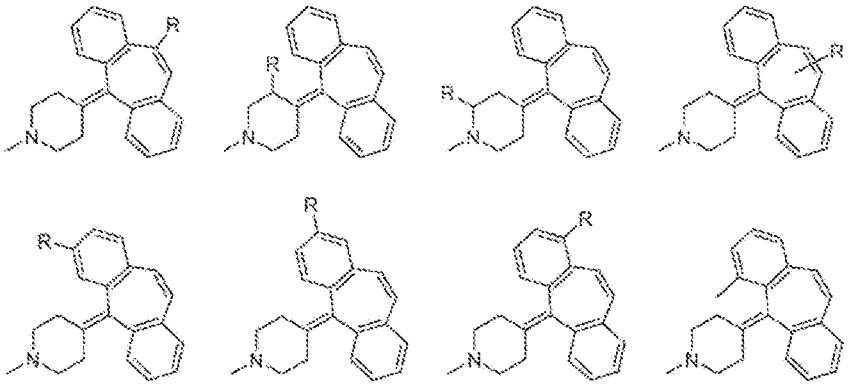


FIG. 3YYYYY

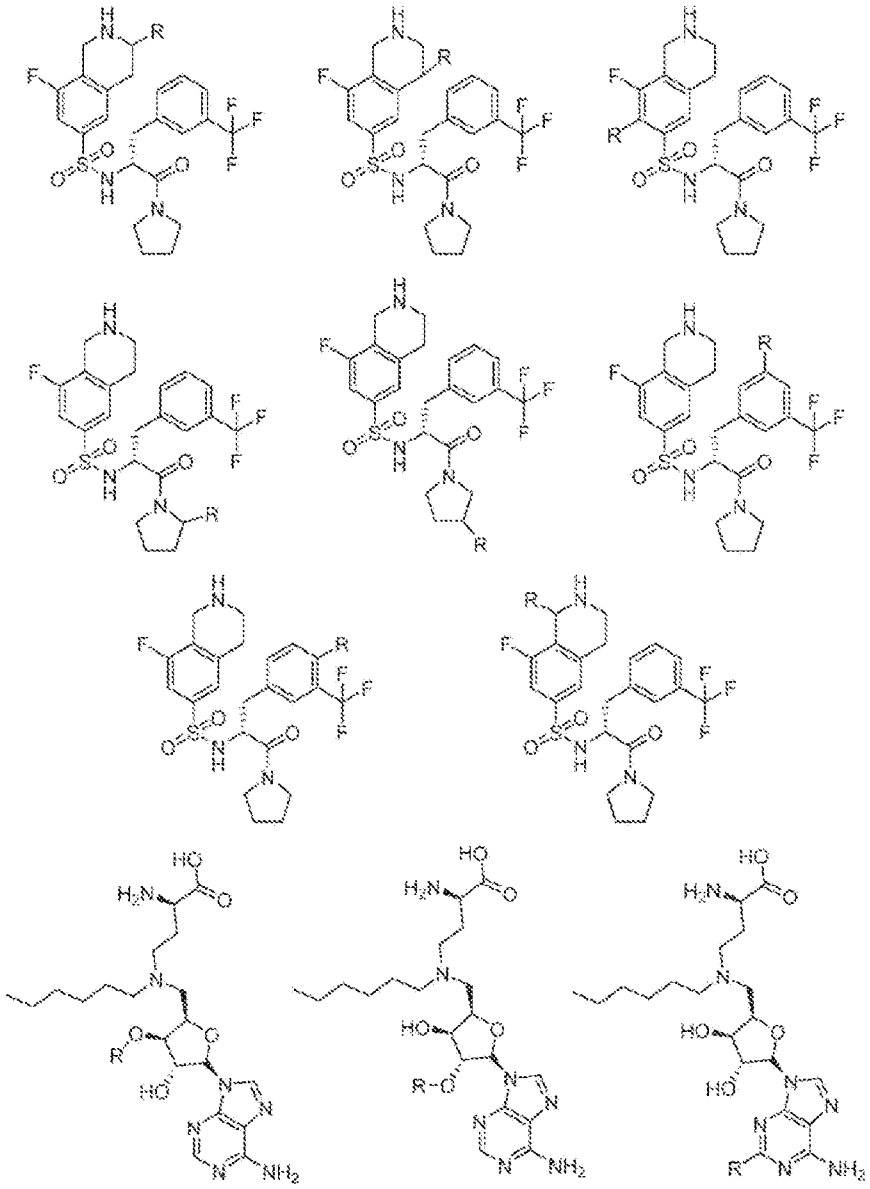


FIG. 3ZZZZZ

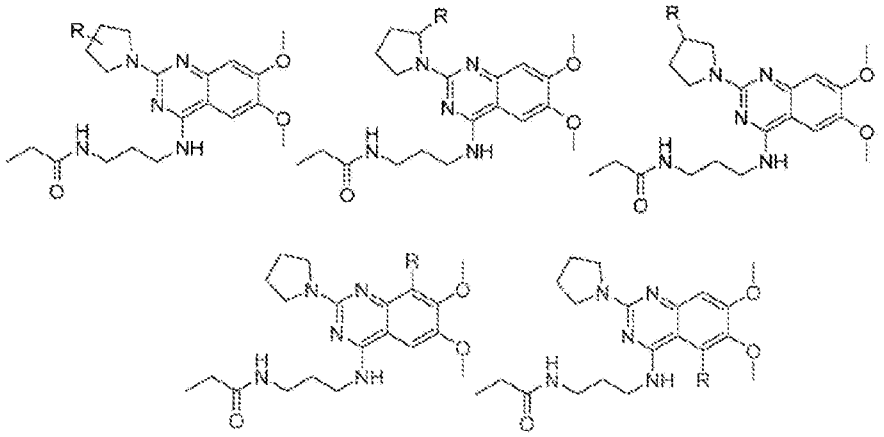


FIG. 4A

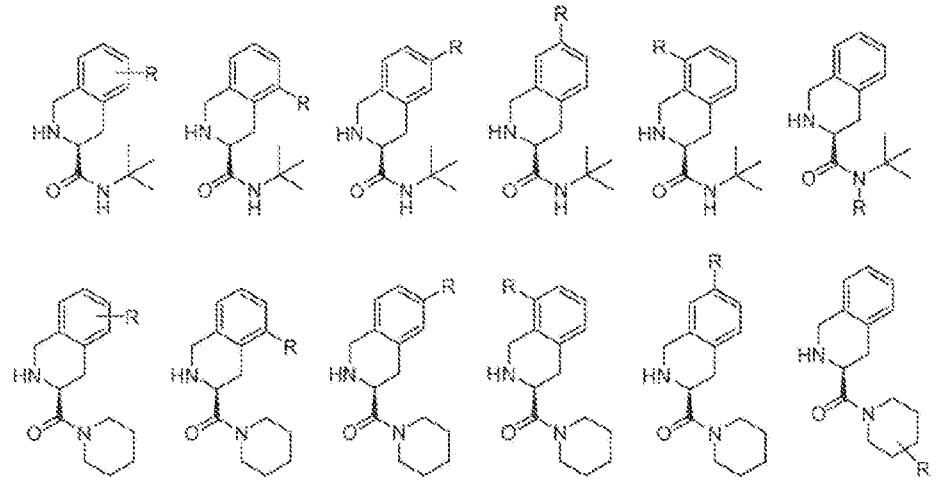


FIG. 4B

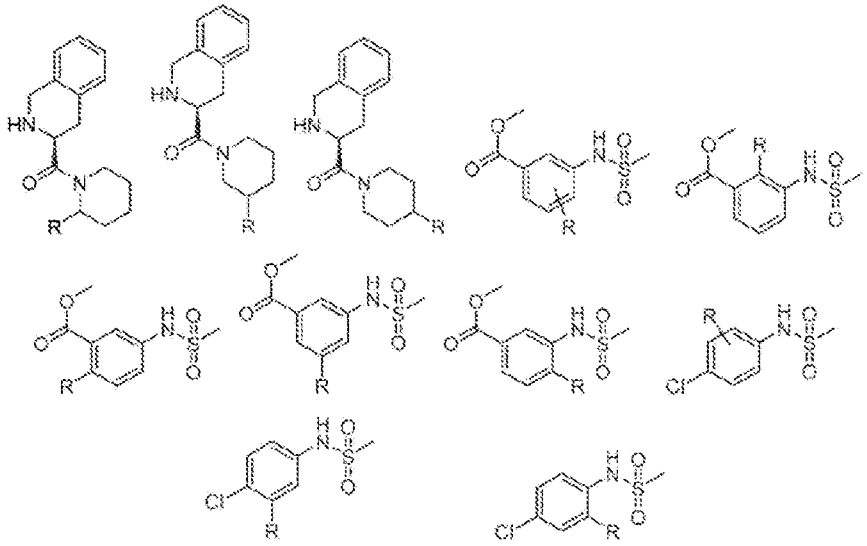


FIG. 4C

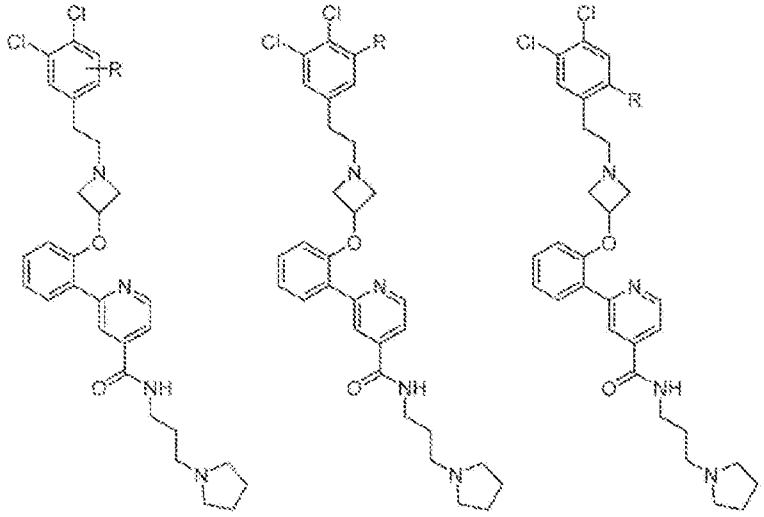


FIG. 4D

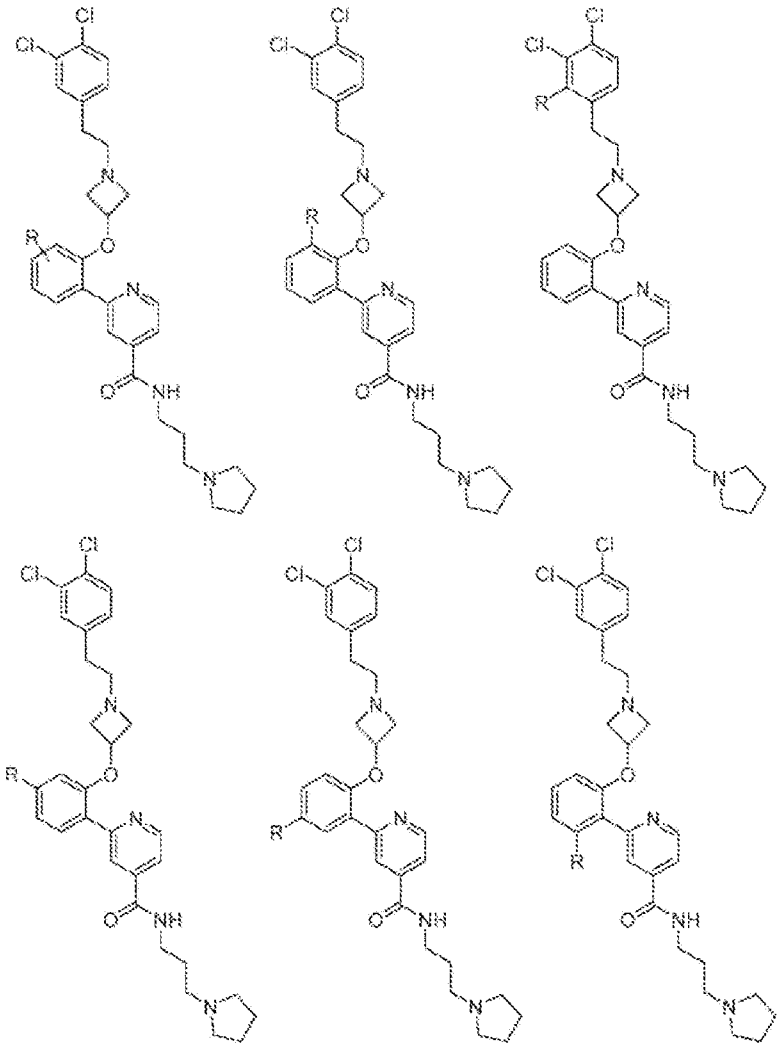


FIG. 4E

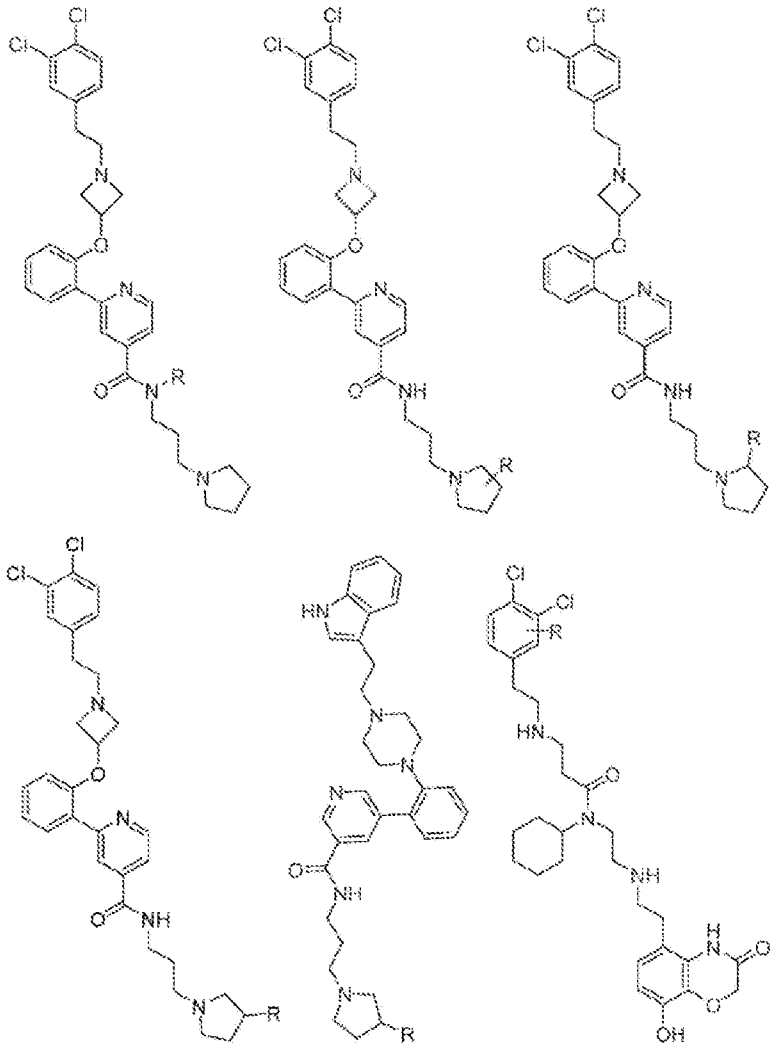


FIG. 4F

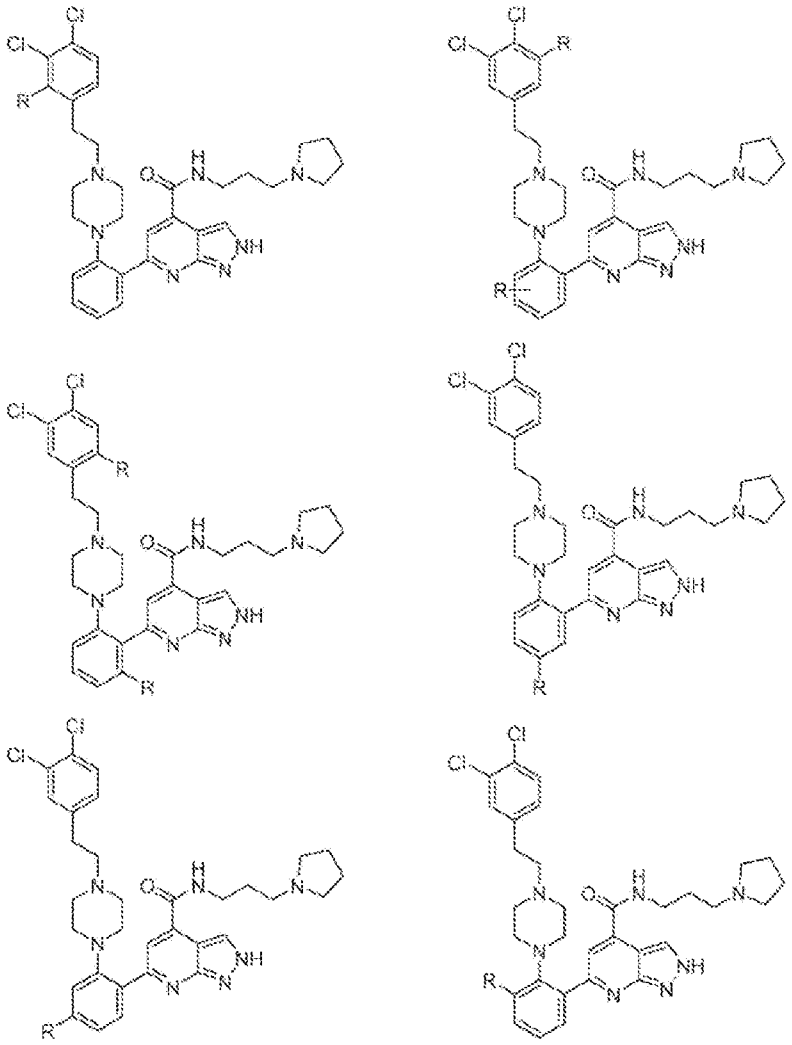


FIG. 4G

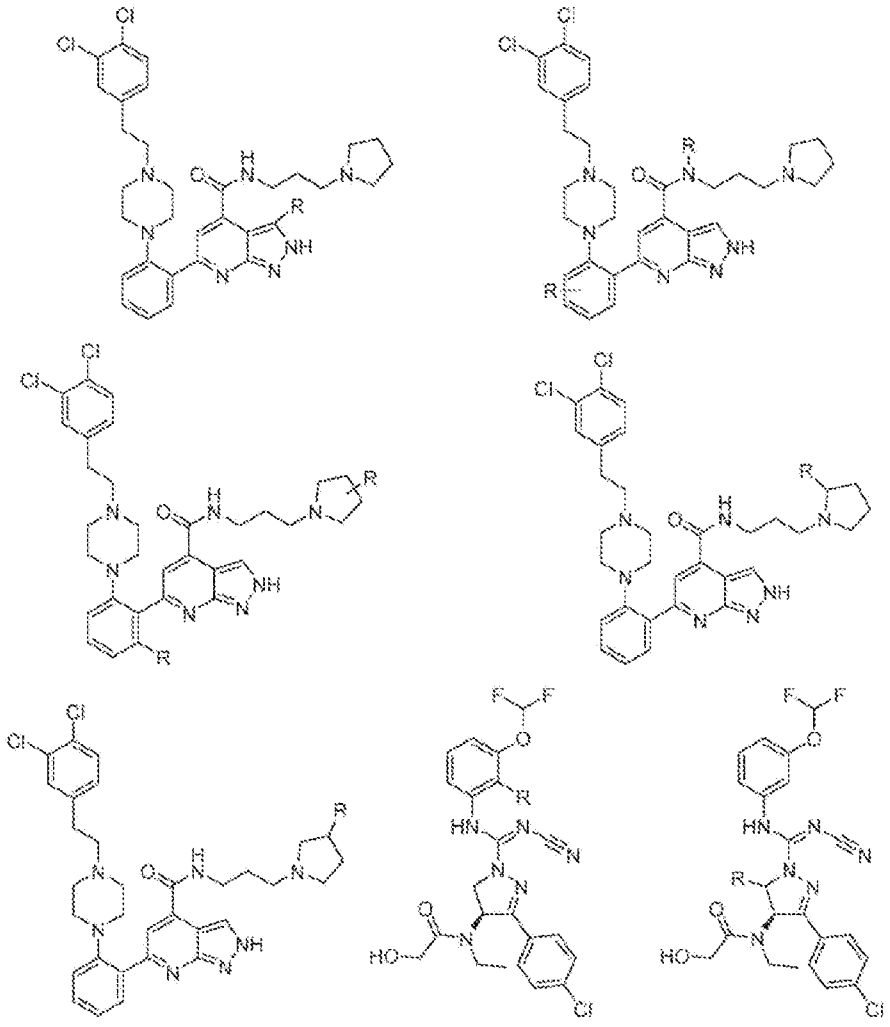


FIG. 4H

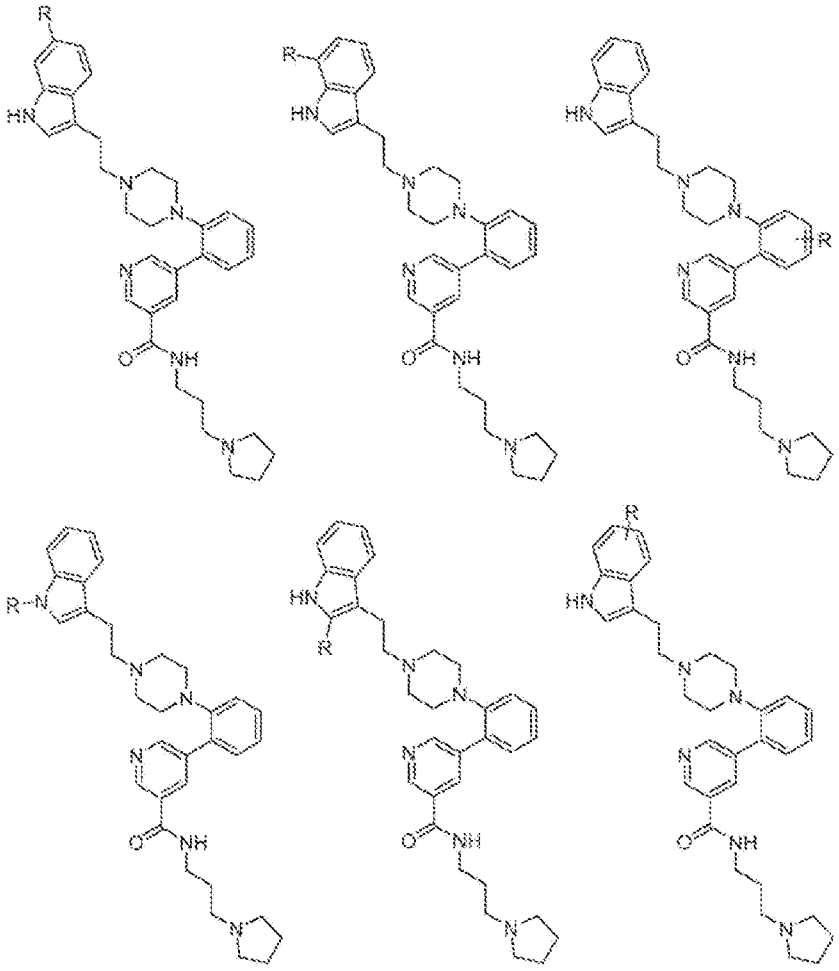


FIG. 41

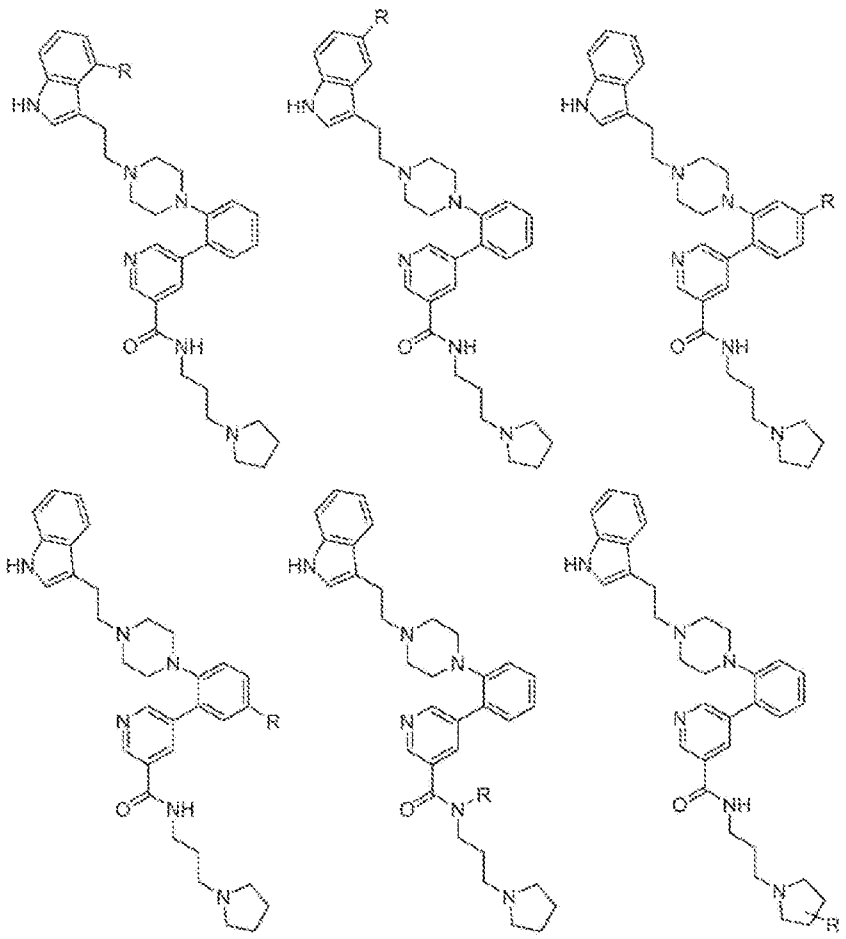


FIG 4J

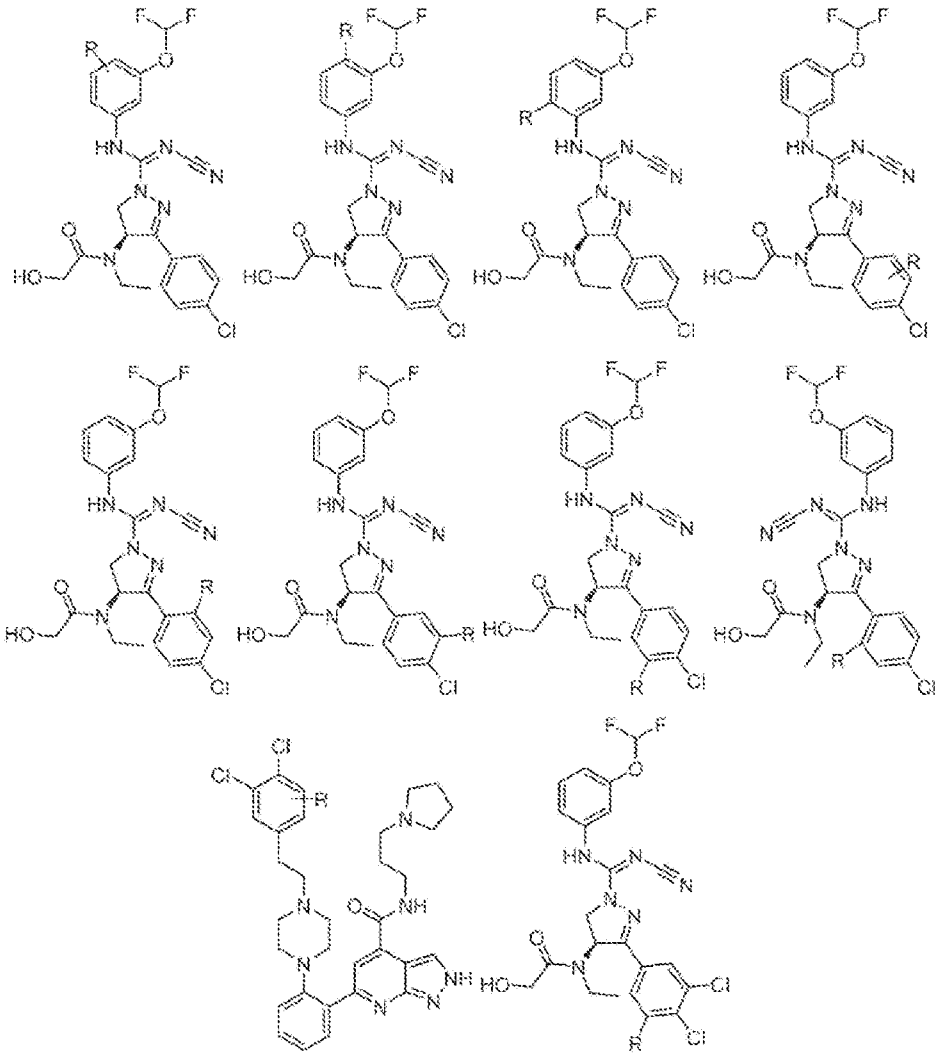


FIG. 4K

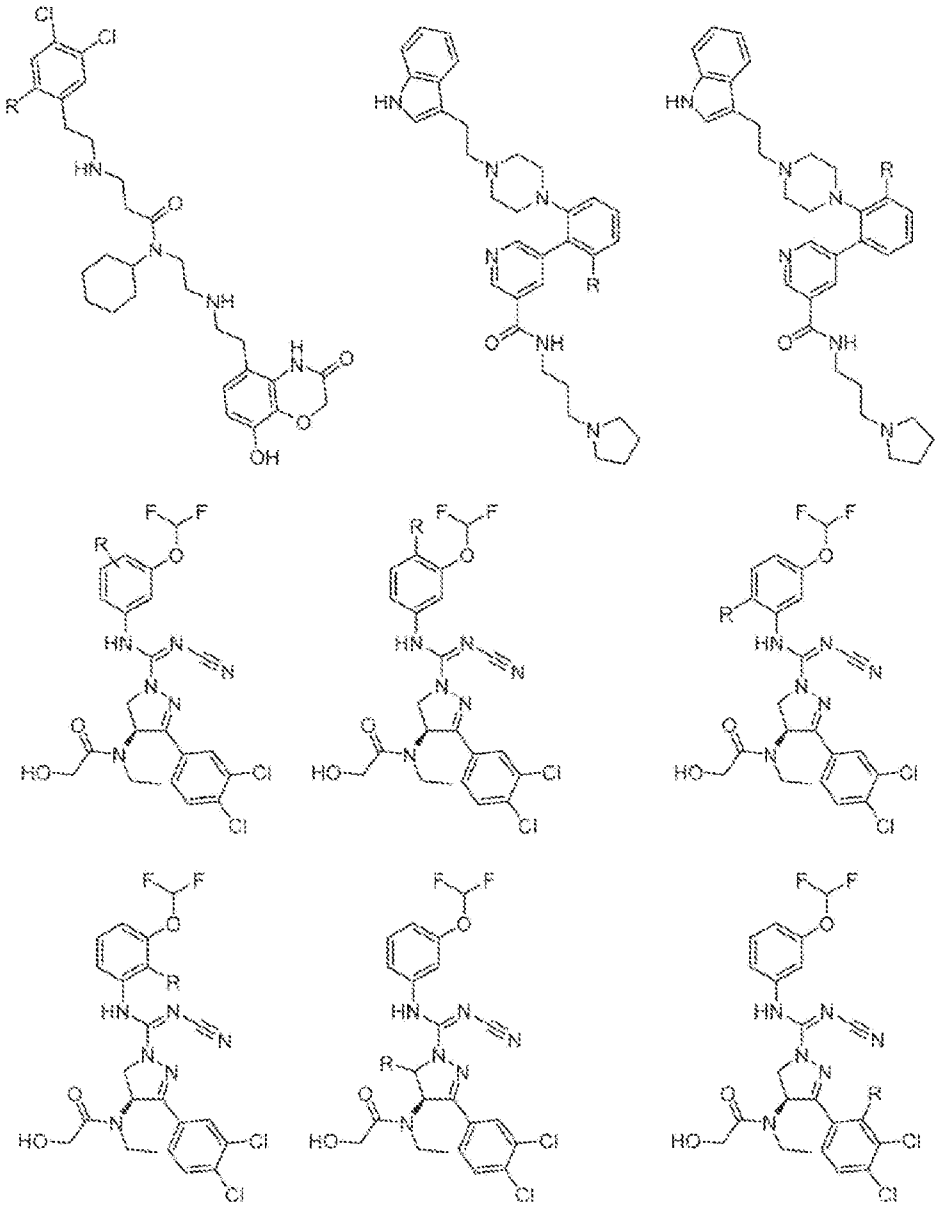


FIG. 4L

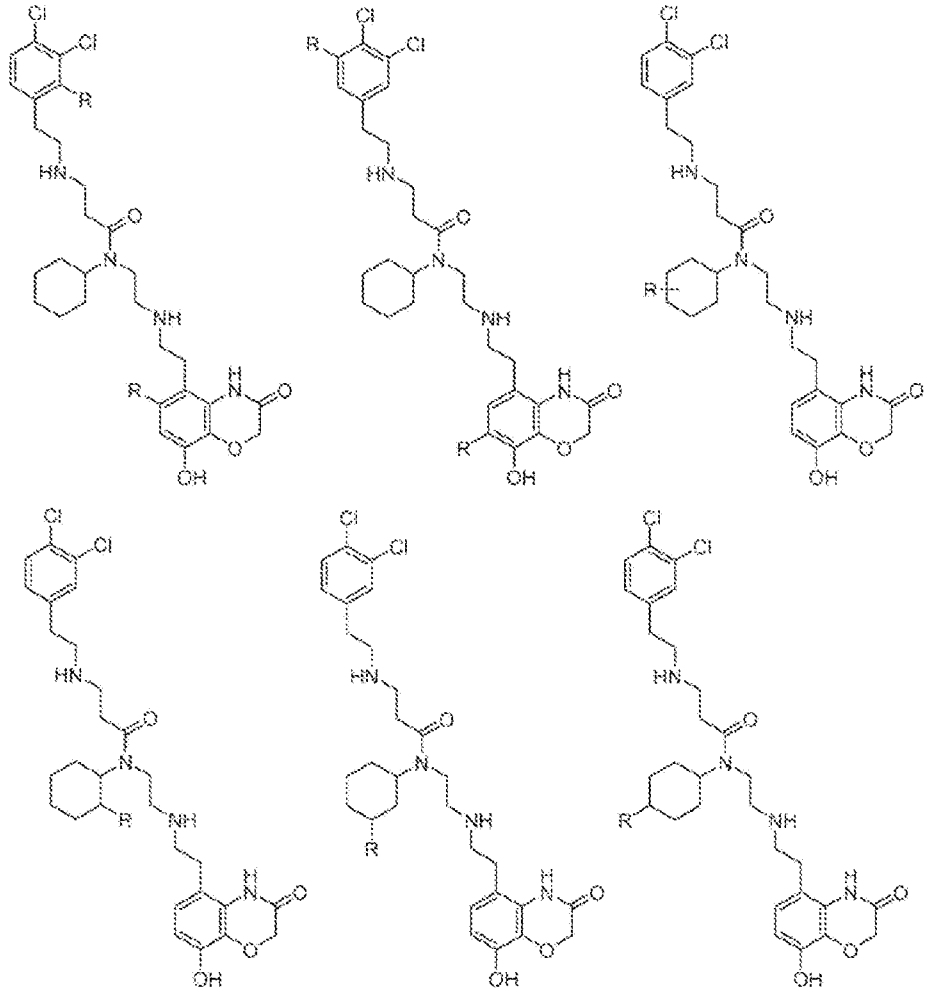


FIG 4M

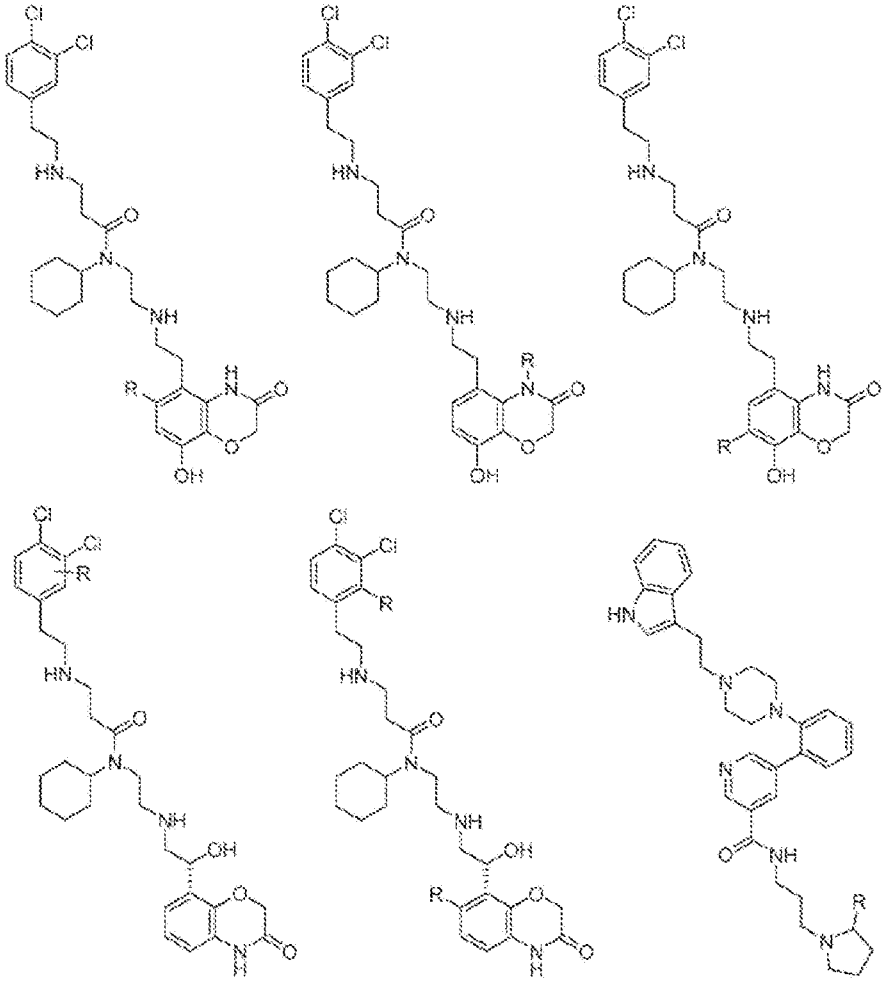


FIG. 4N

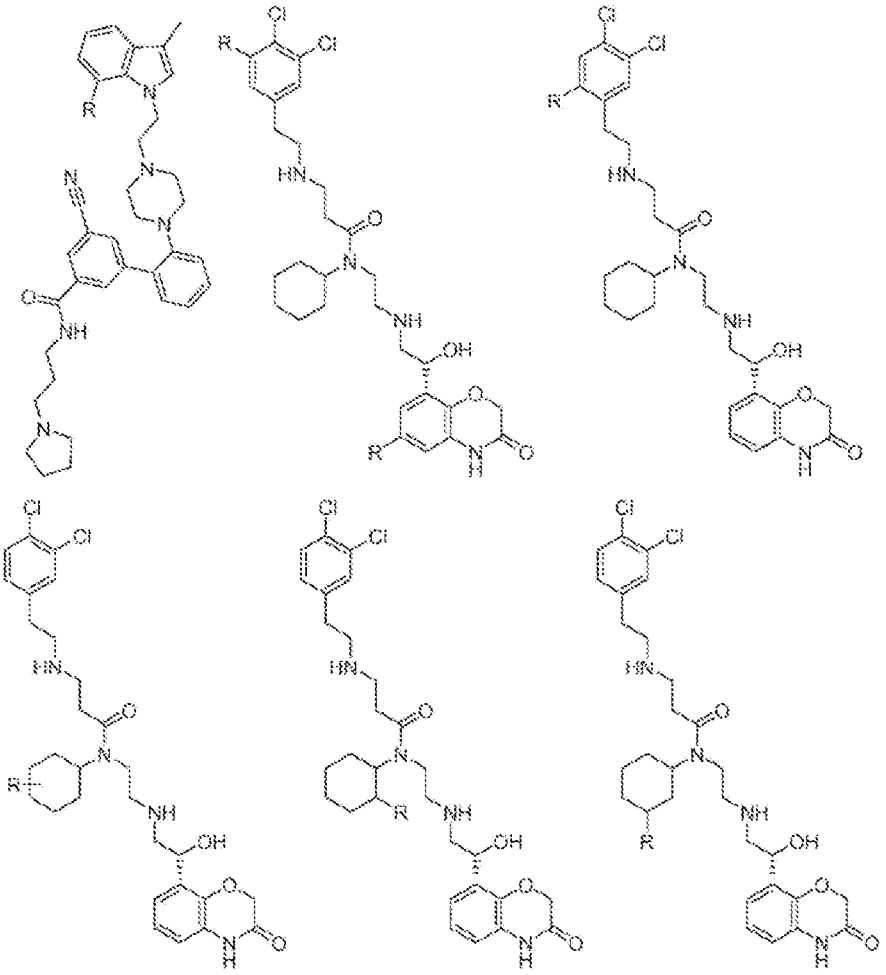


FIG 4O

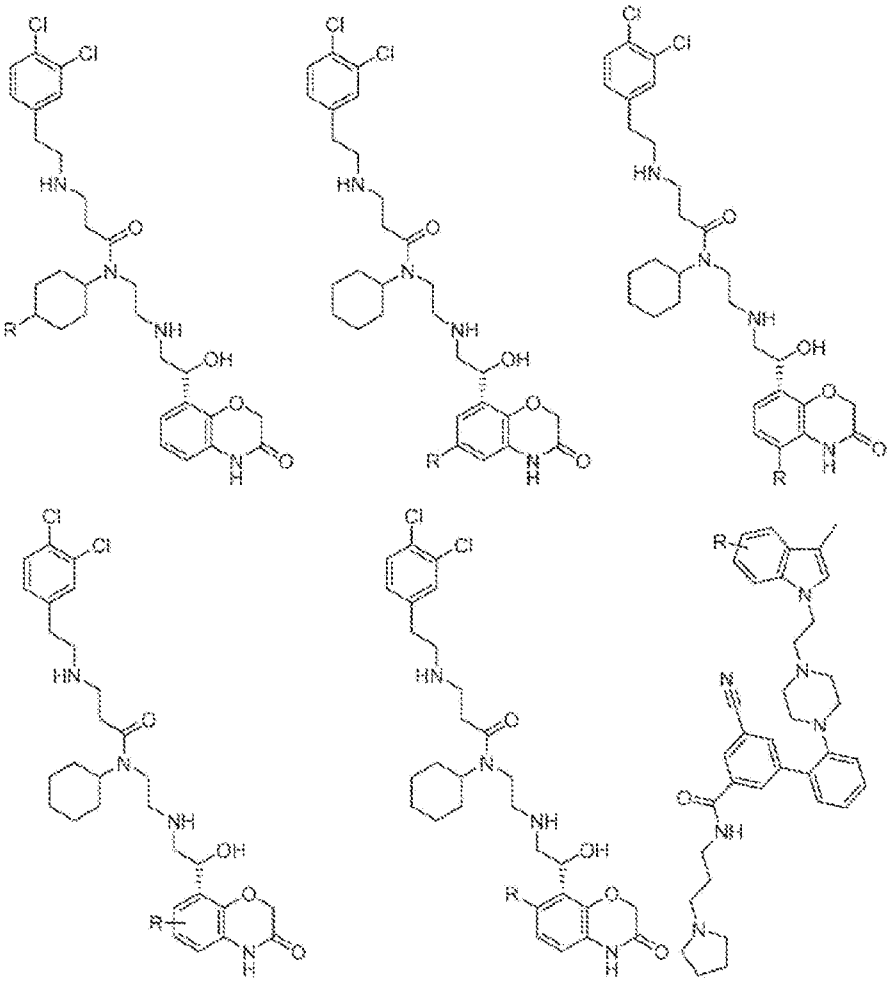


FIG. 4P

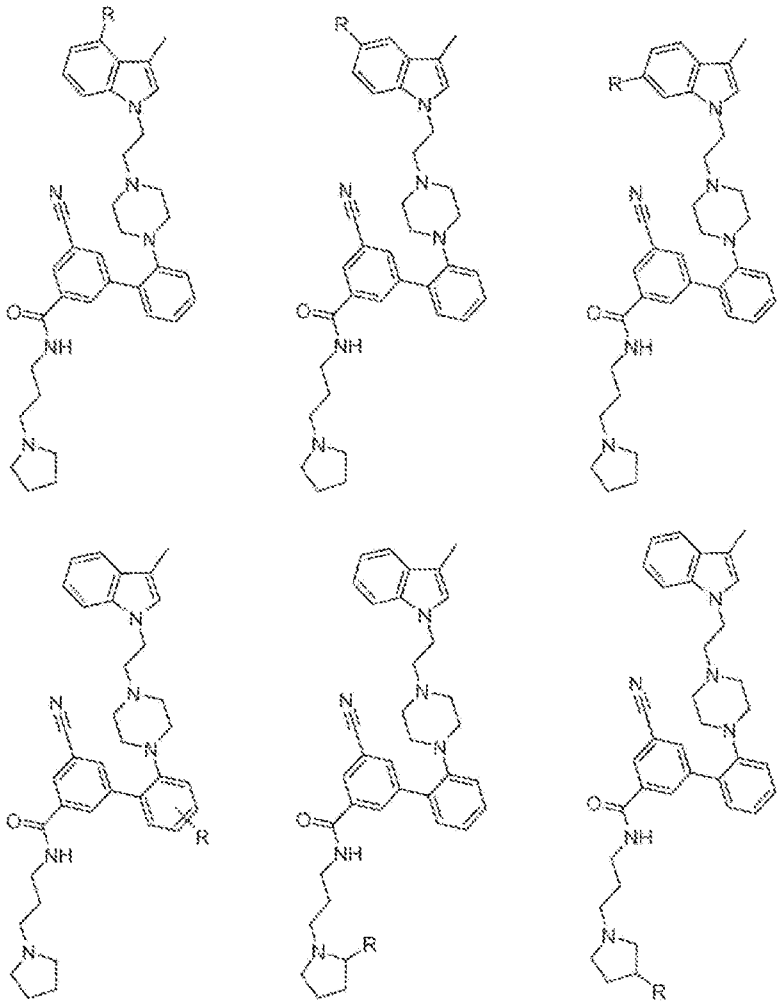


FIG. 4Q

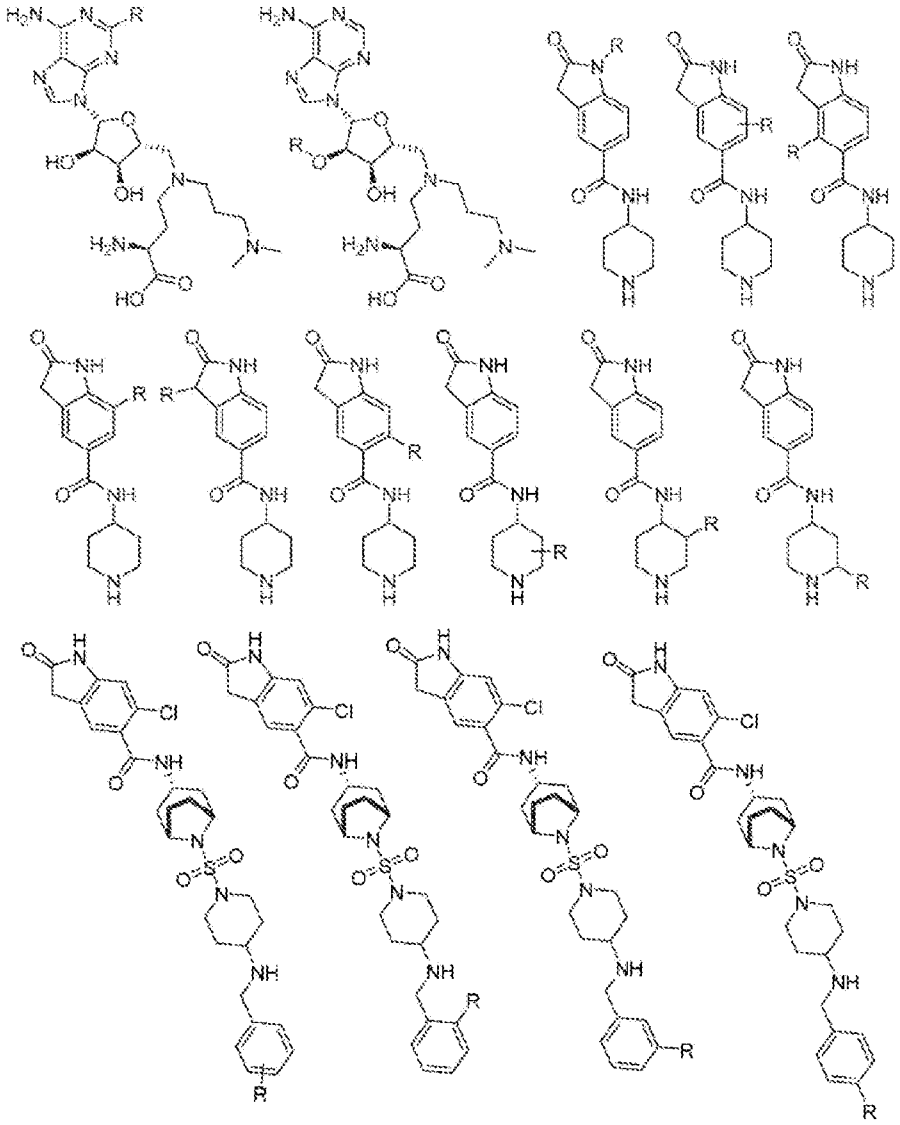


FIG. 4R

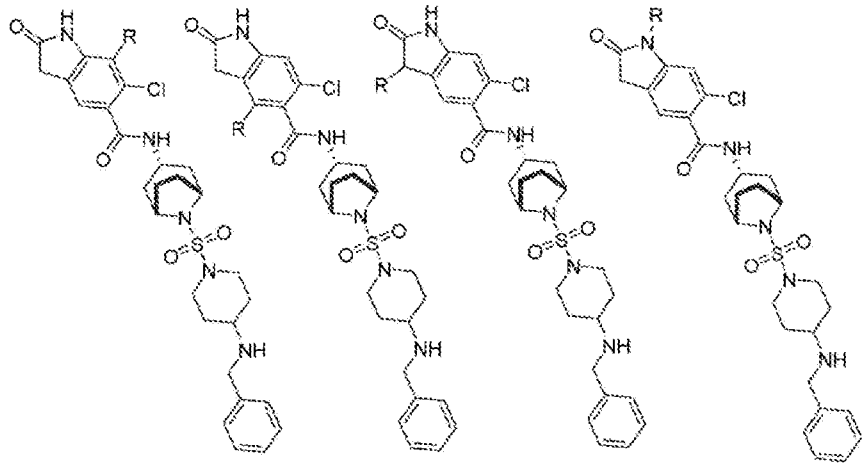


FIG. 4S

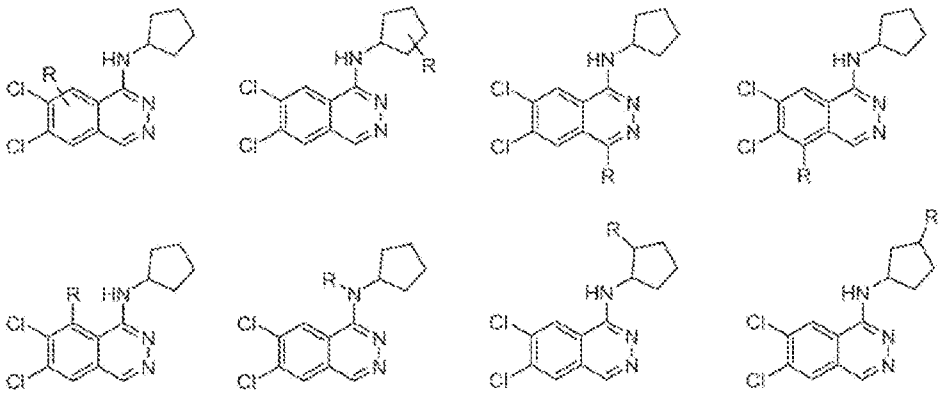


FIG. 4T

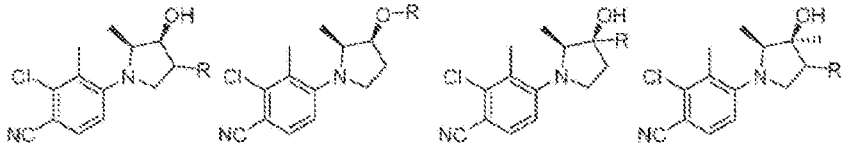


FIG. 4U

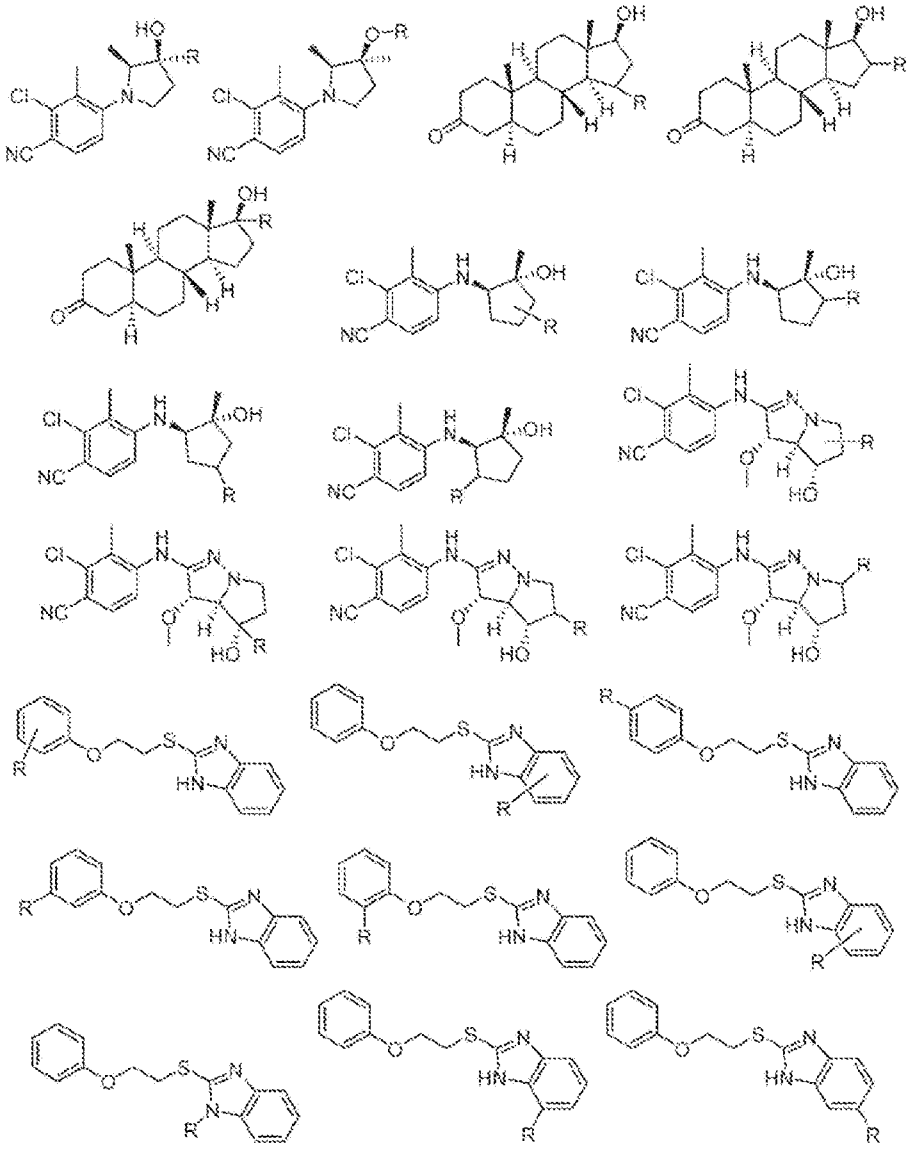


FIG. 4V

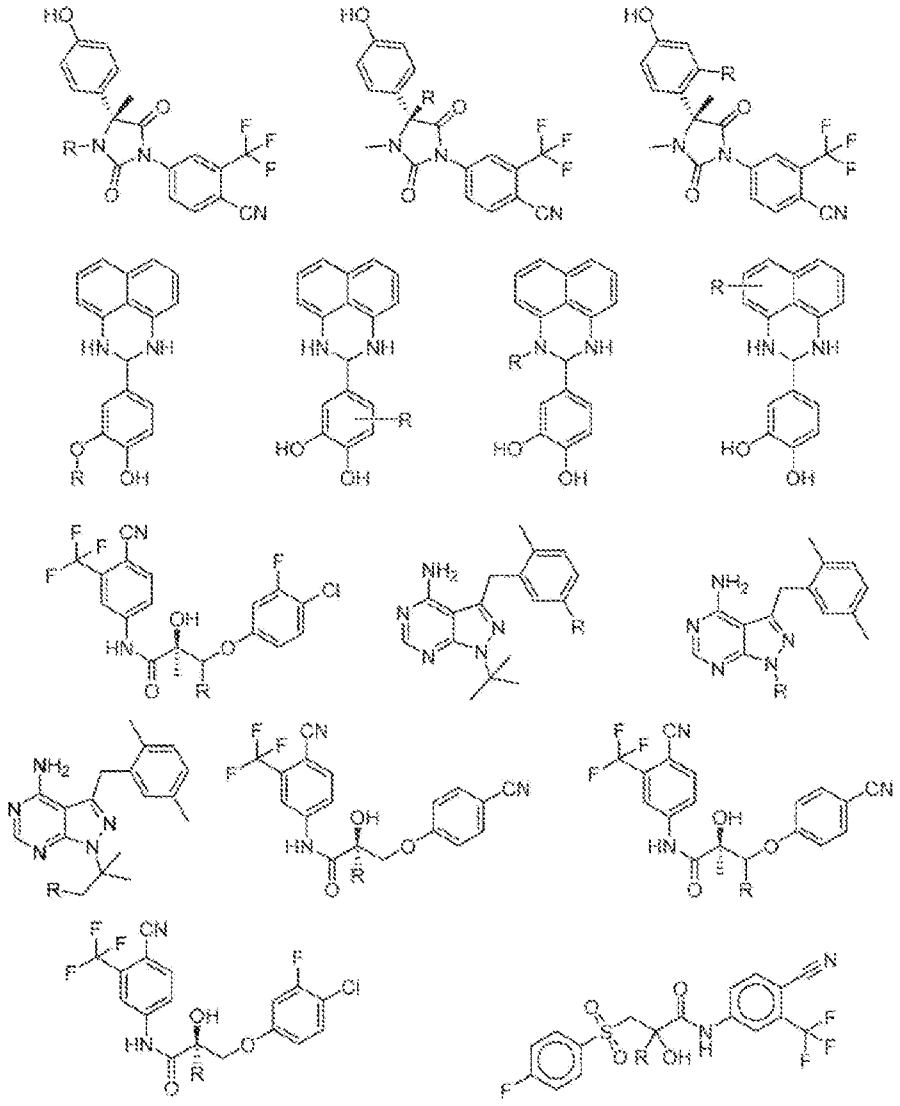


FIG. 4W

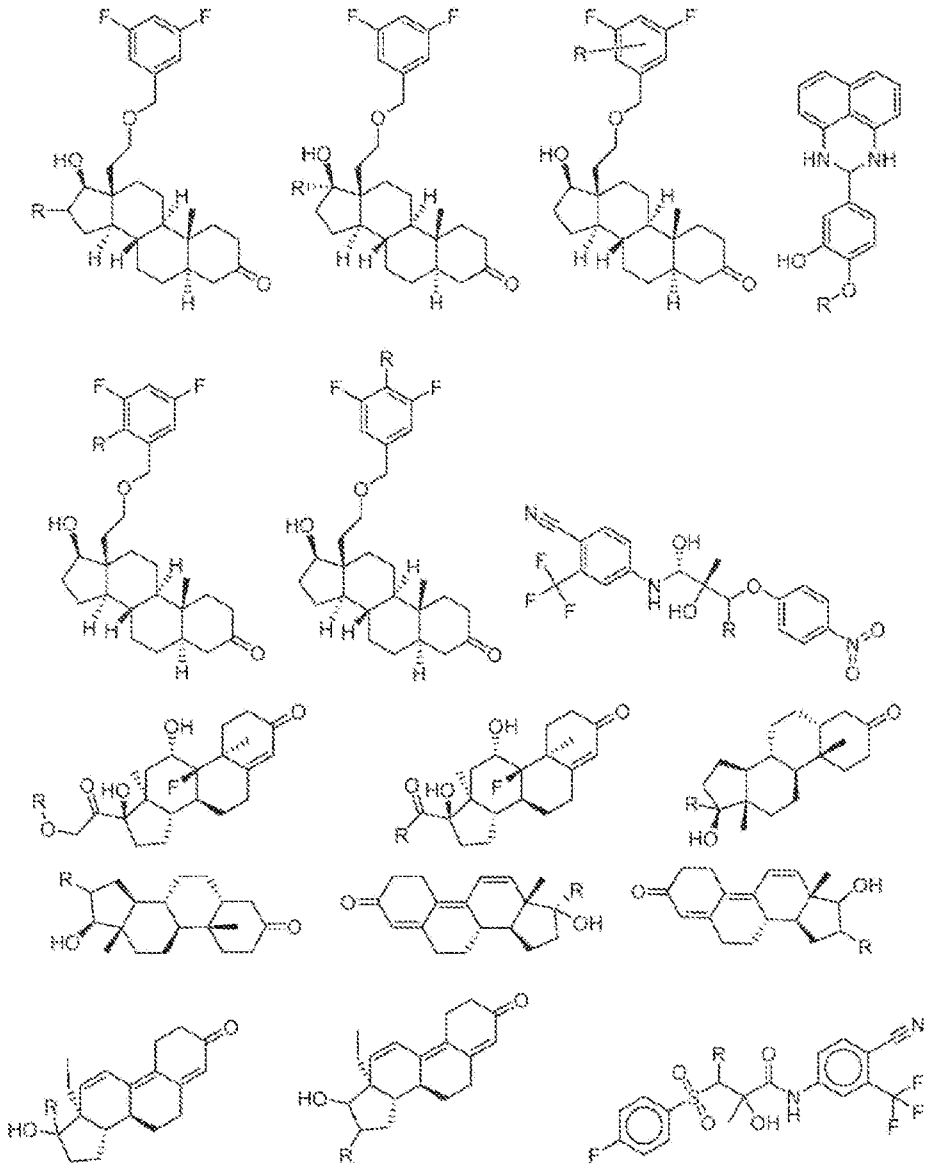


FIG. 4X

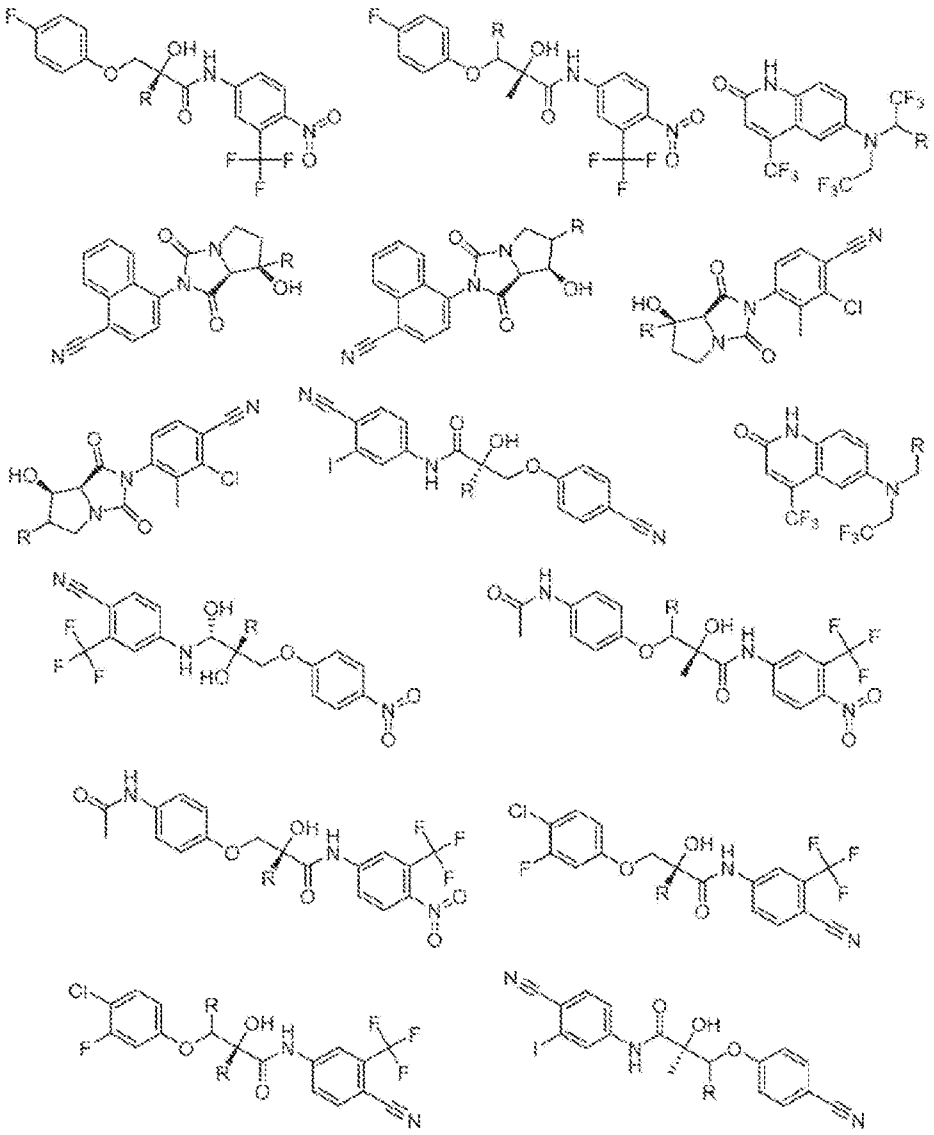


FIG. 4Y

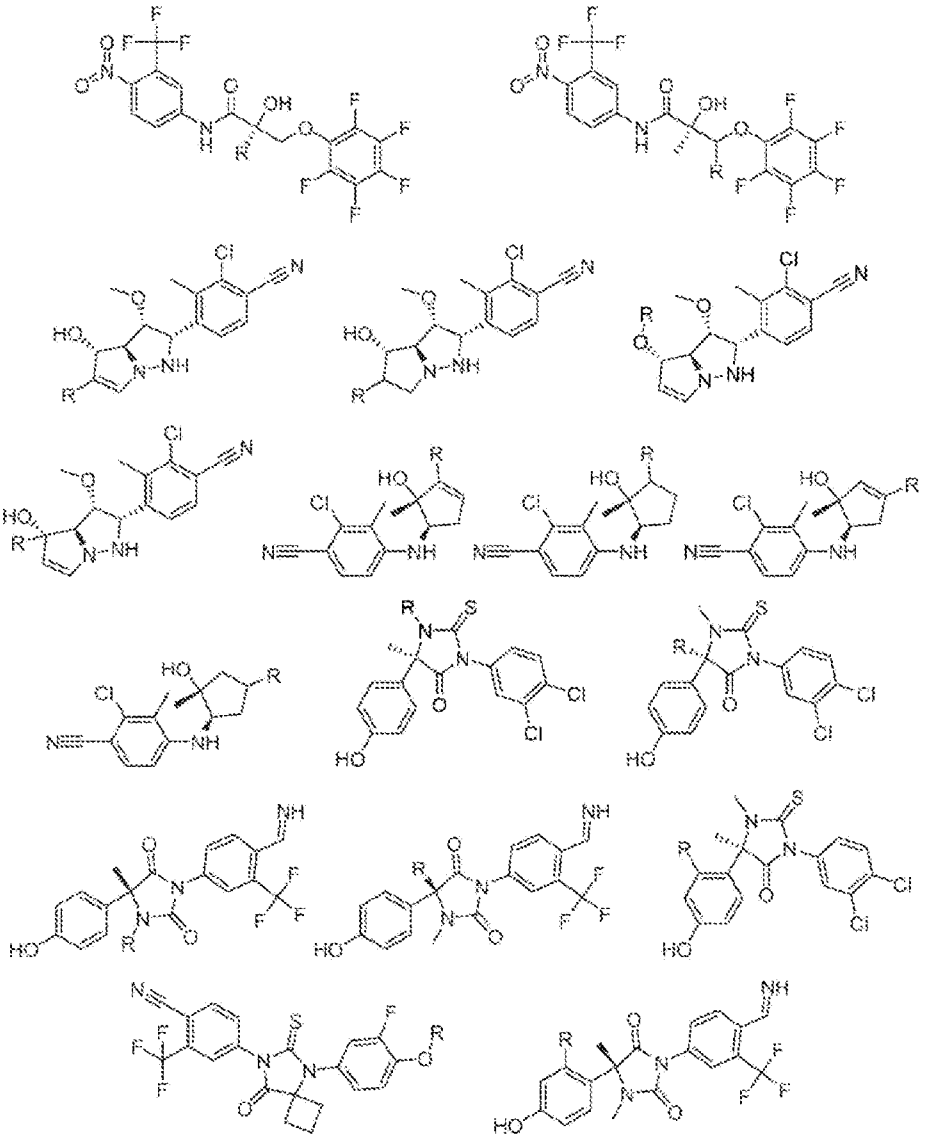


FIG. 4Z

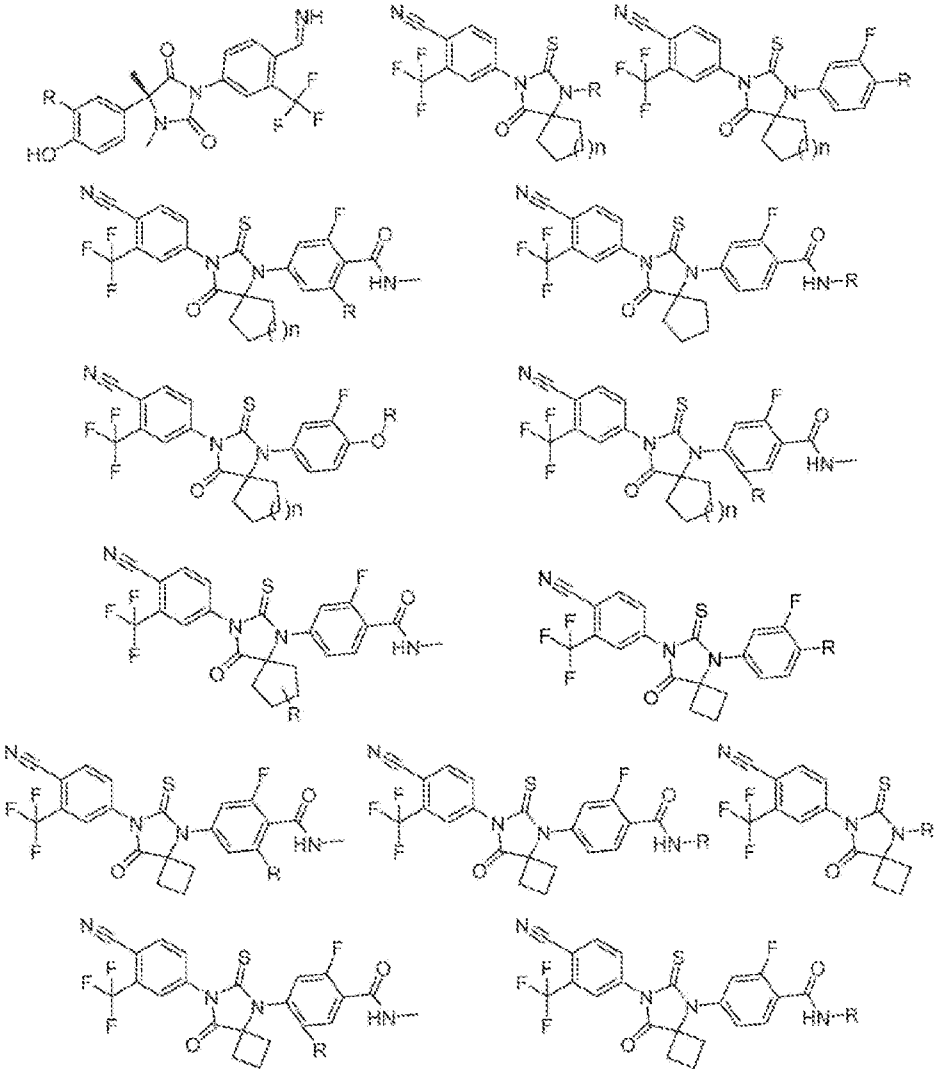


FIG. 4AA

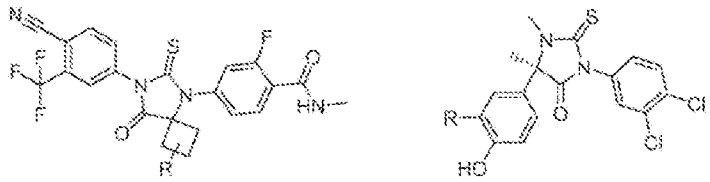


FIG. 4BB

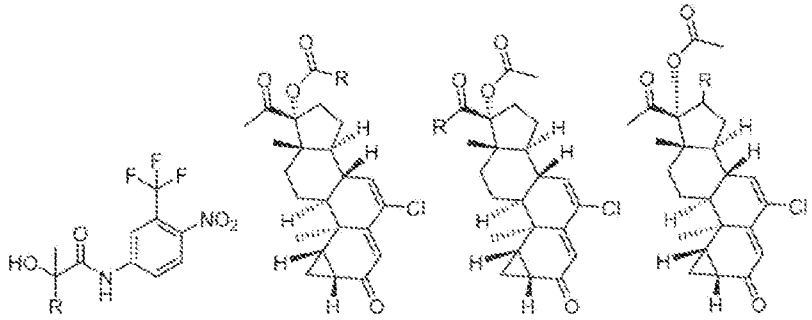


FIG. 4CC



FIG. 4DD

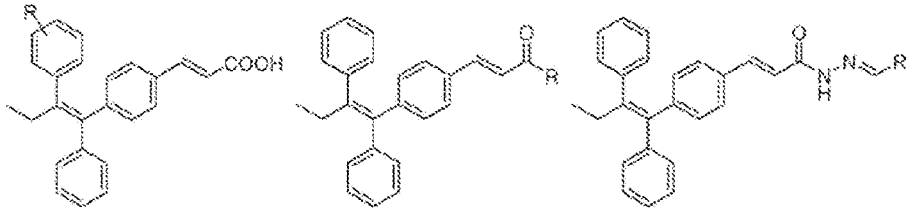


FIG. 4EE

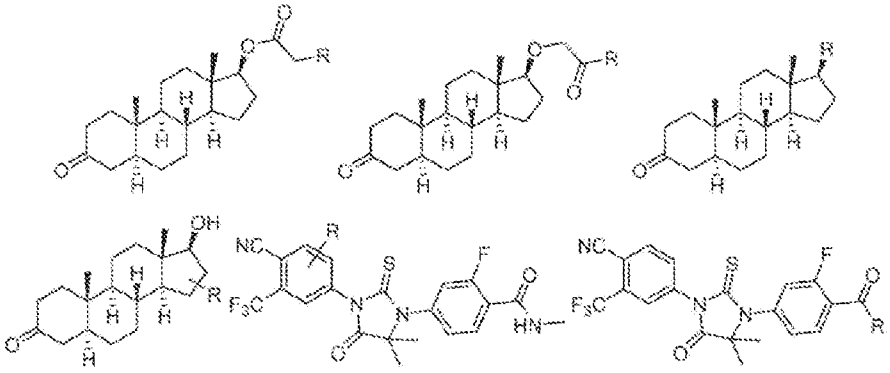


FIG. 5A

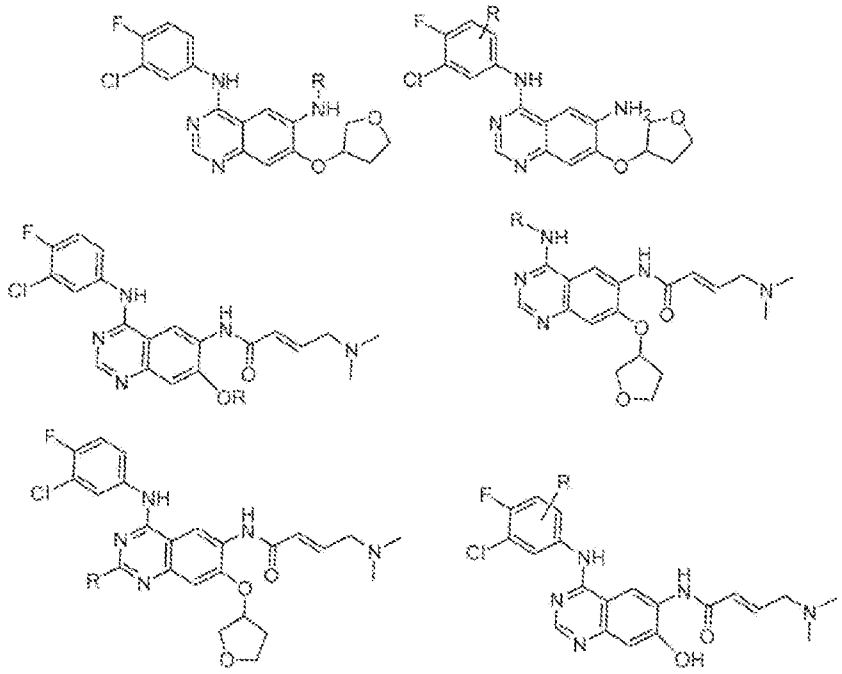


FIG. 5B

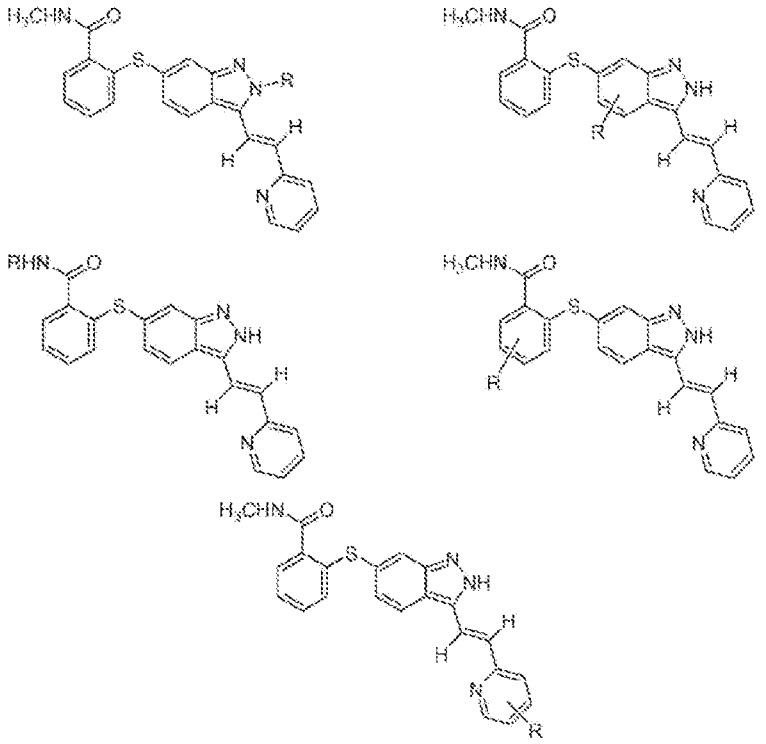


FIG. 5C

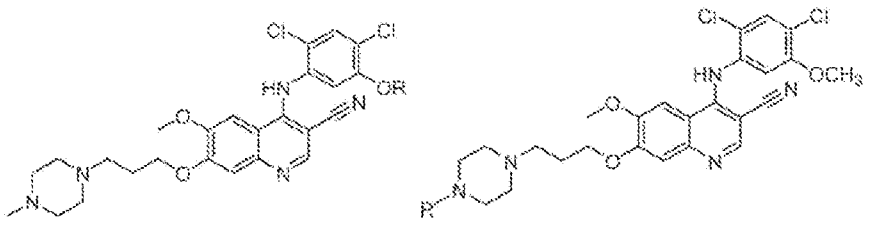


FIG. 5D

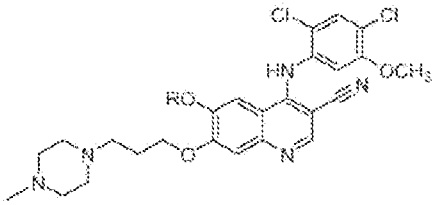


FIG. 5E

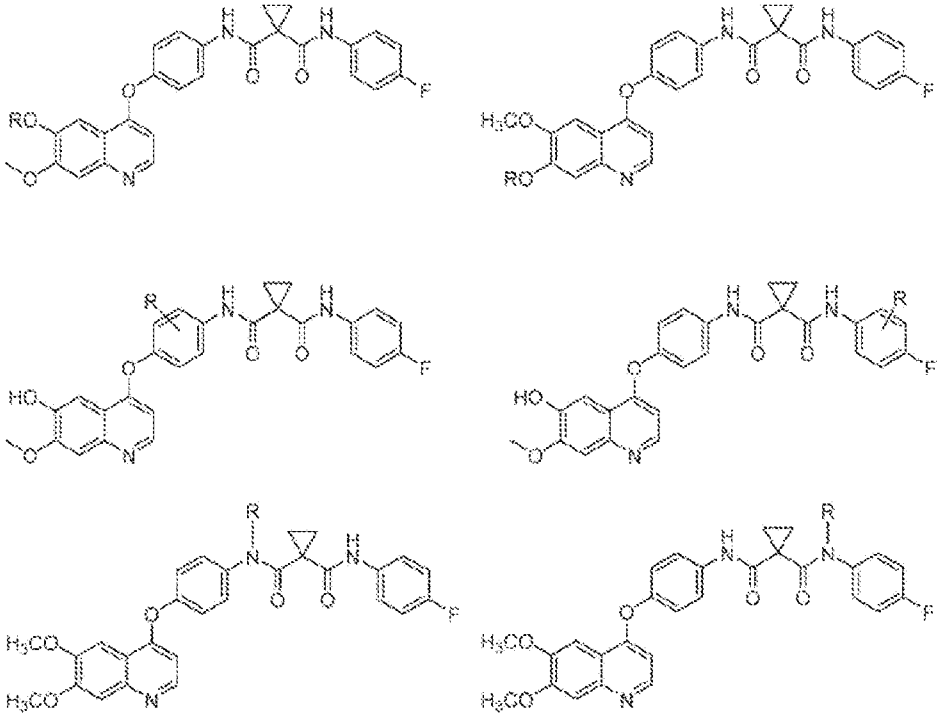


FIG. 5F

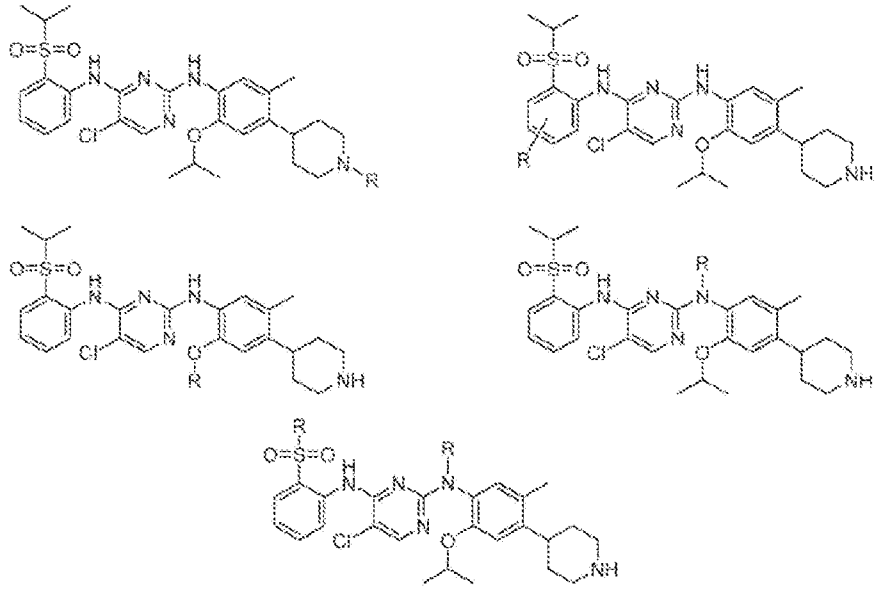


FIG. 5G

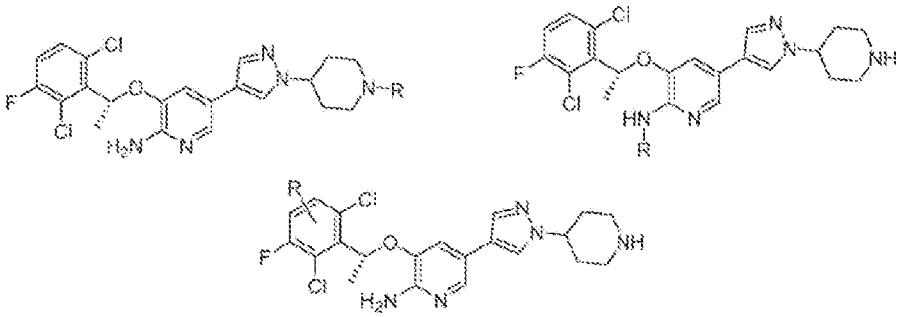


FIG. 5H

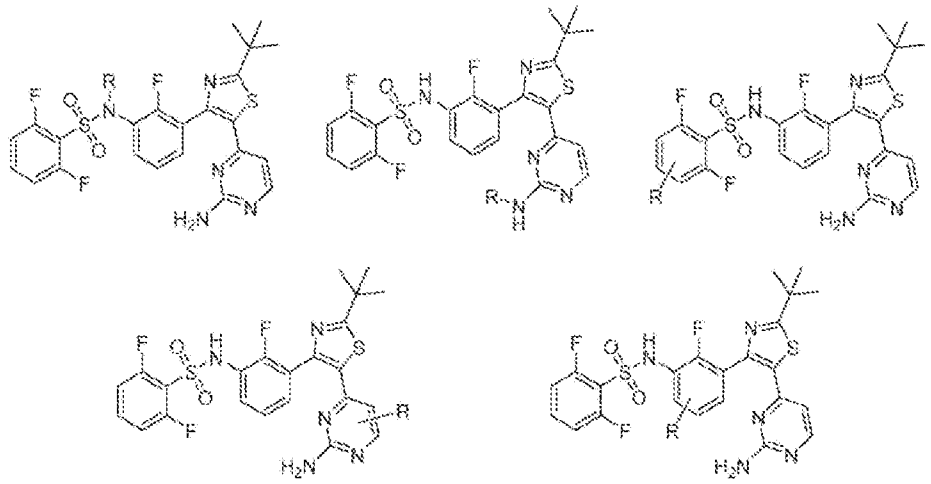


FIG. 5I

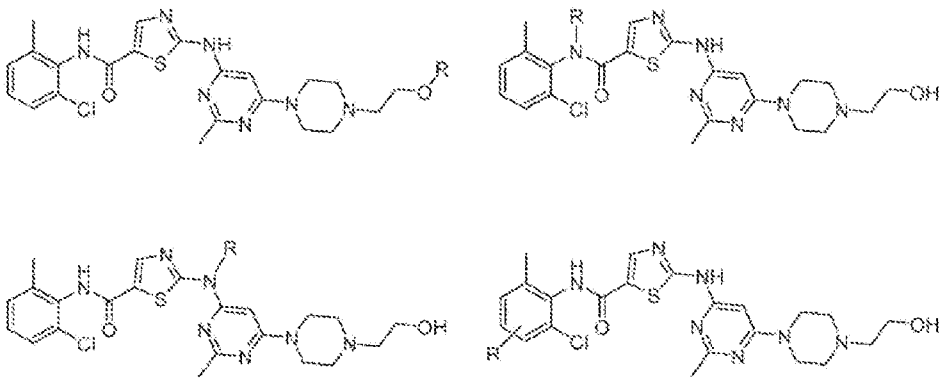


FIG. 5J

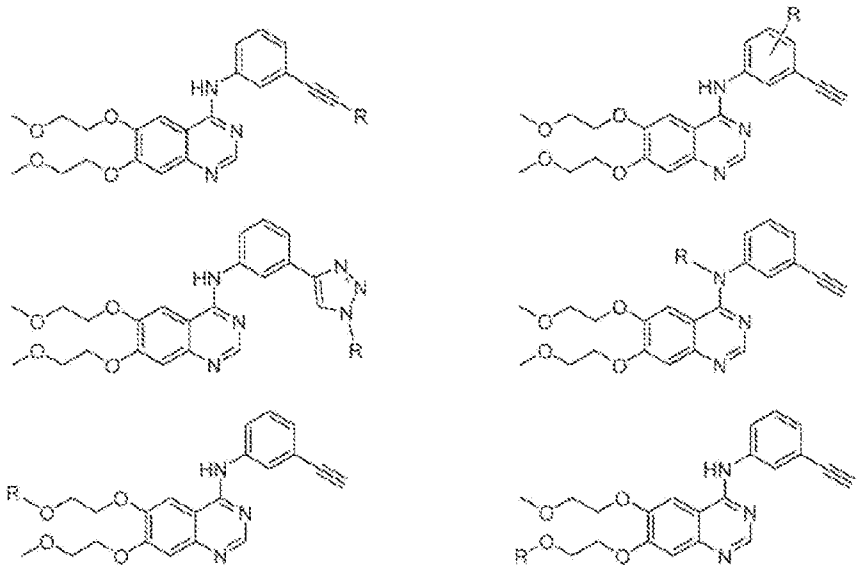


FIG. 5K

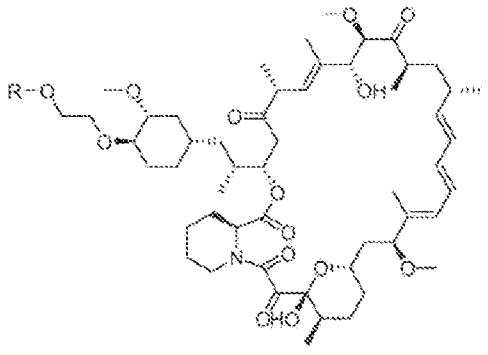


FIG. 5L

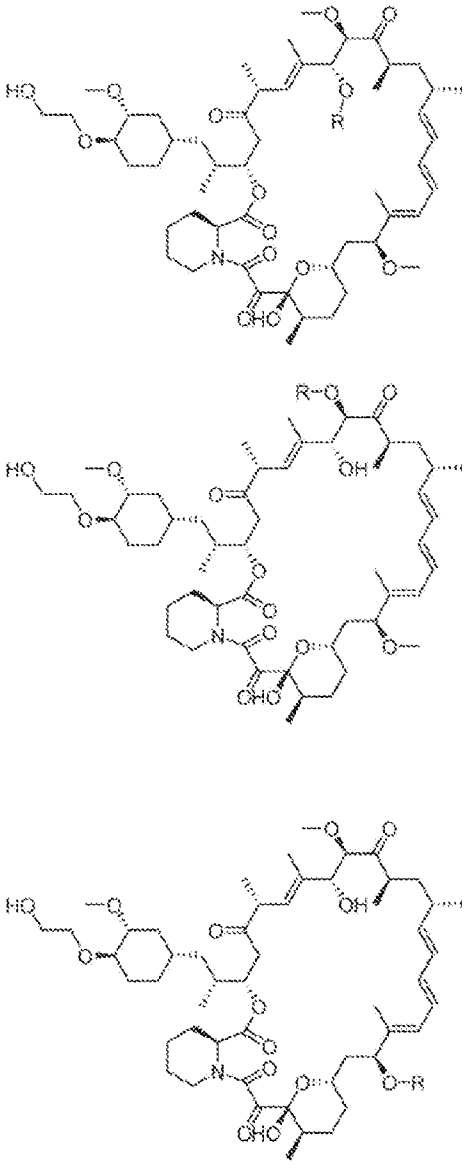


FIG. 5M

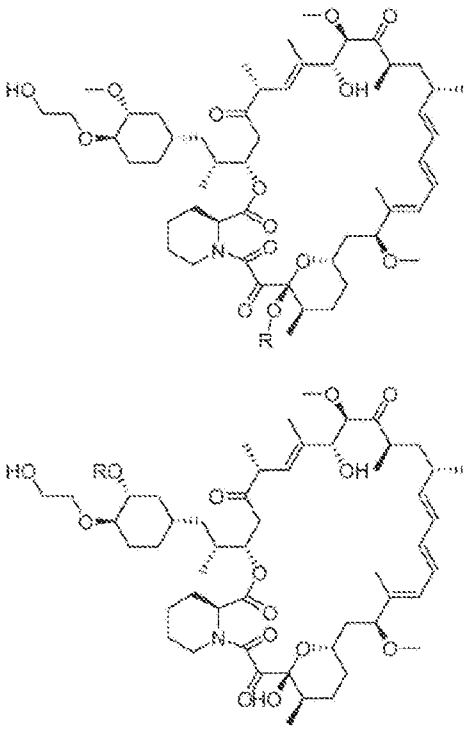


FIG. 5N

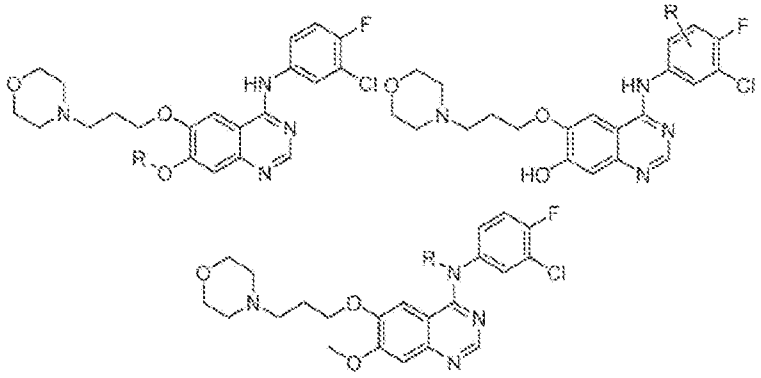


FIG. 5O

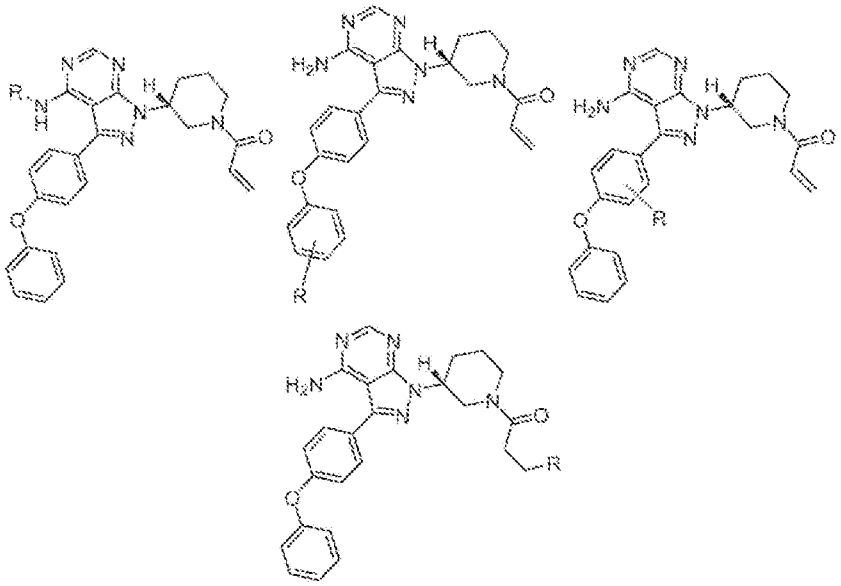


FIG. 5P

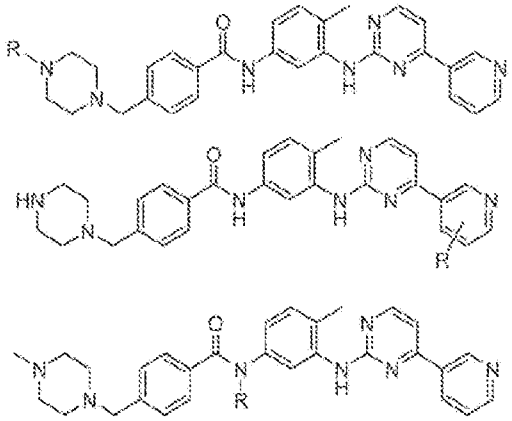


FIG. 5Q

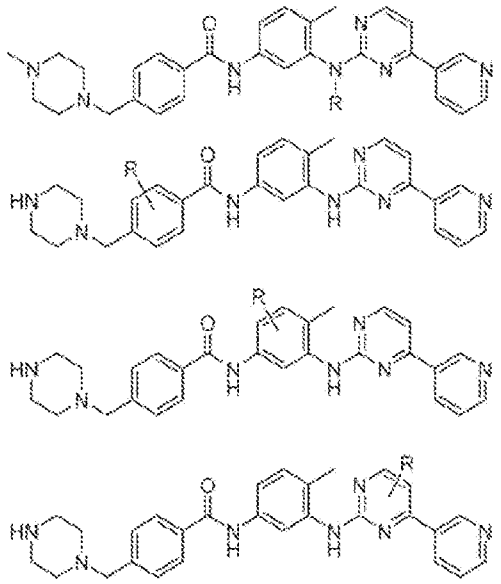


FIG. 5R

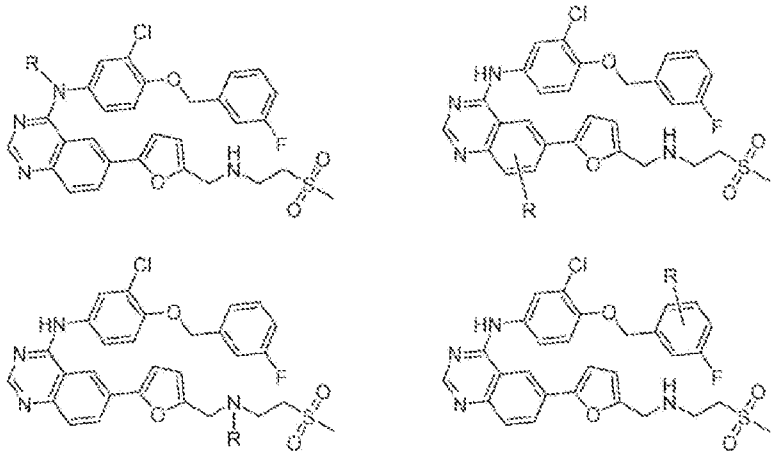


FIG. 5S

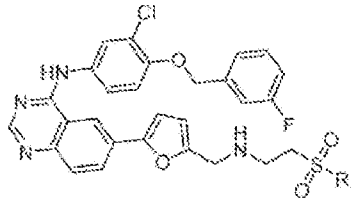


FIG. 5T

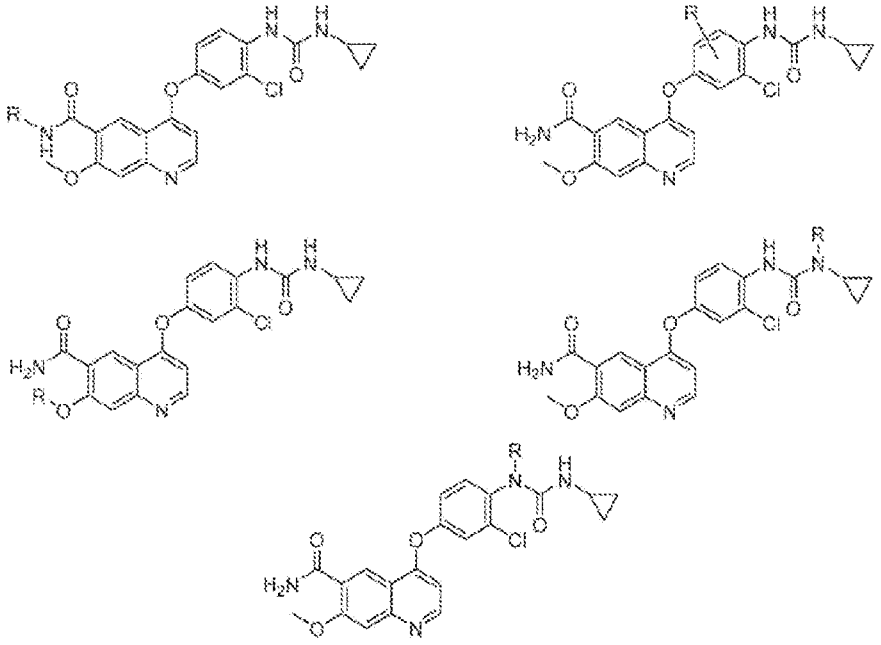


FIG. 5U

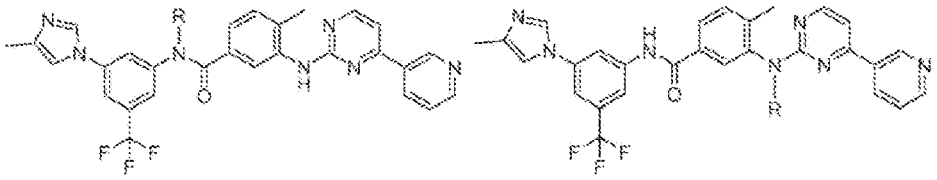


FIG. 5V

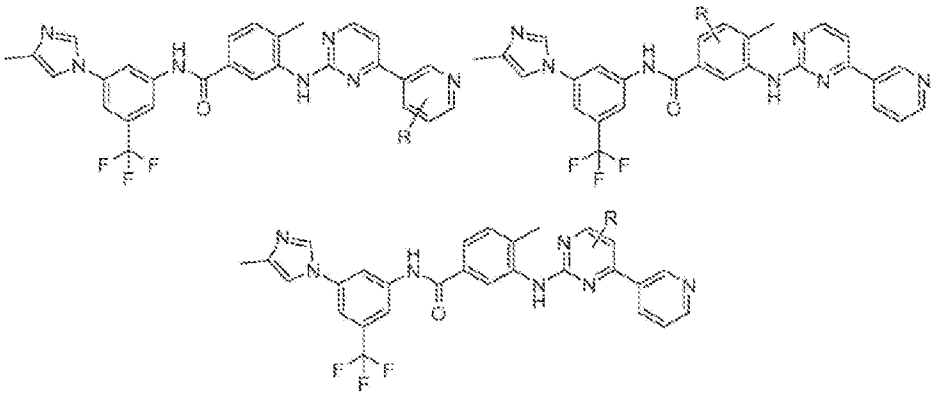


FIG. 5W

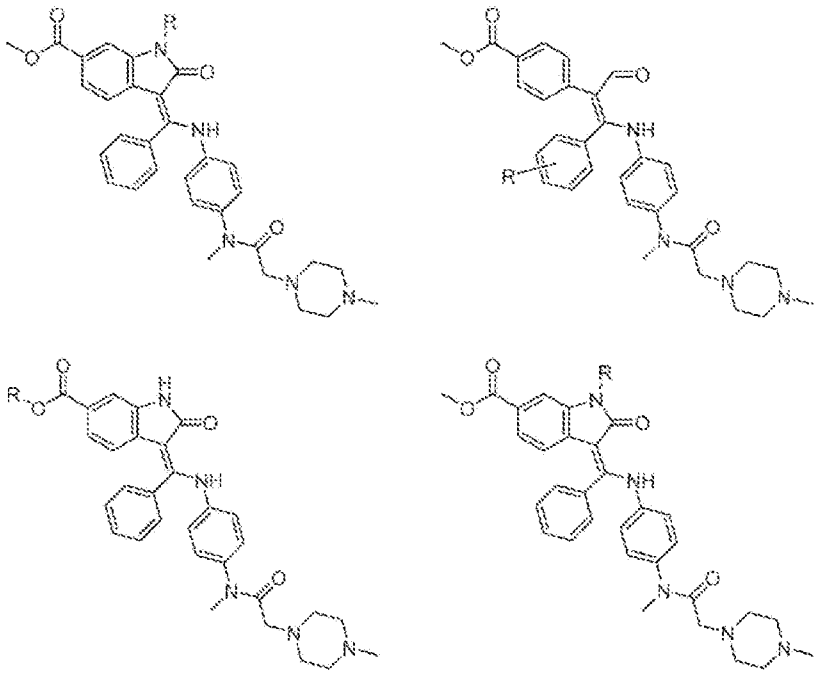


FIG. 5X

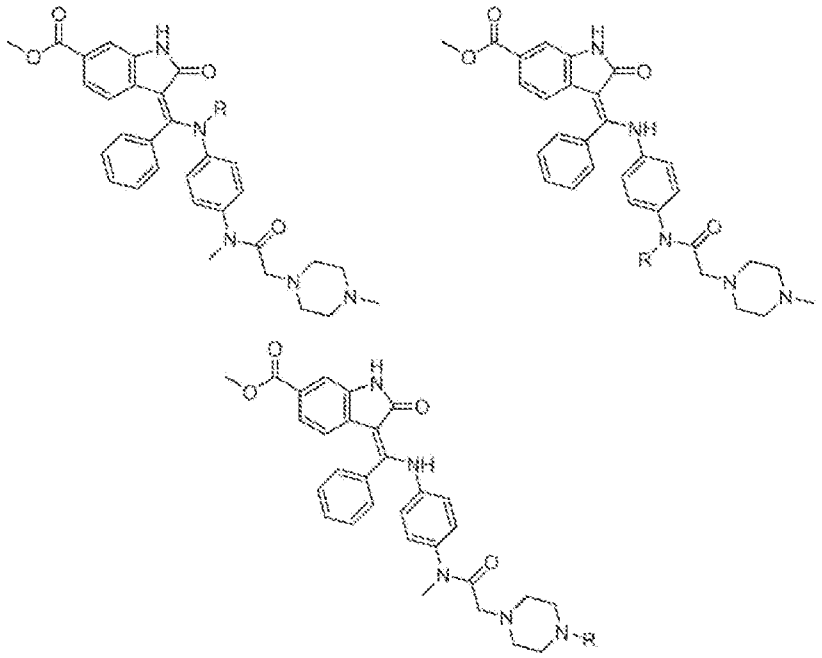


FIG. 5Y

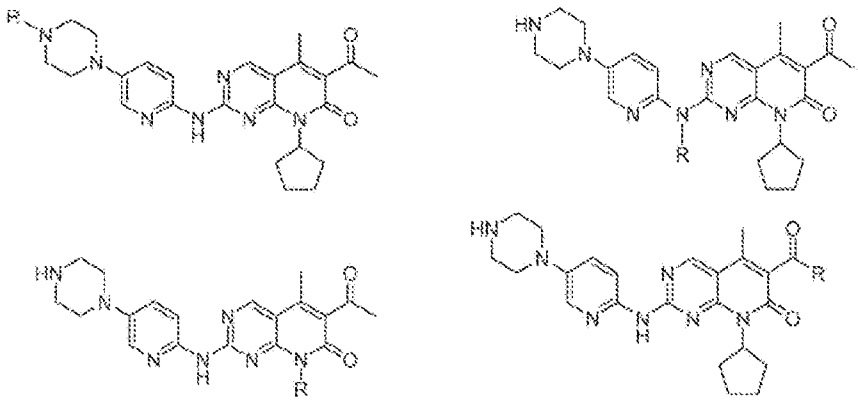


FIG. 5Z

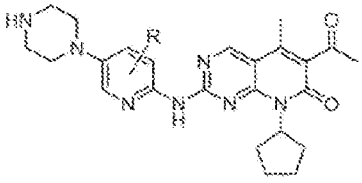


FIG. 5AA

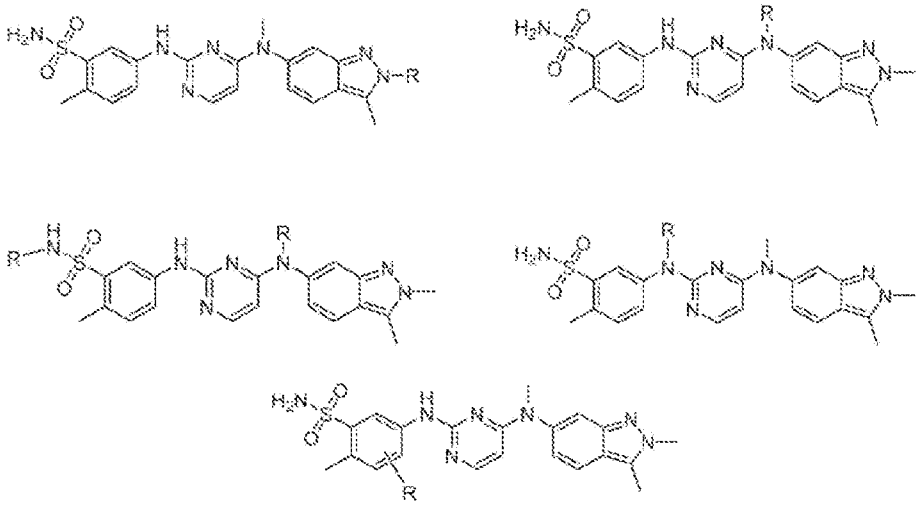


FIG. 5BB

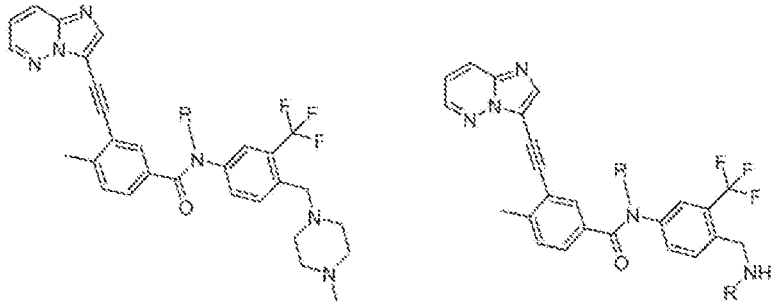


FIG. 5CC

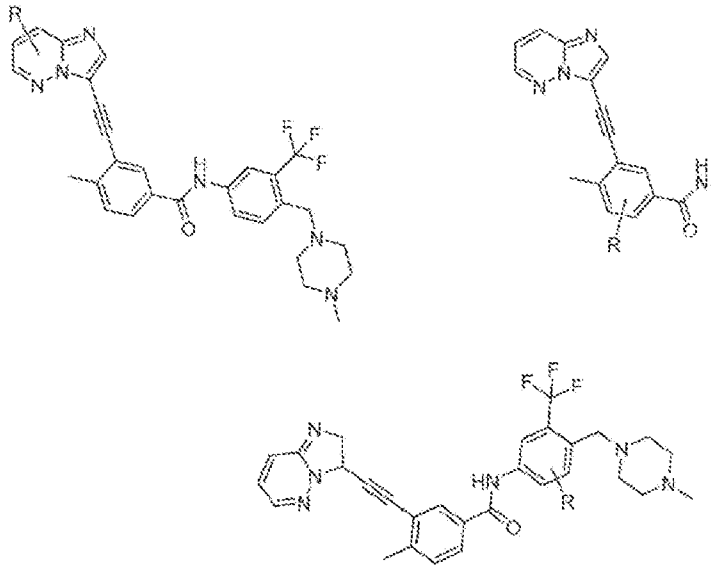


FIG. 5DD

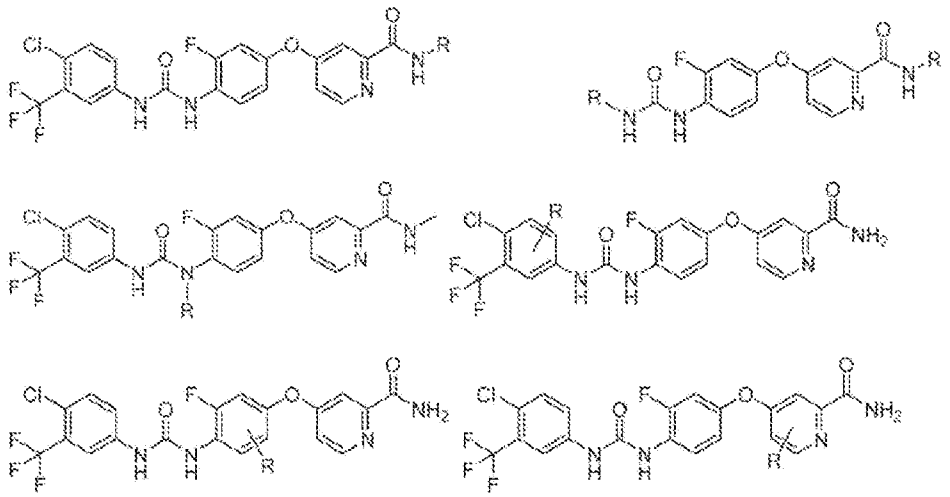


FIG. 5EE

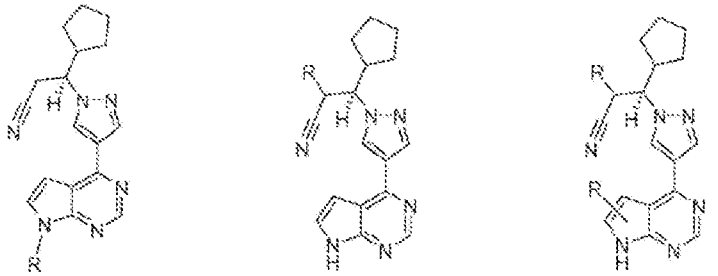


FIG. 5FF

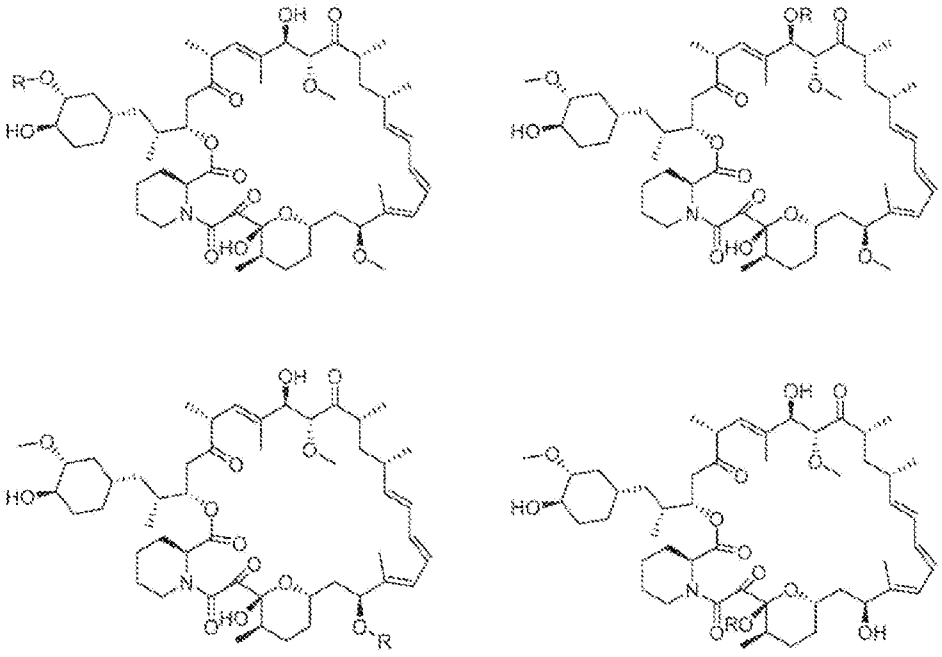


FIG. 5GG

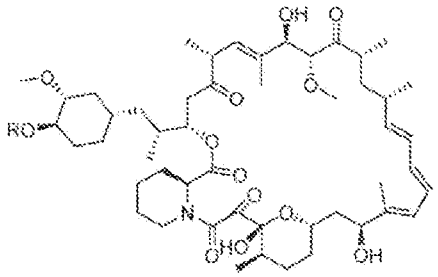


FIG. 5HH

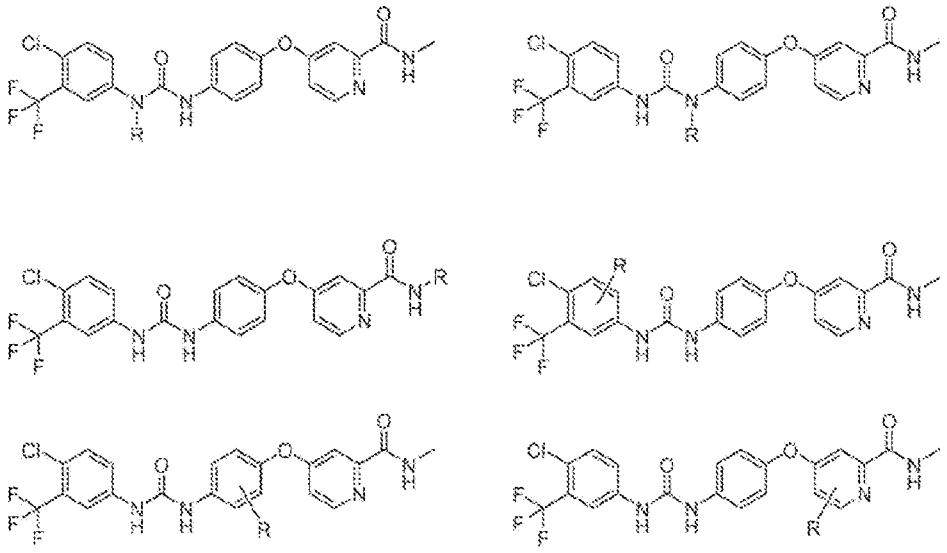


FIG. 5II

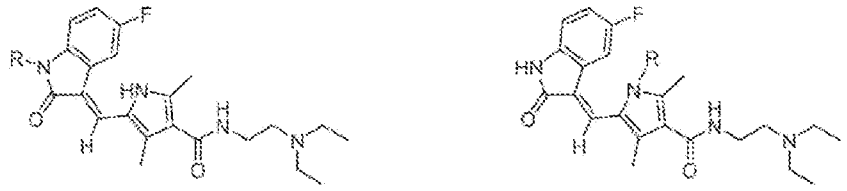


FIG. 5JJ

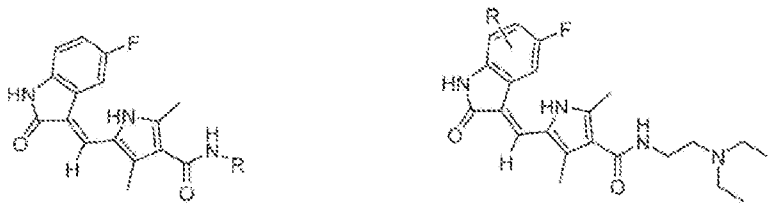


FIG. 5KK

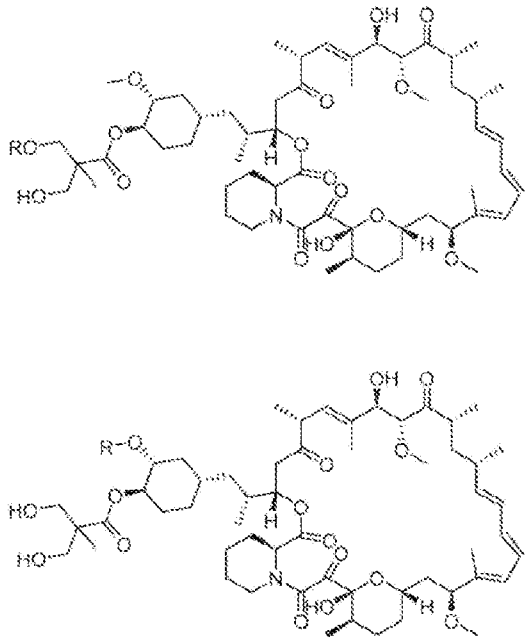


FIG. 5LL

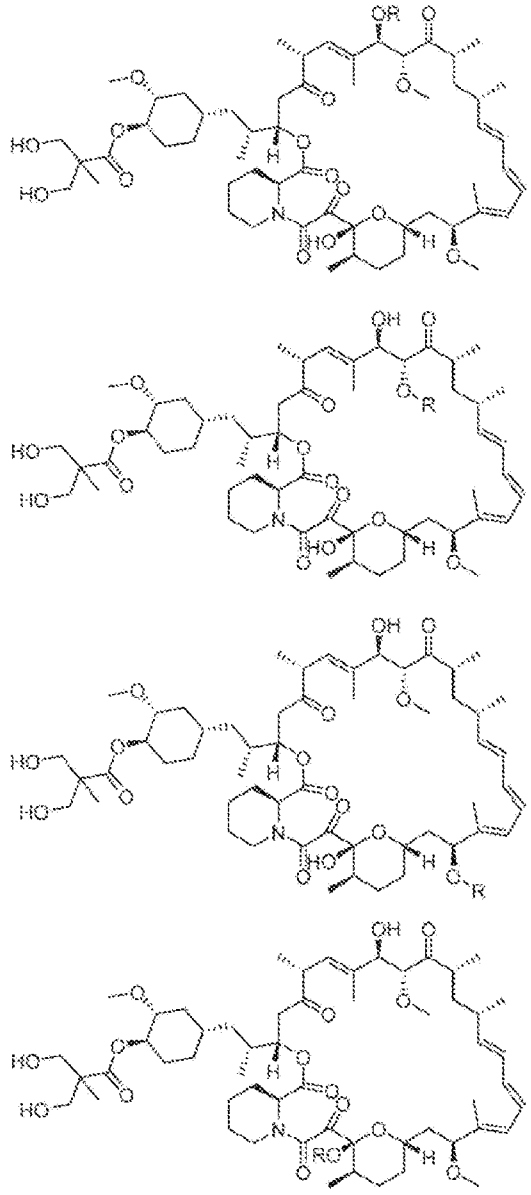


FIG. 5MM

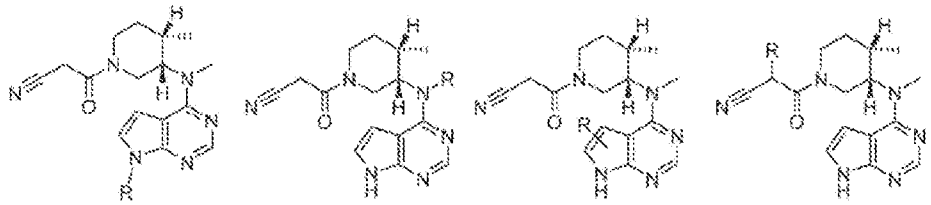


FIG. 5NN

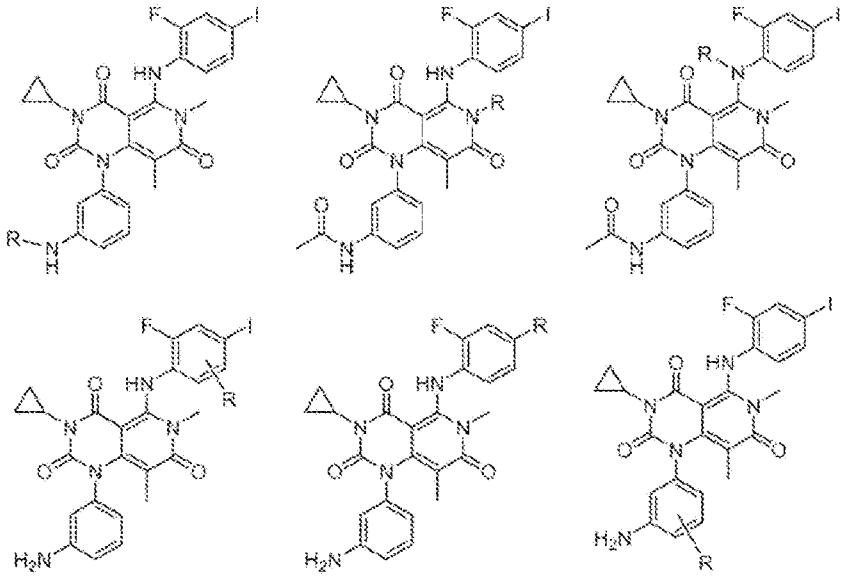


FIG. 5OO



FIG. 5PP

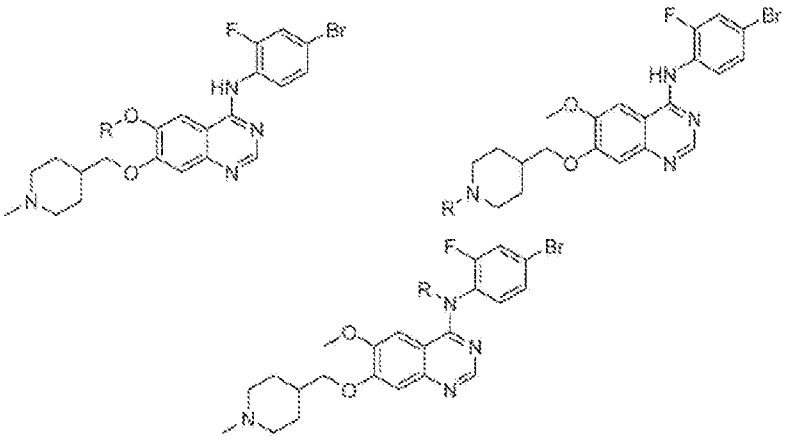


FIG. 5QQ

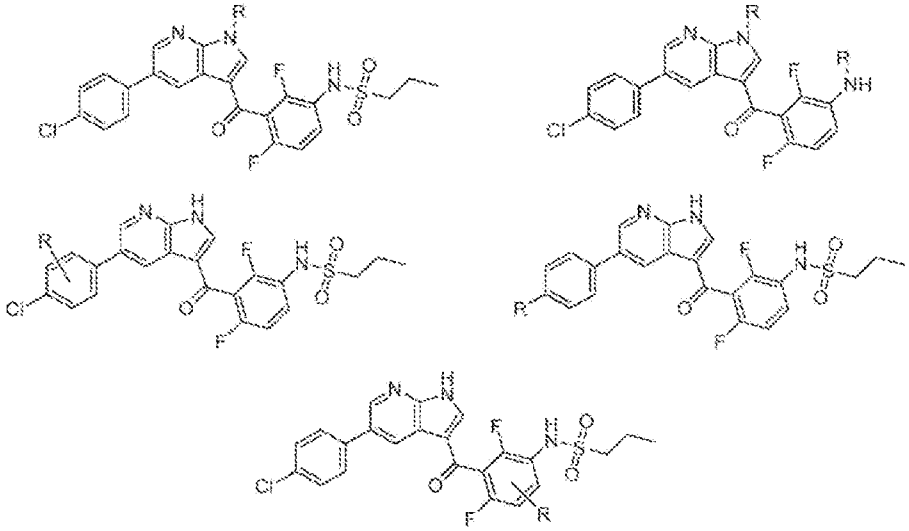


FIG. 5RR

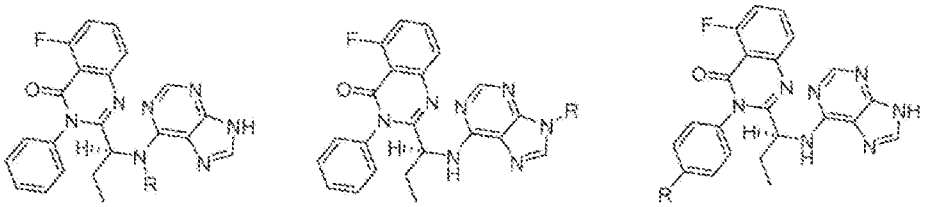


FIG. 5SS

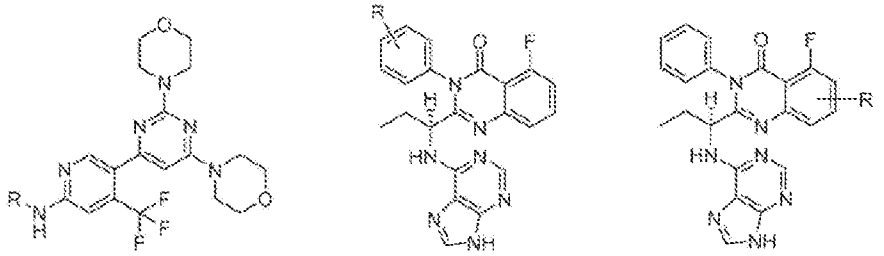


FIG. 5TT

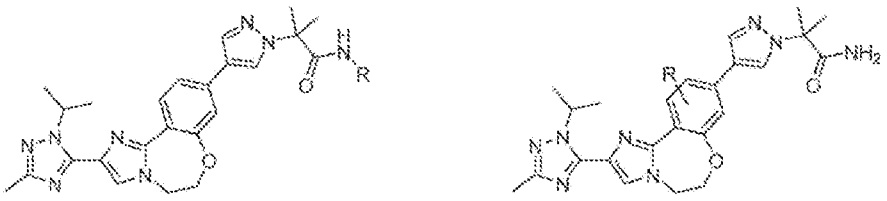


FIG. 5UU

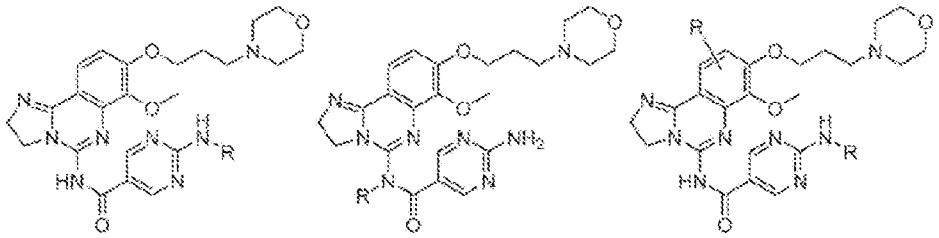


FIG. 5VV

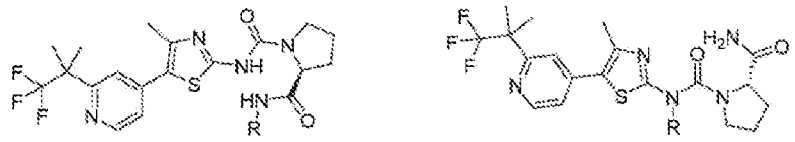


FIG. 5WW

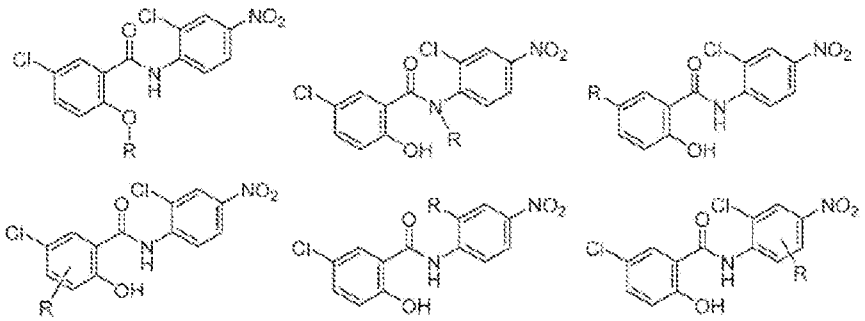


FIG. 6A

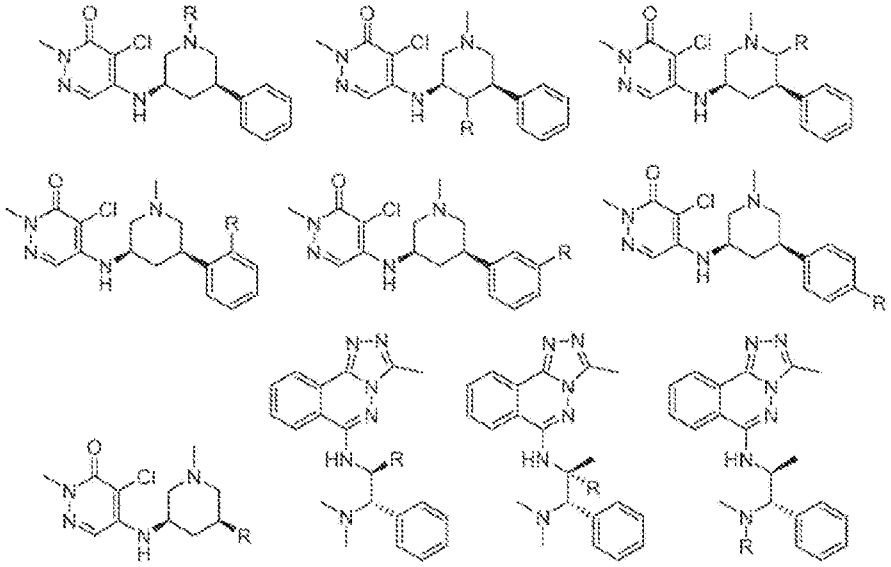


FIG. 6B

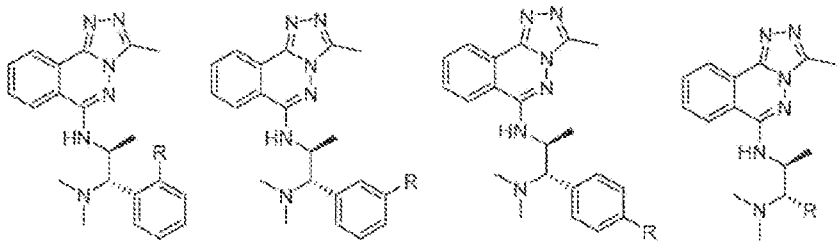


FIG. 6C

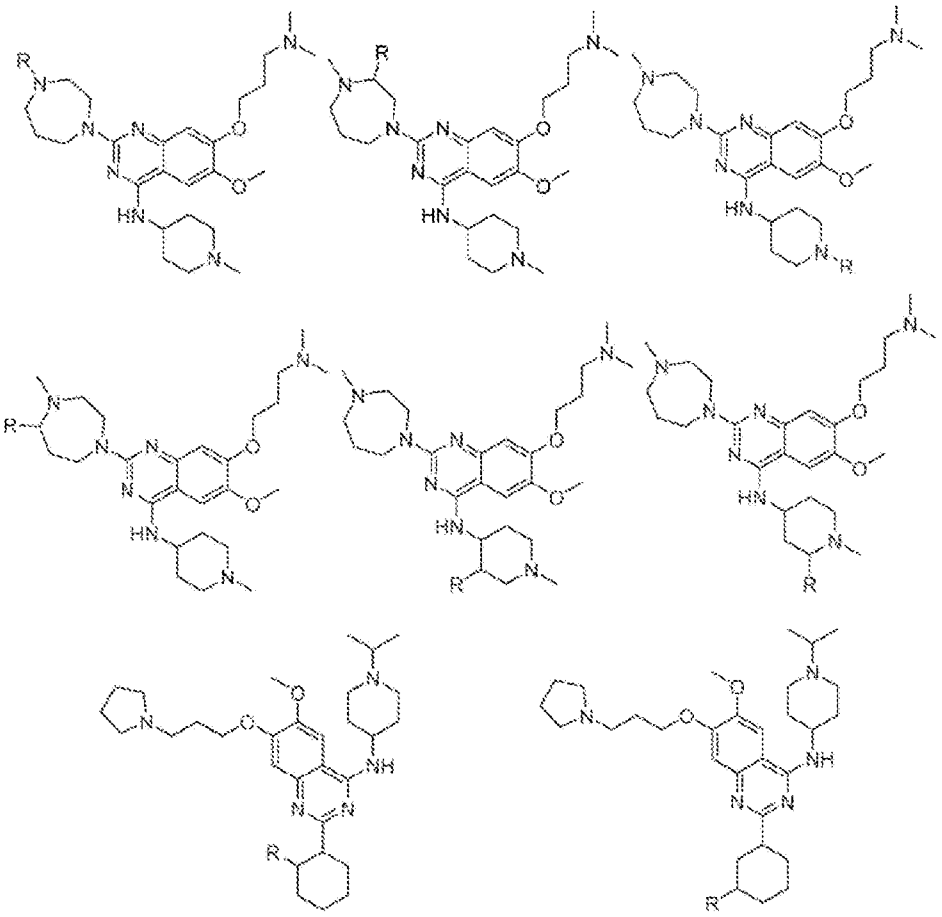


FIG. 6D

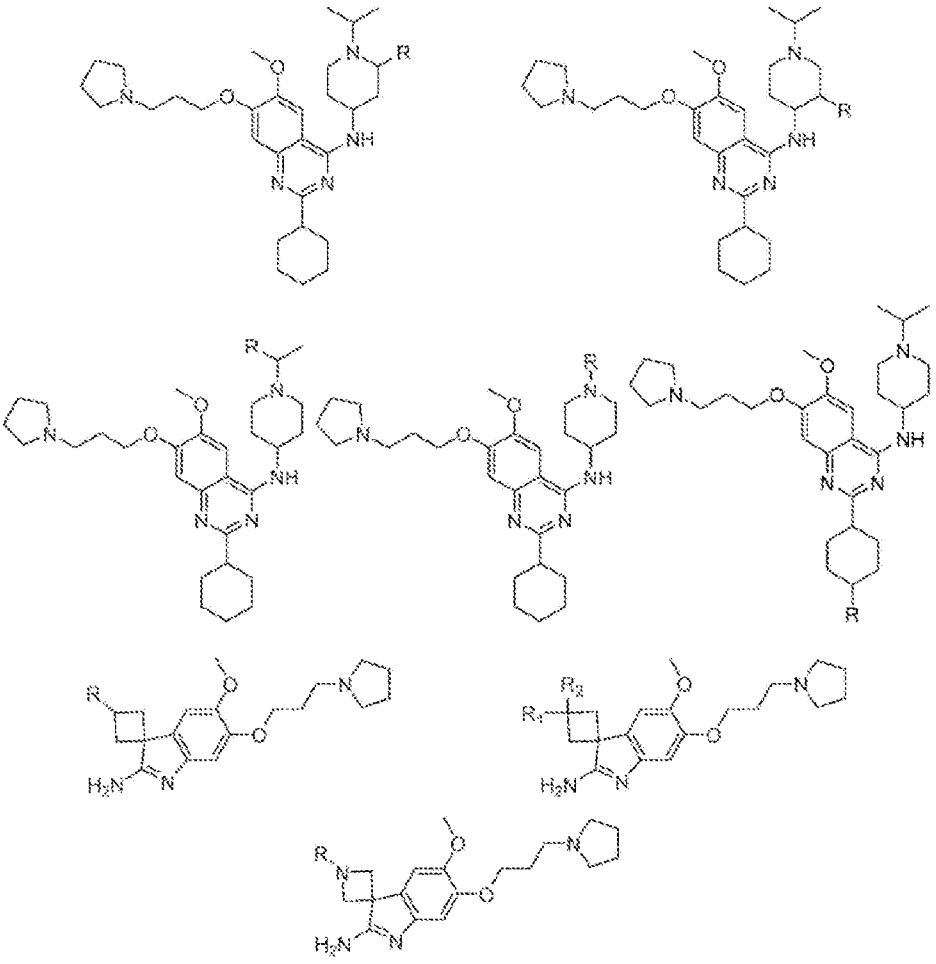


FIG. 6E

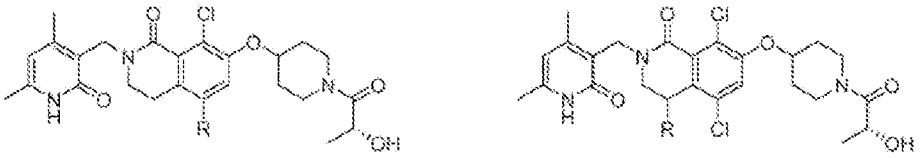


FIG. 6F

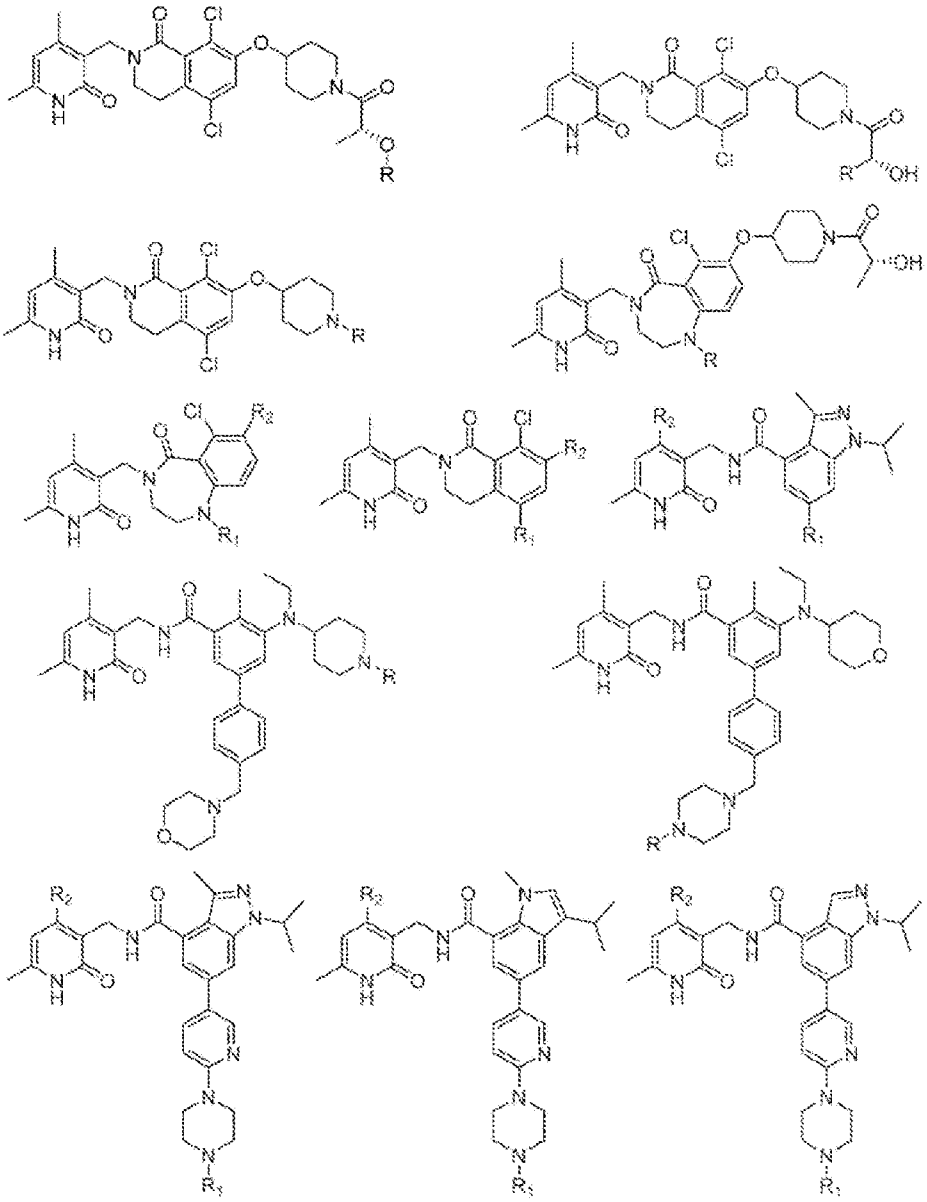


FIG. 6G

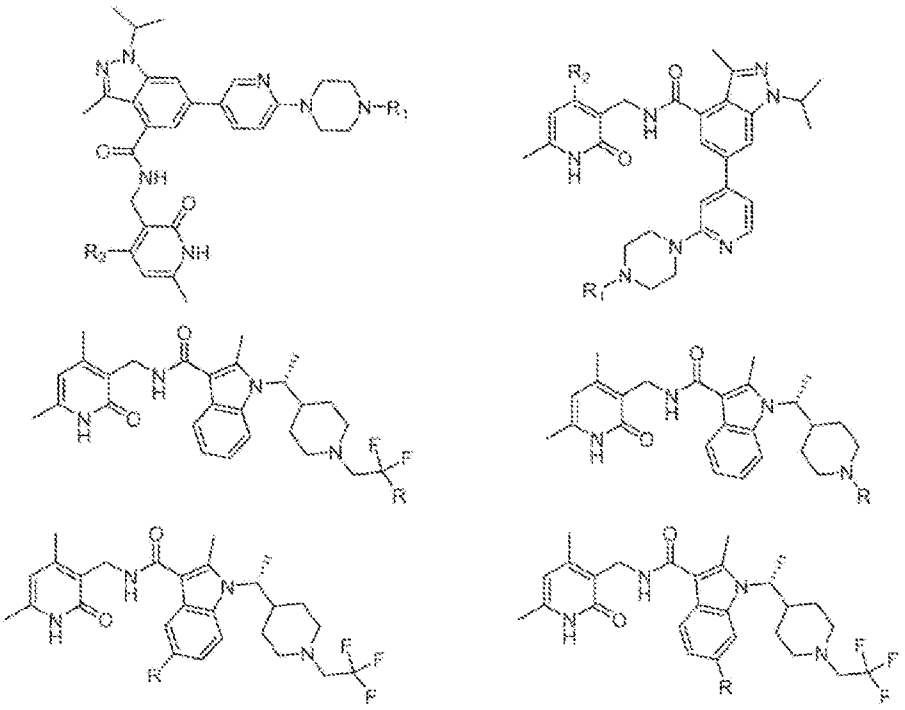


FIG. 6H

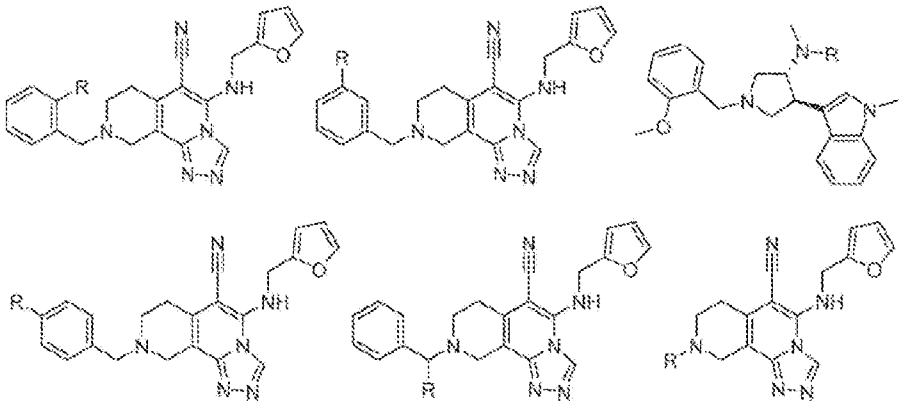


FIG. 6I

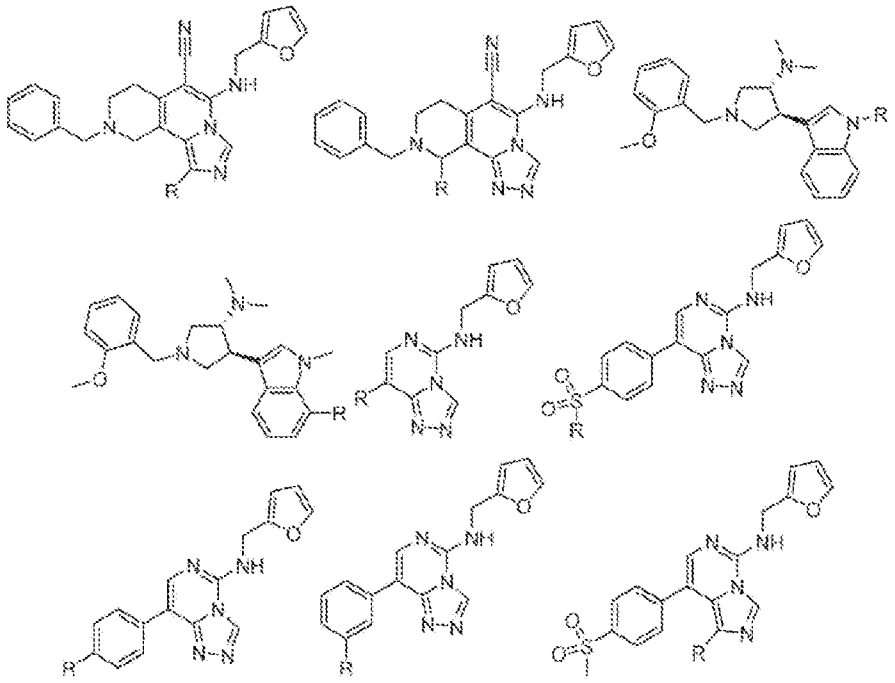


FIG. 6J

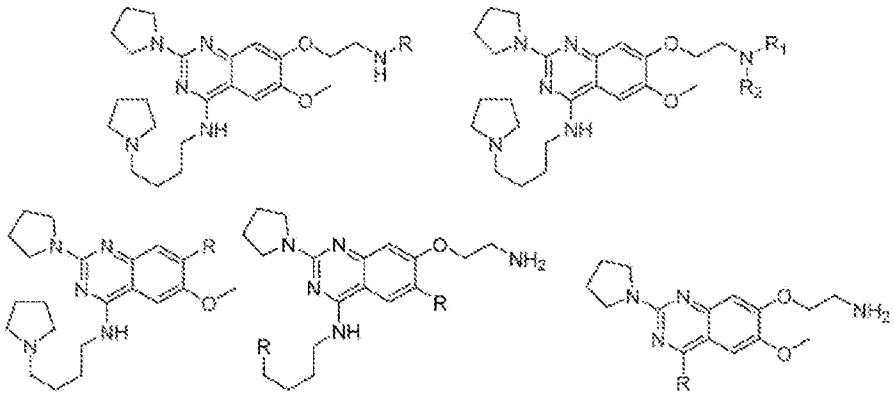


FIG. 6K

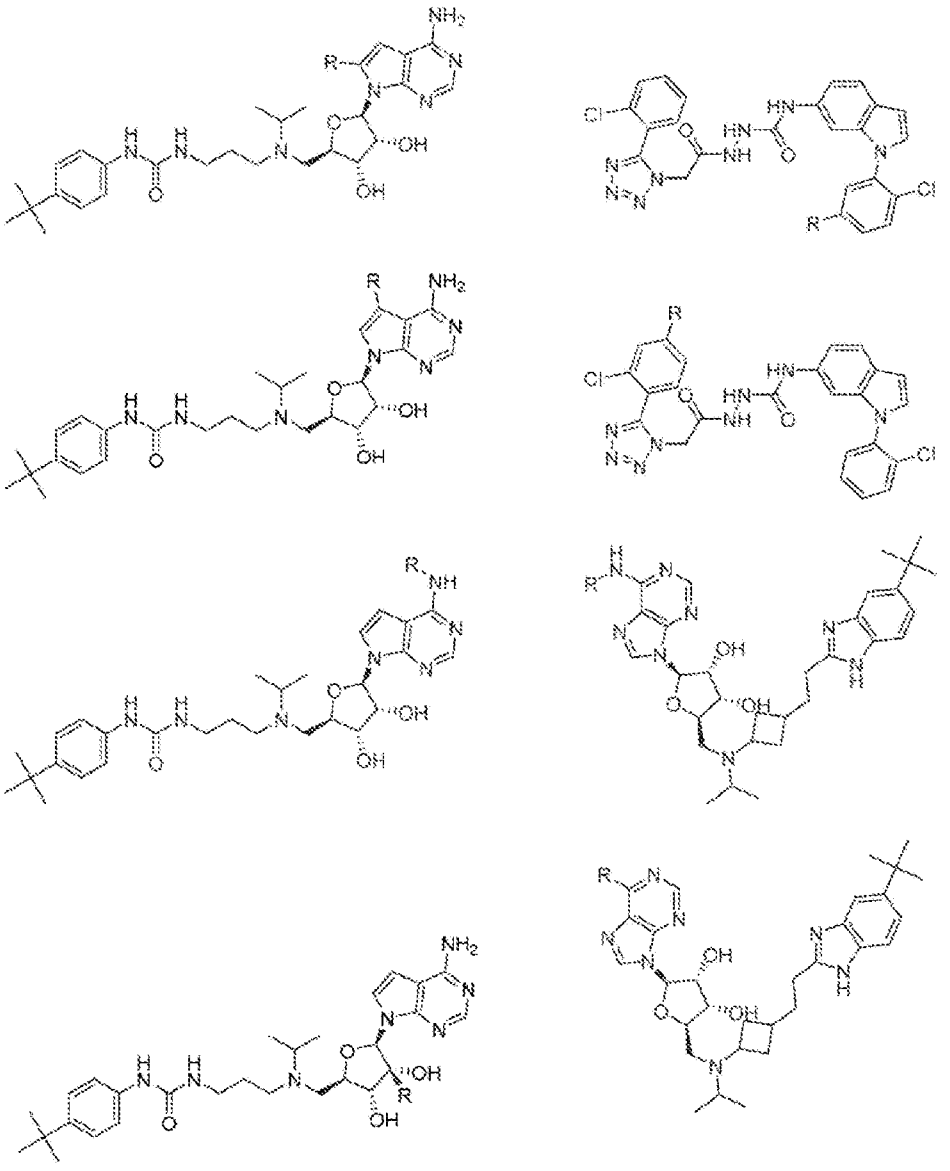


FIG. 6L

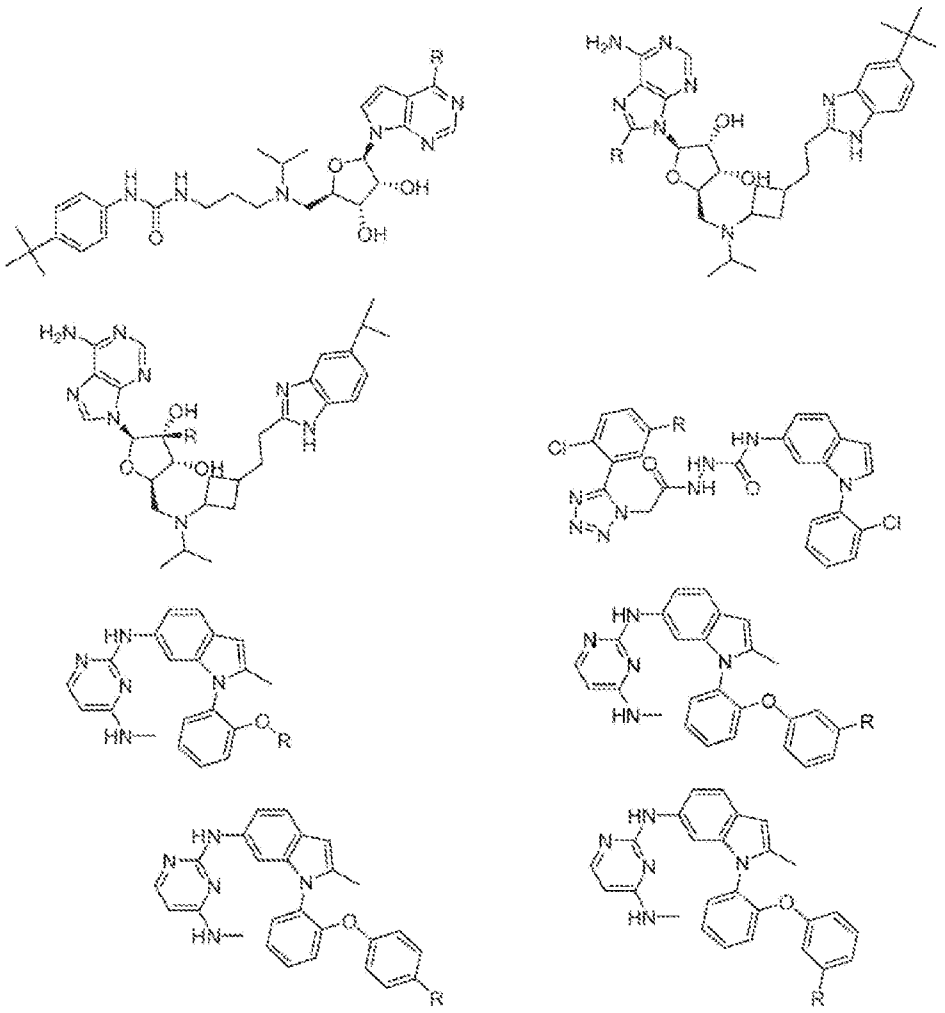


FIG. 6M

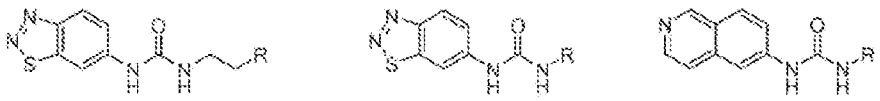


FIG. 6N



FIG. 6O

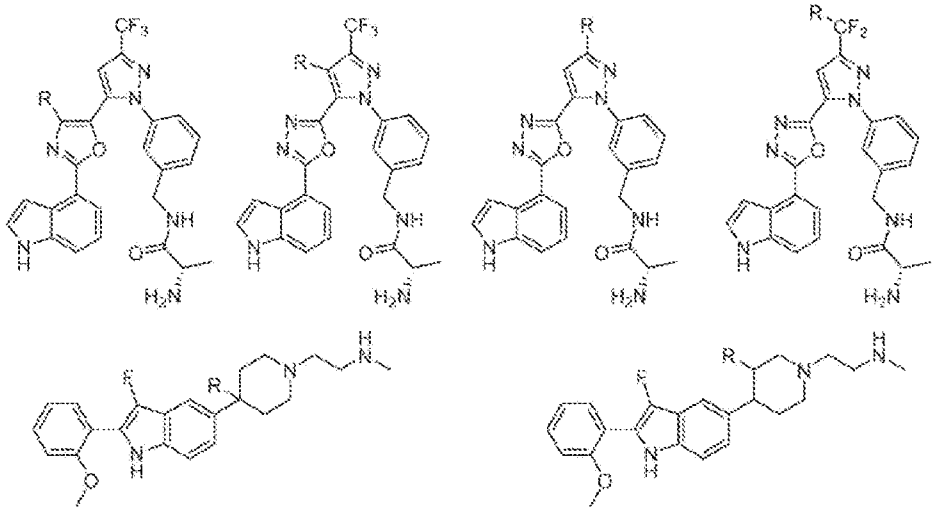


FIG. 6P

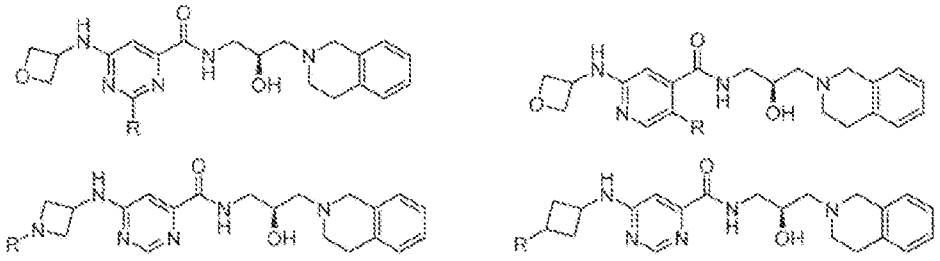


FIG 6Q

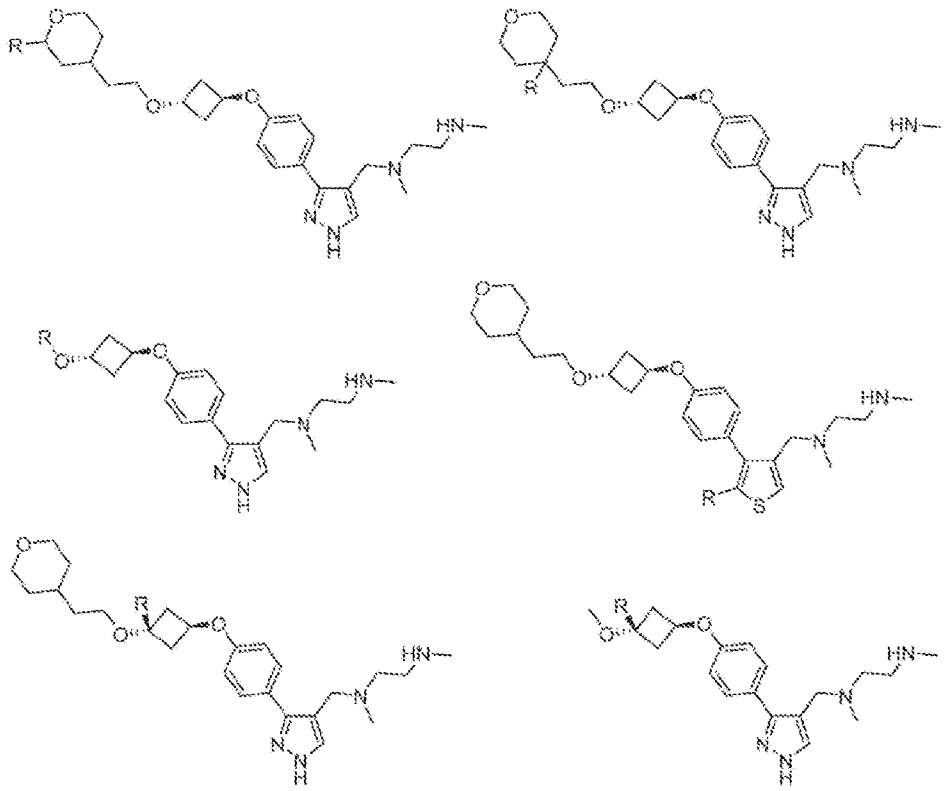


FIG. 6R

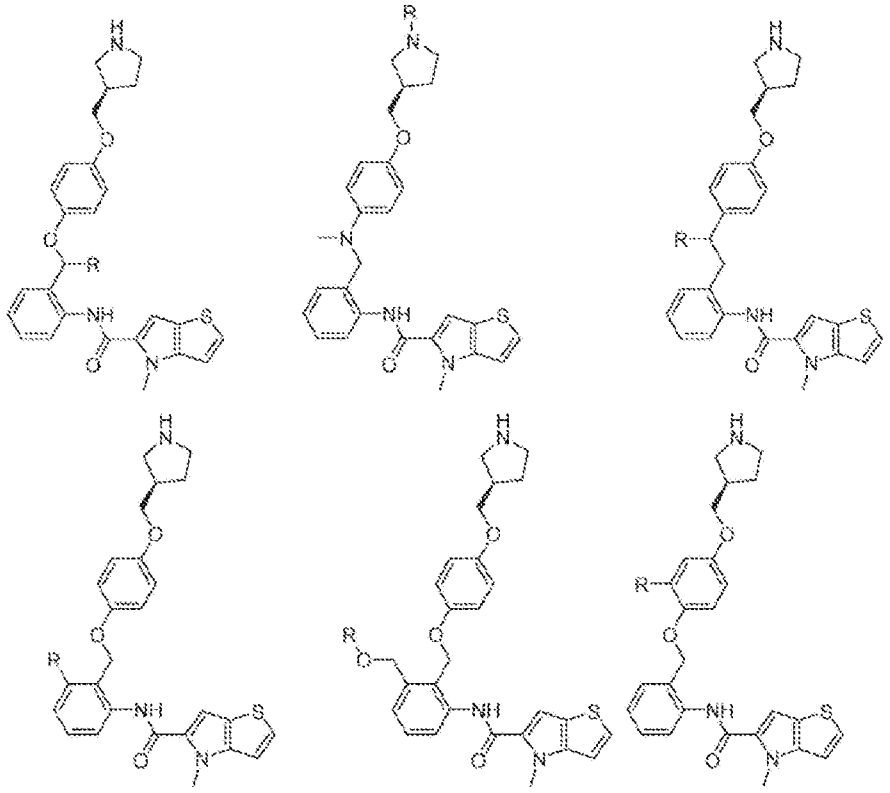


FIG. 6S

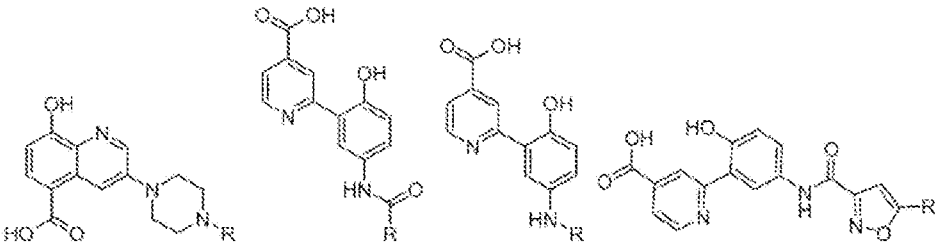


FIG. 6T

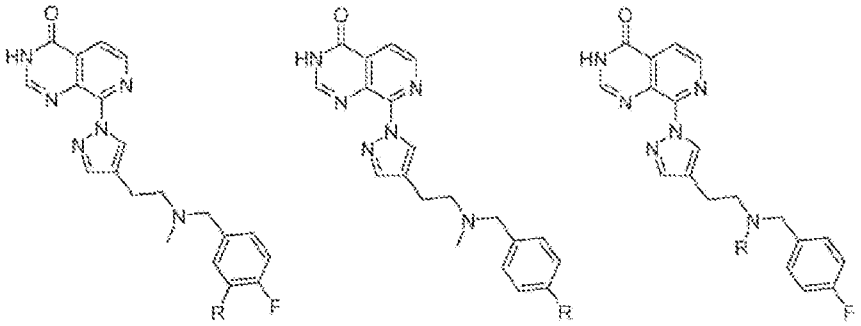


FIG. 6U

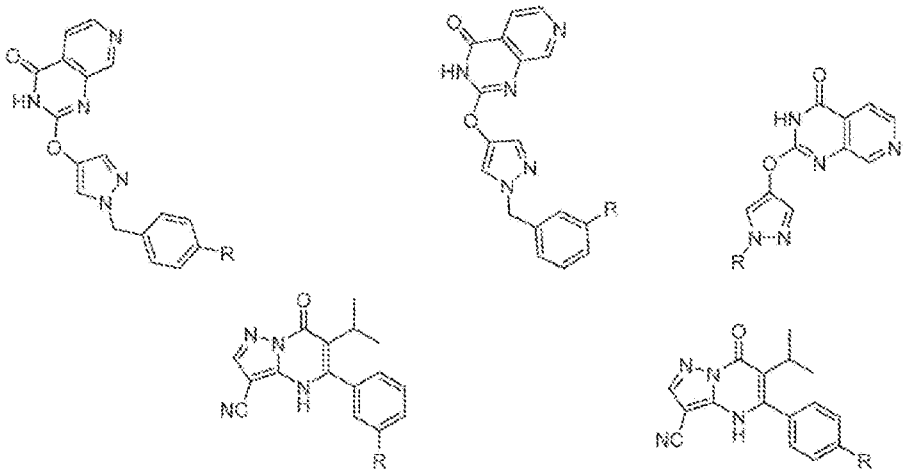


FIG. 6V

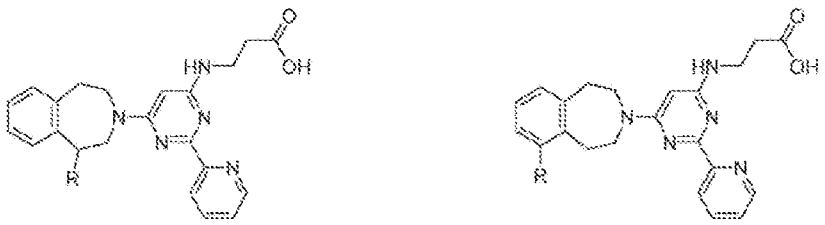


FIG. 6W

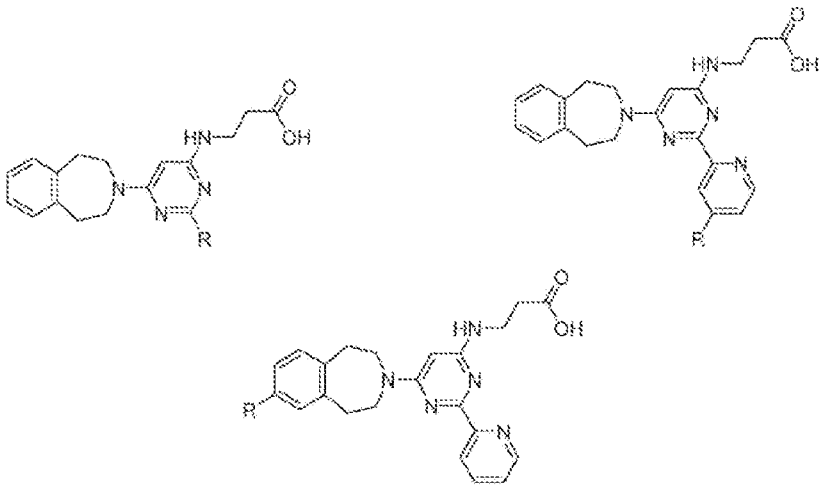


FIG. 6X

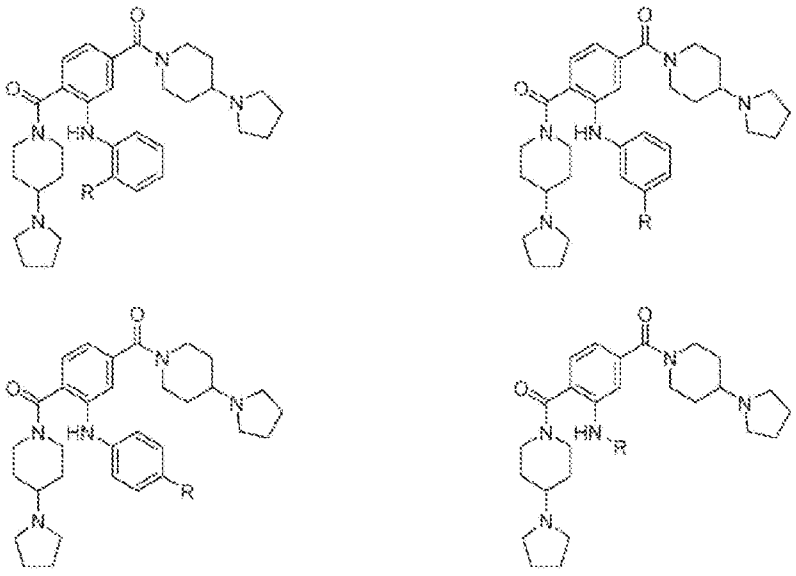


FIG. 6Y

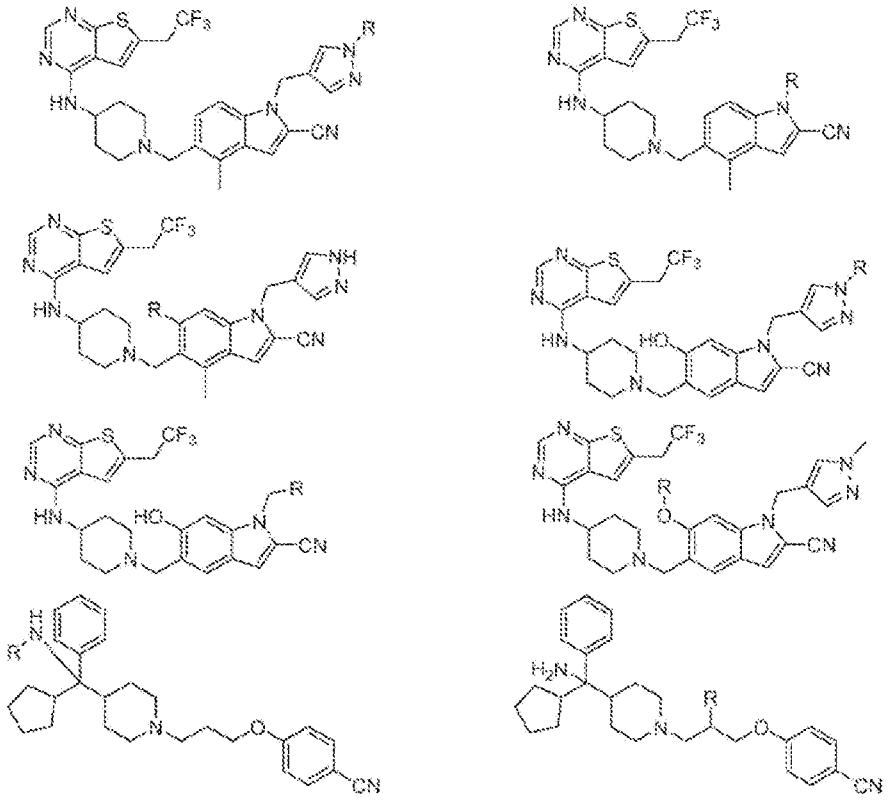


FIG. 6Z

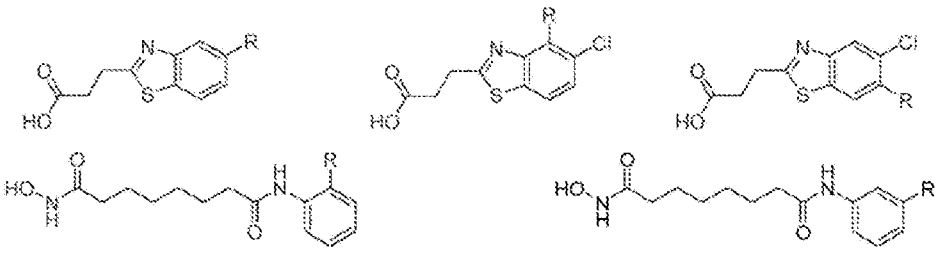


FIG. 6AA

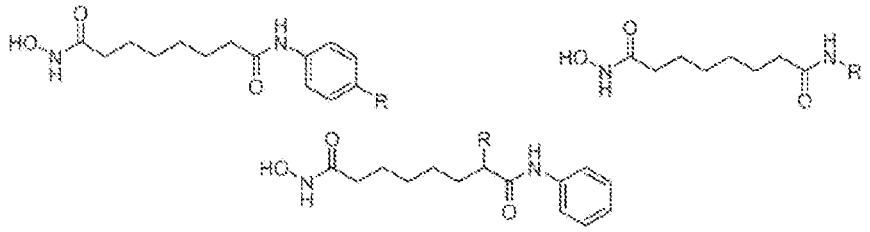
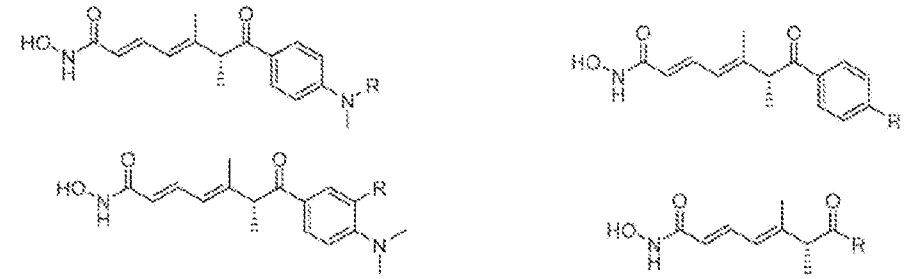


FIG. 6BB



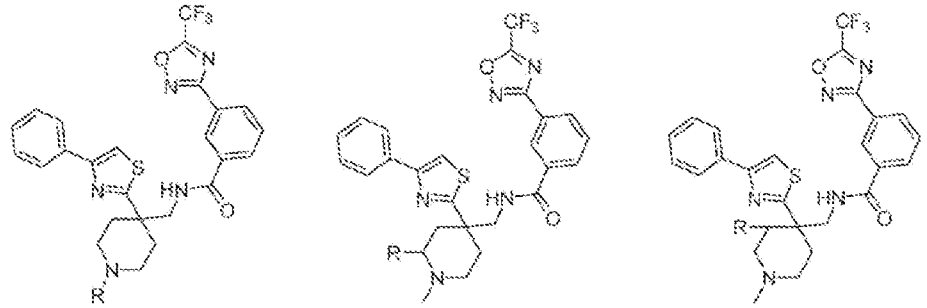


FIG. 7A

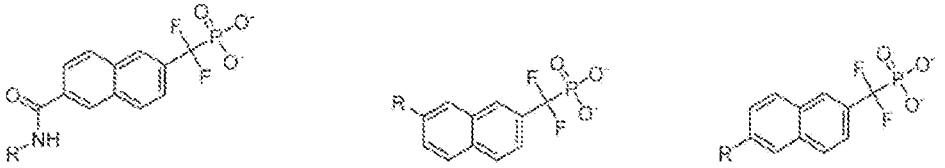


FIG. 7B

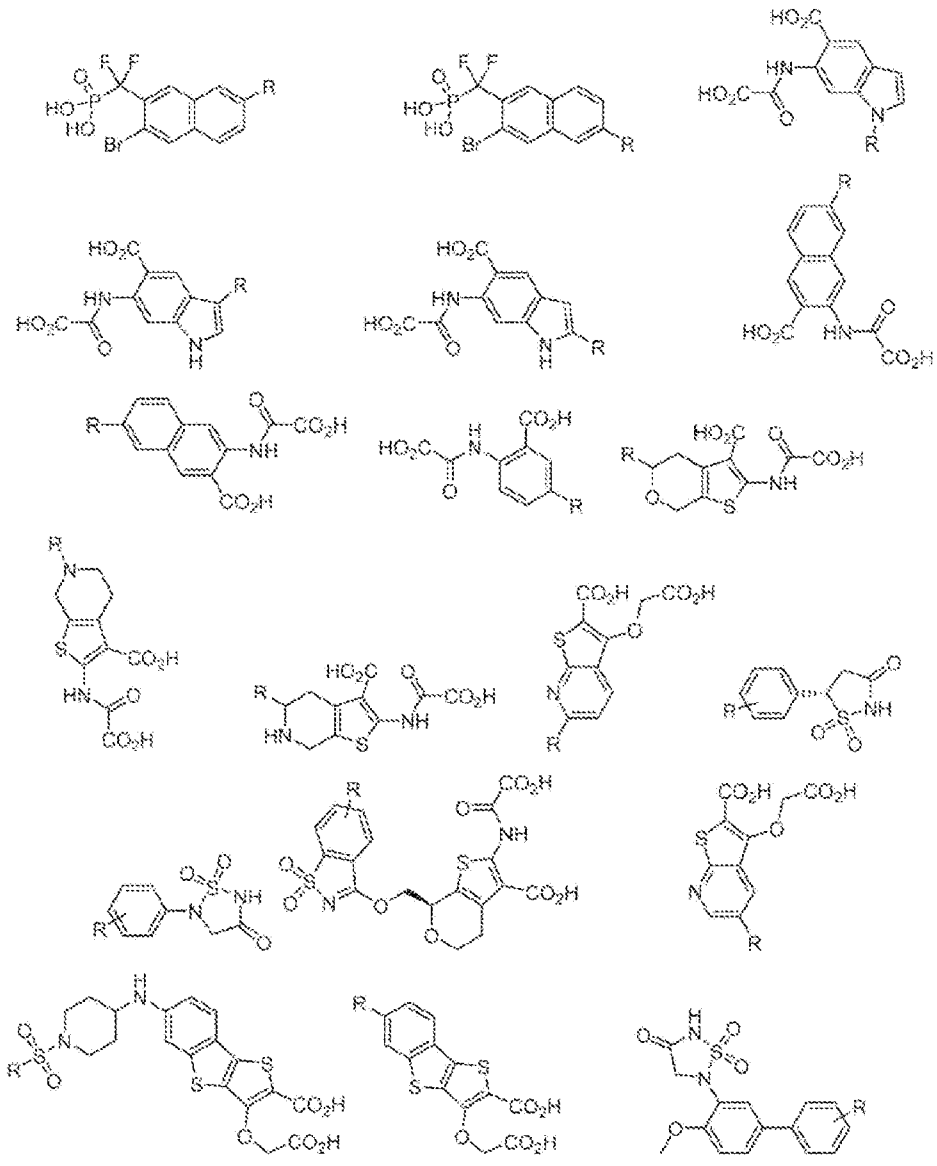


FIG. 7C

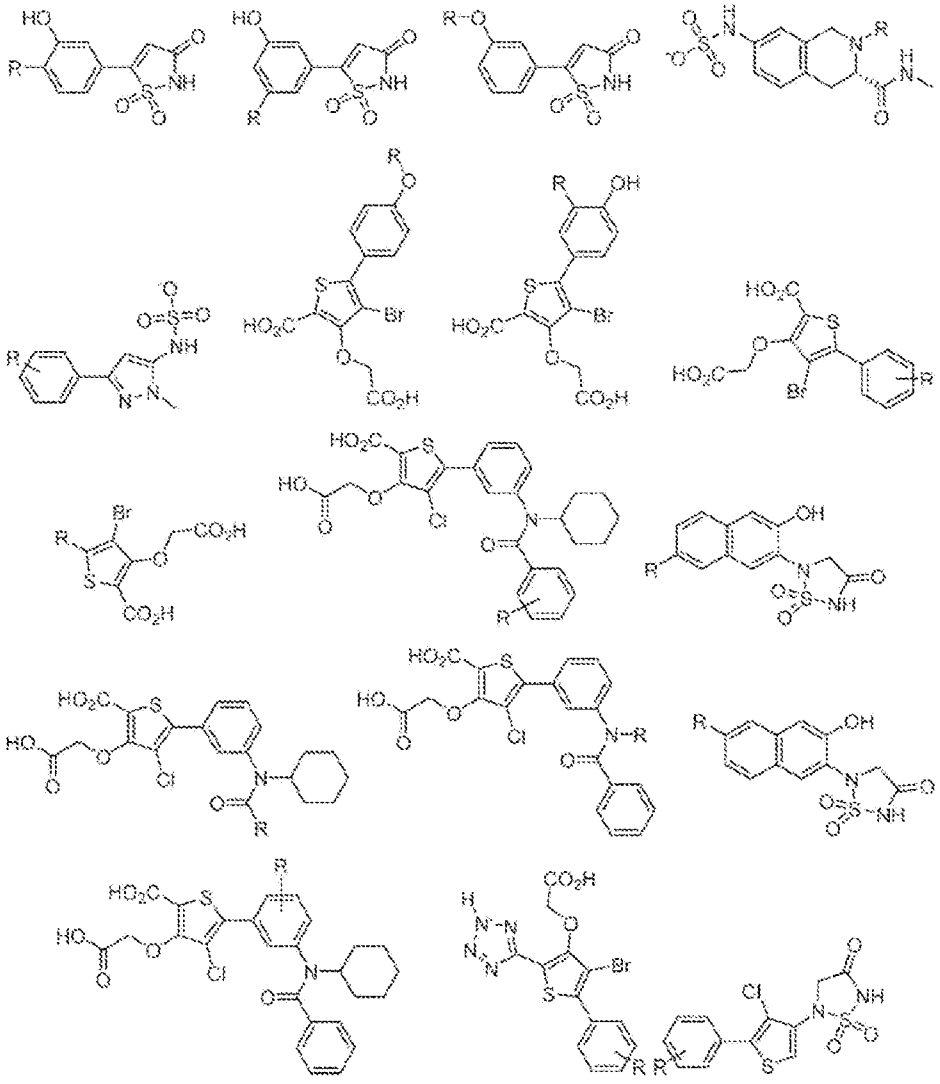


FIG. 7D

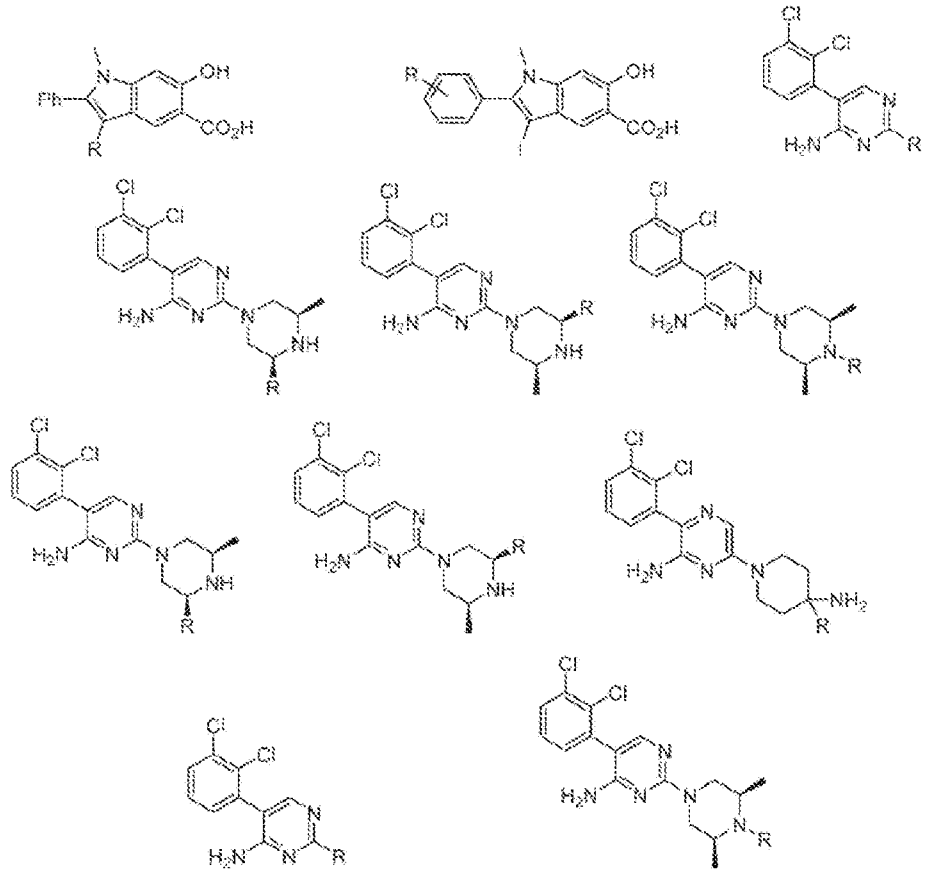


FIG. 7E

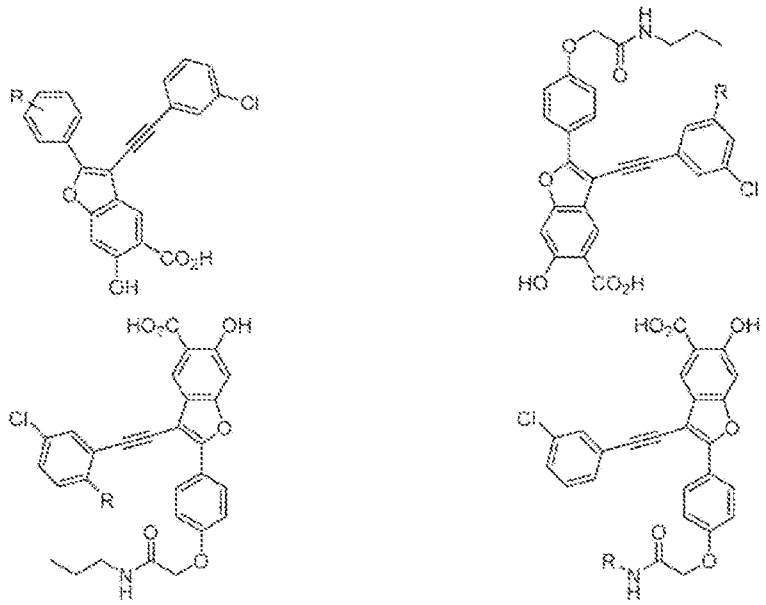


FIG 7F

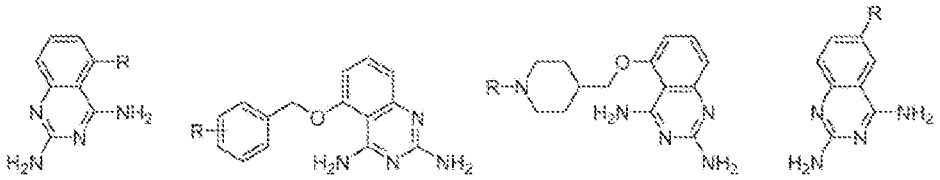


FIG. 8A

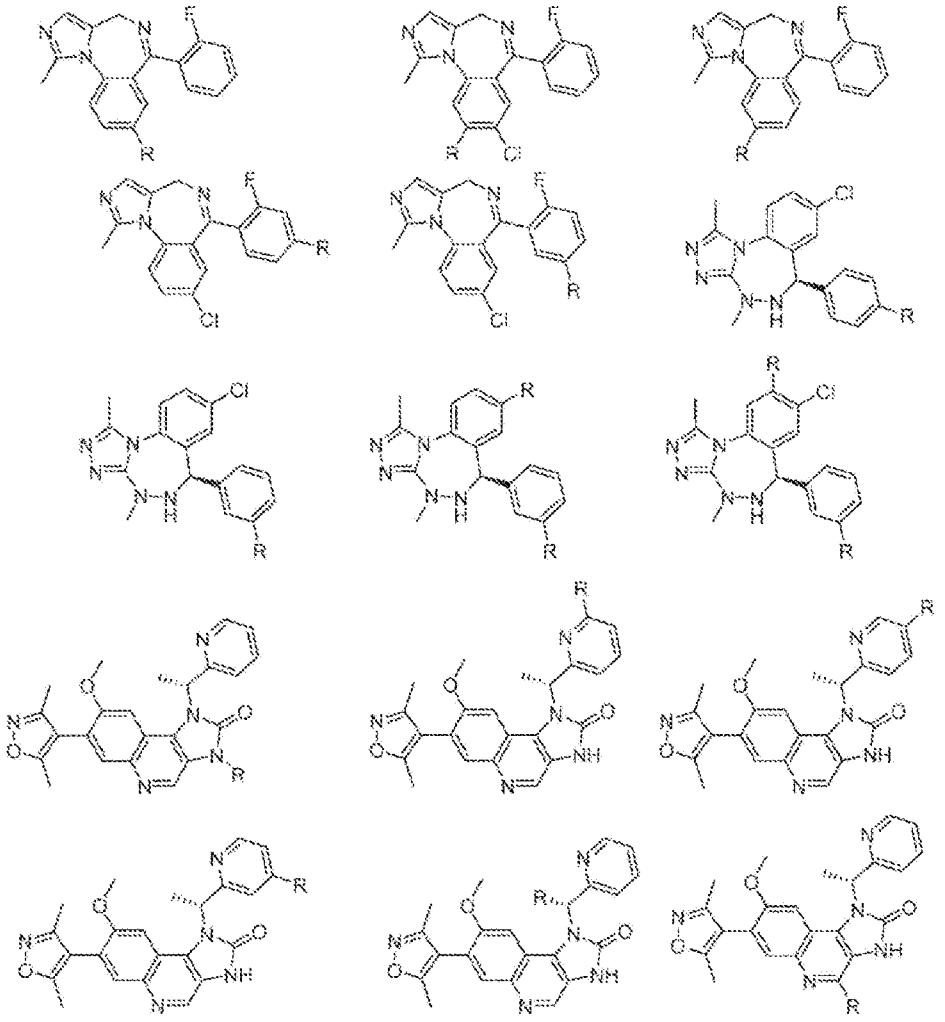


FIG. 8B

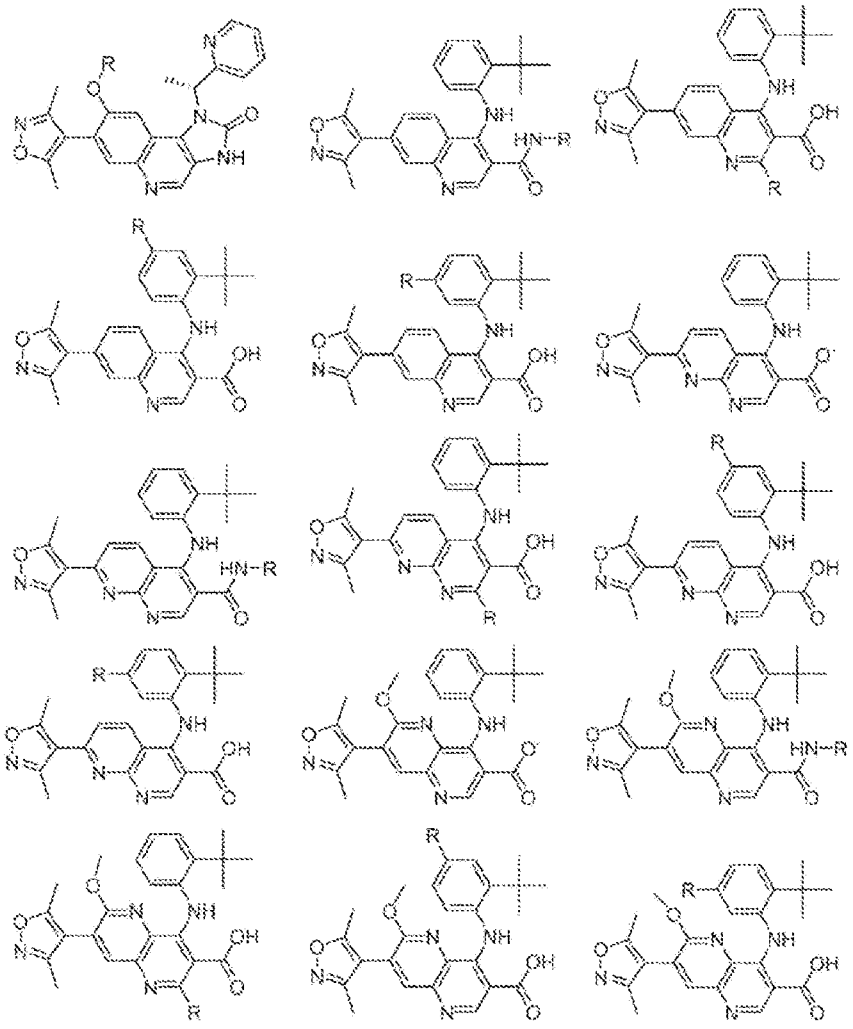


FIG. 8C

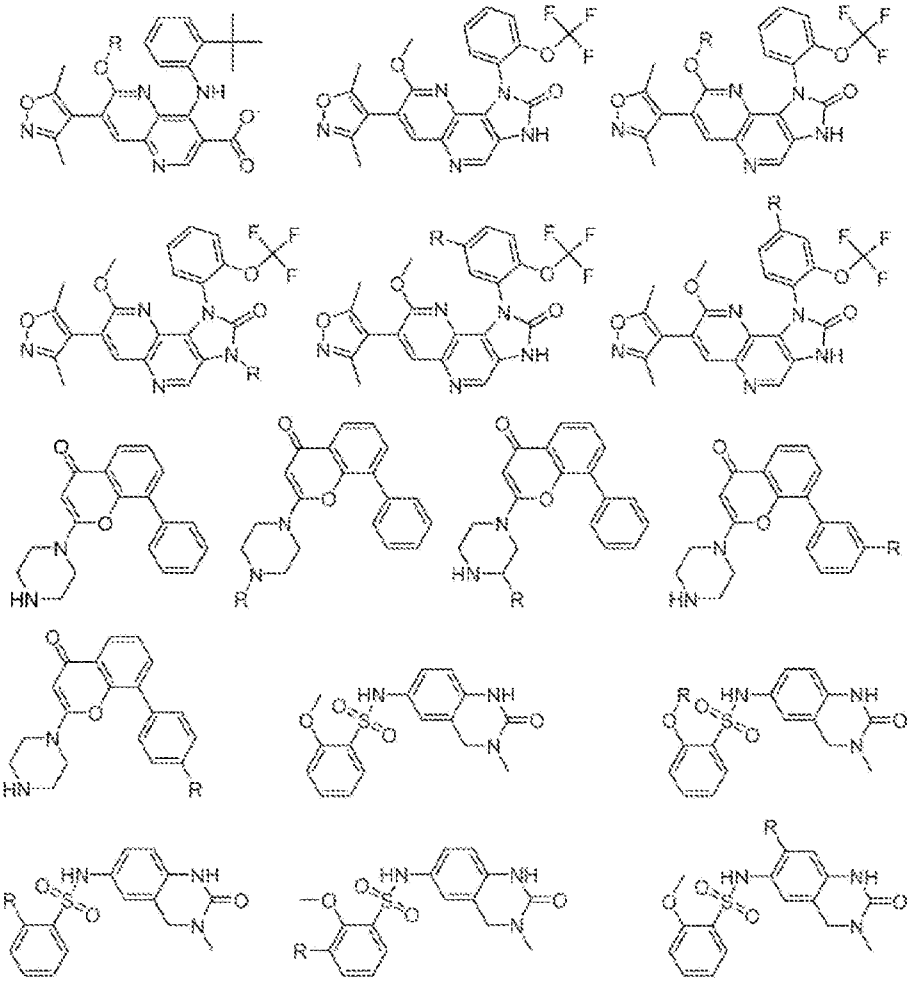


FIG. 8D

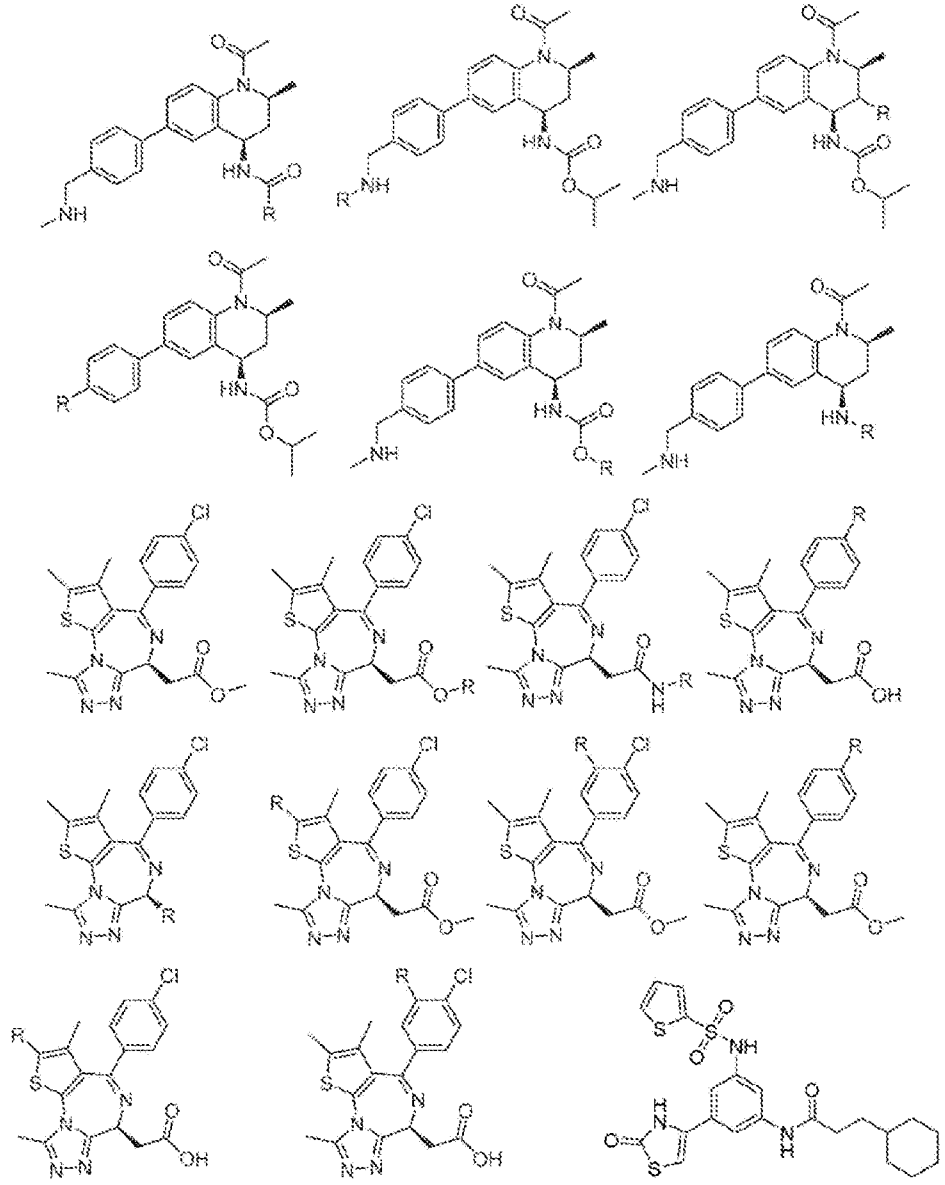


FIG. 8E

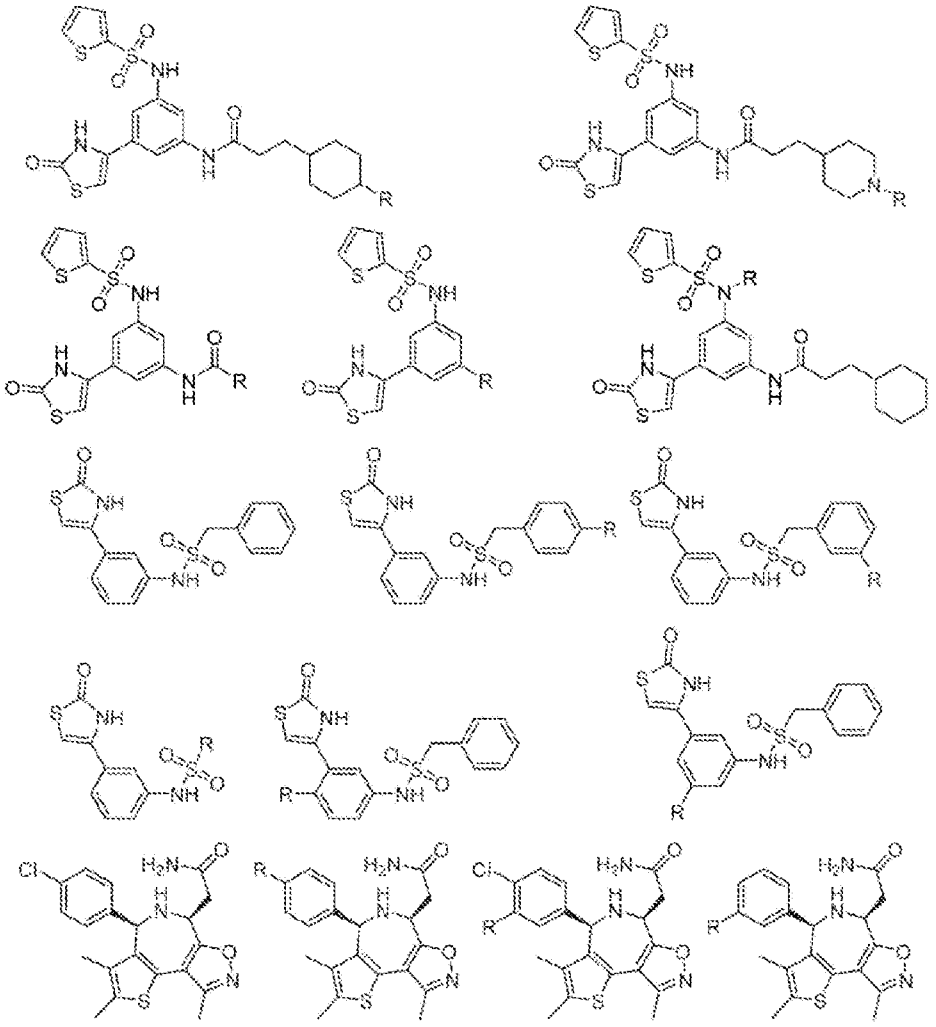


FIG. 8F

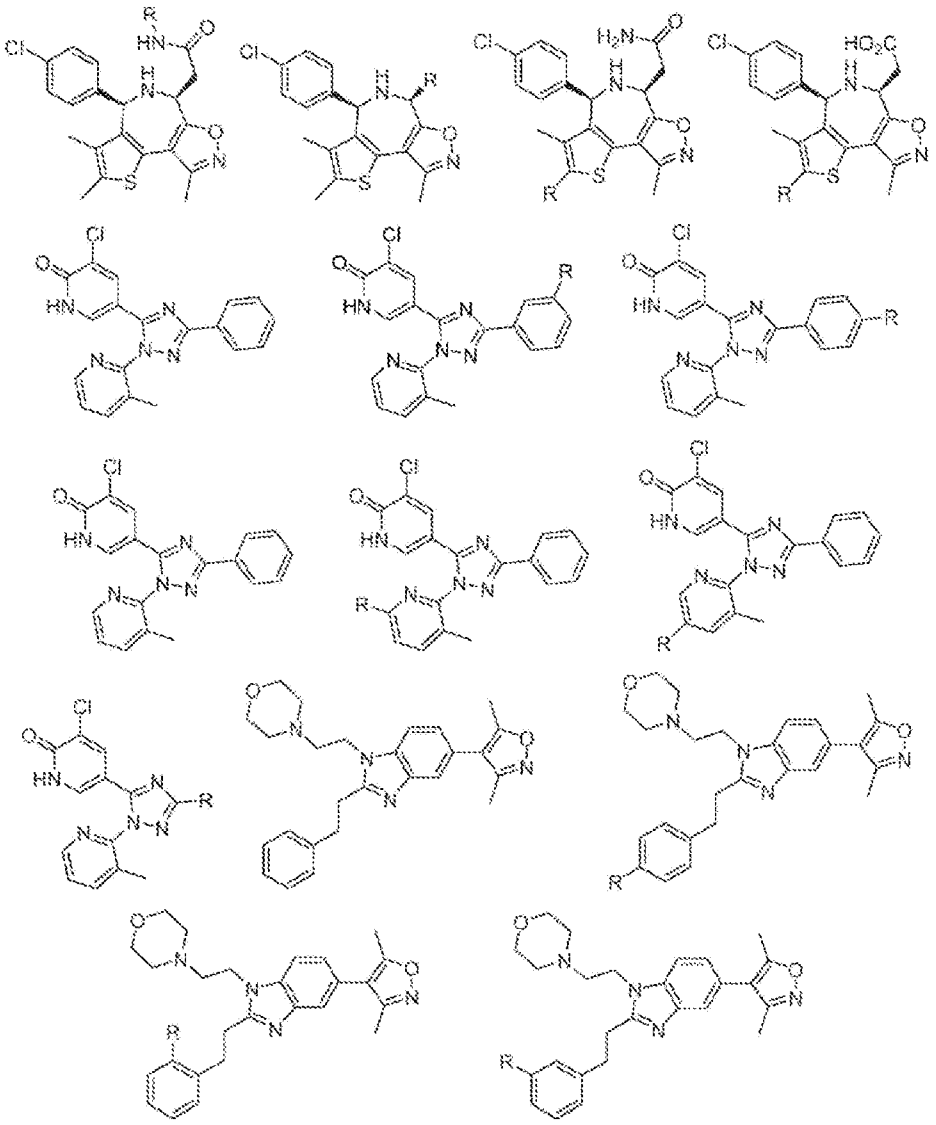


FIG. 8G

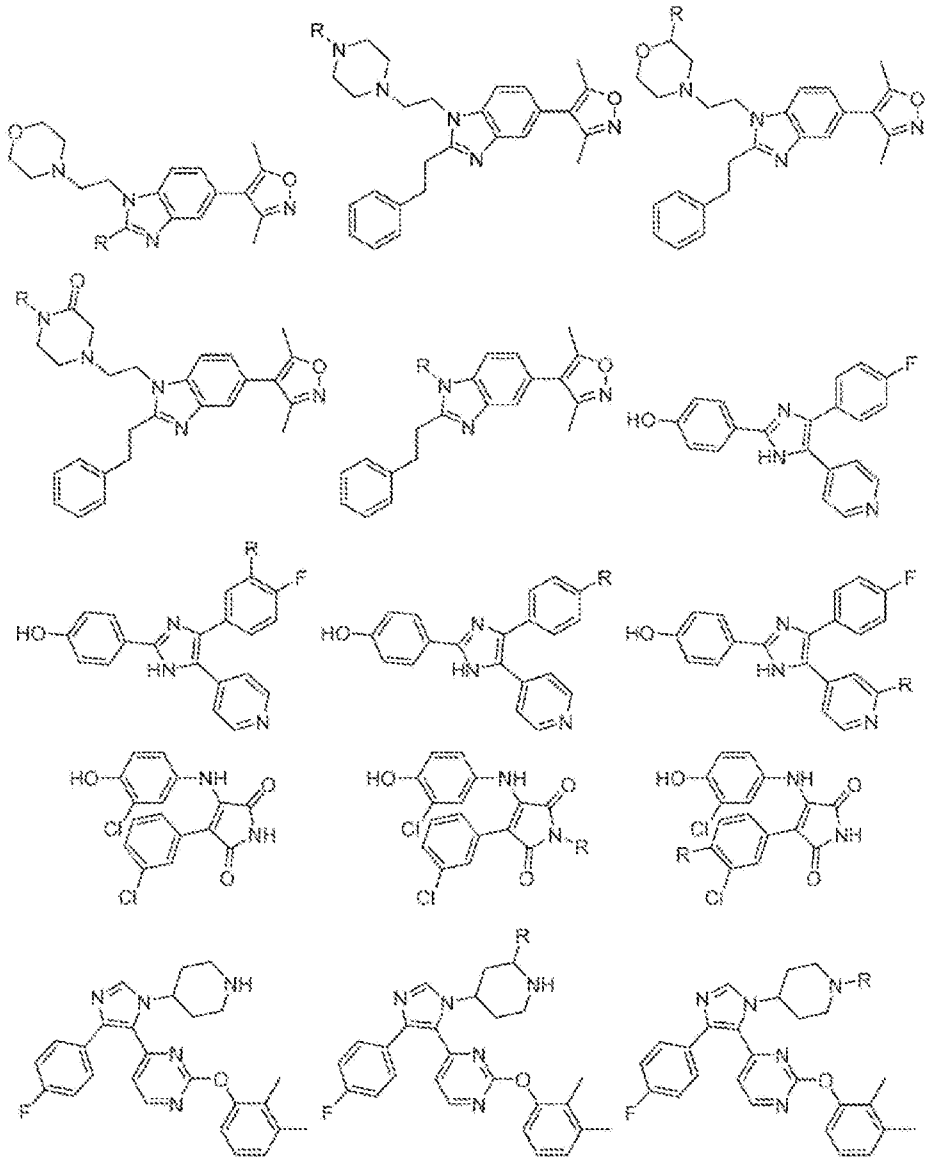


FIG. 8H

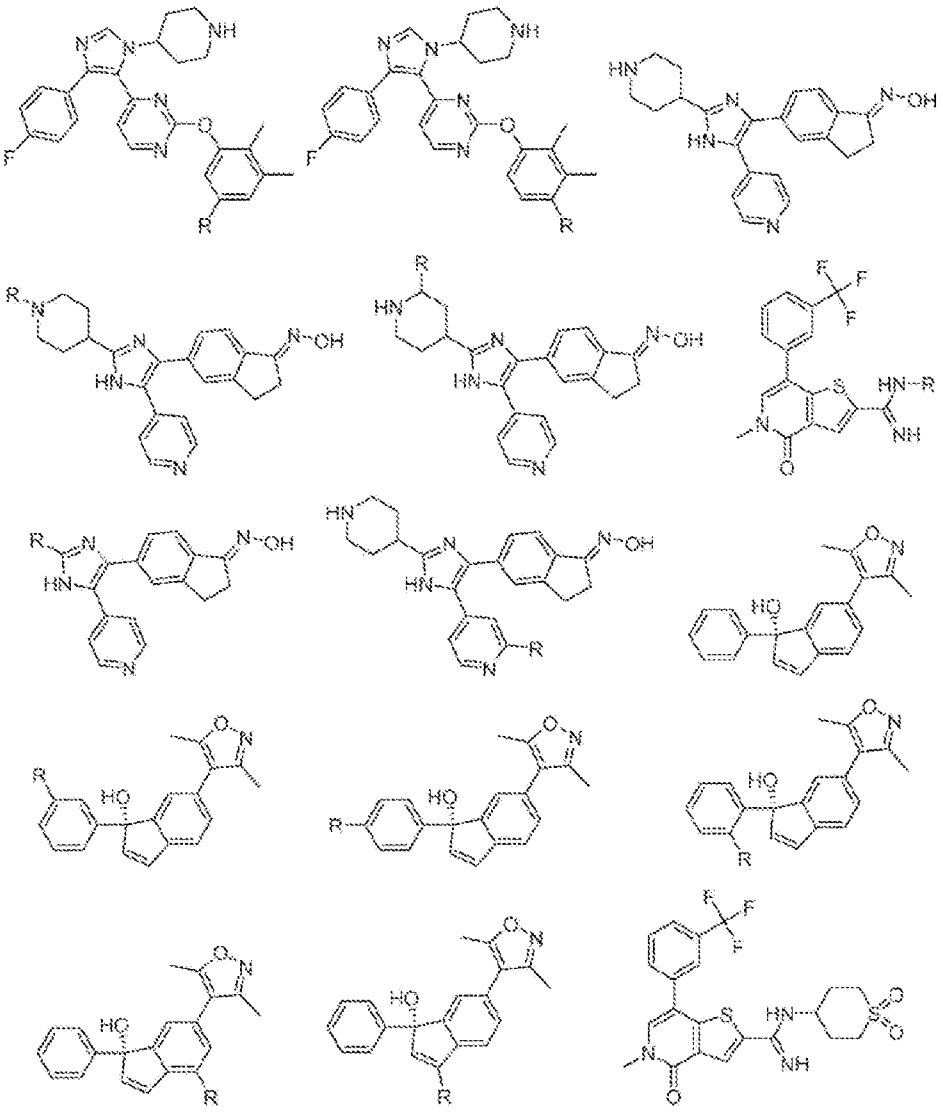


FIG. 8I

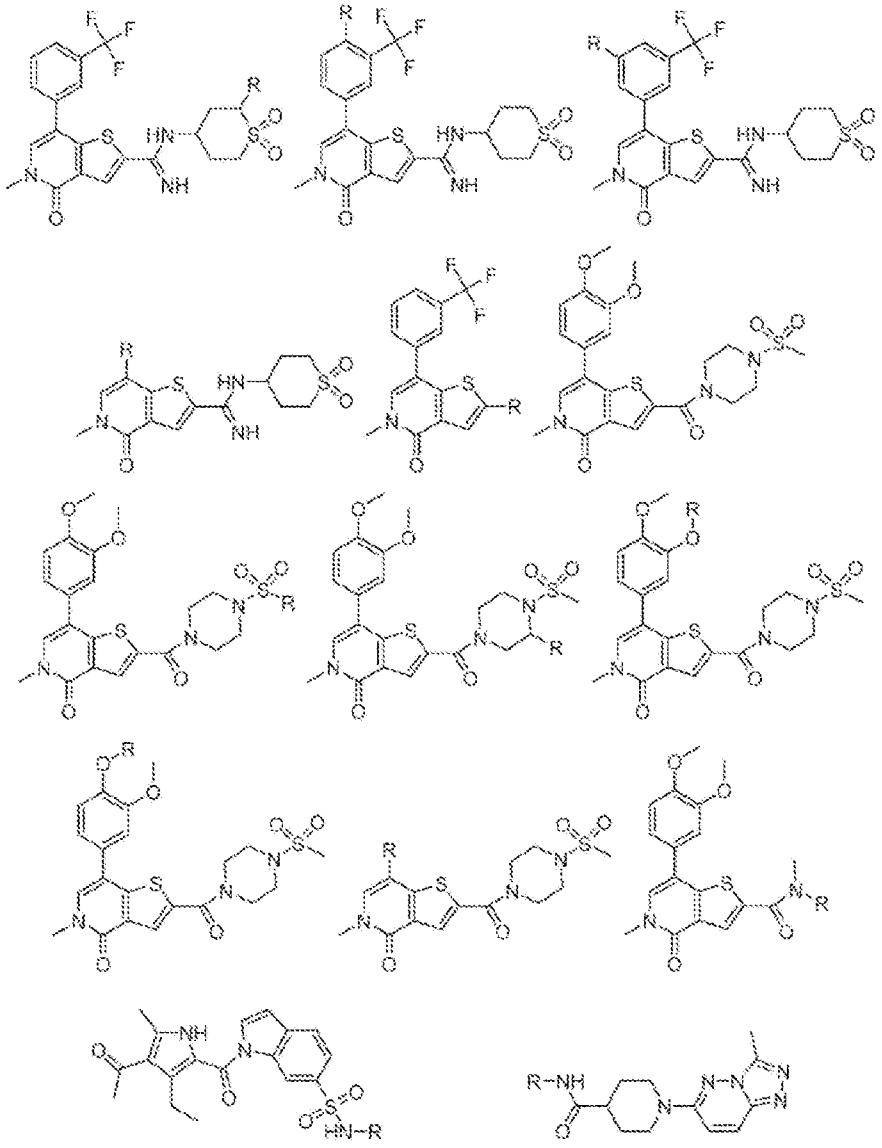


FIG. 8J

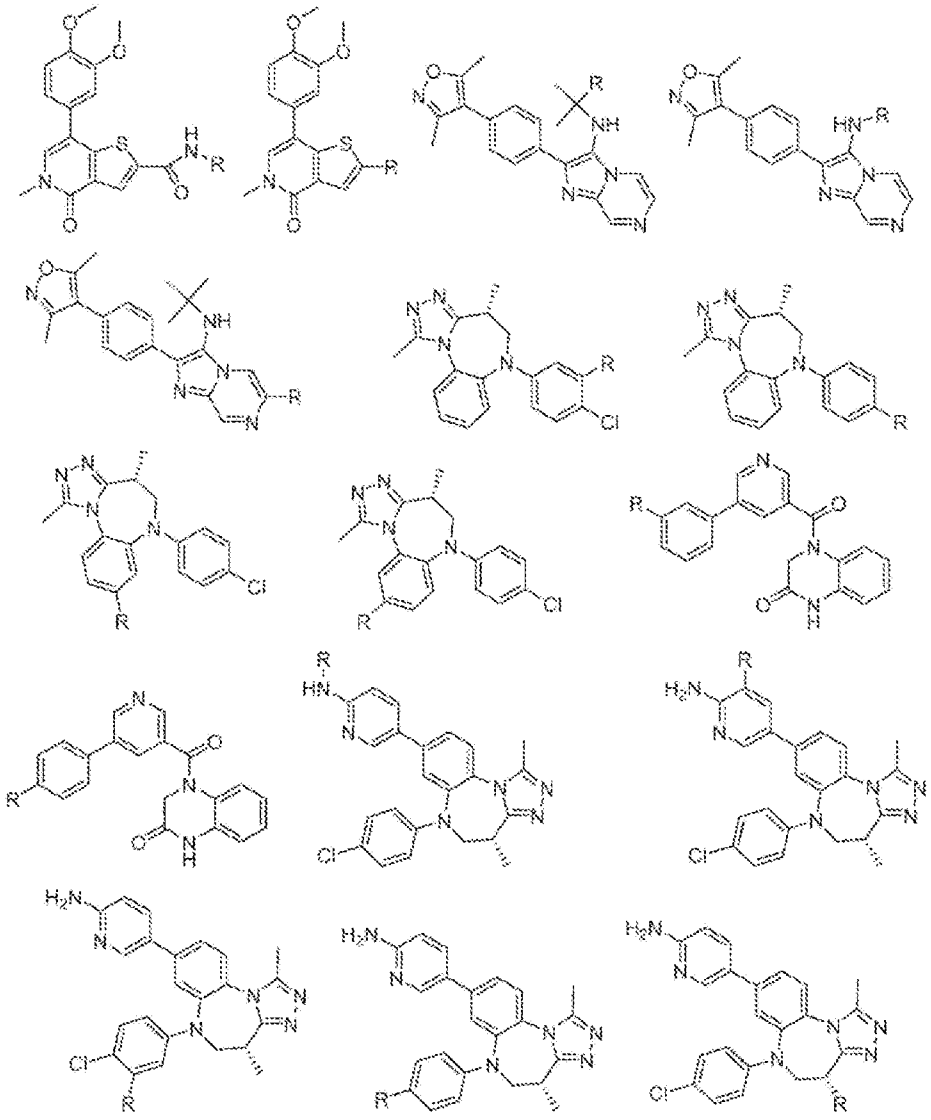


FIG. 8K

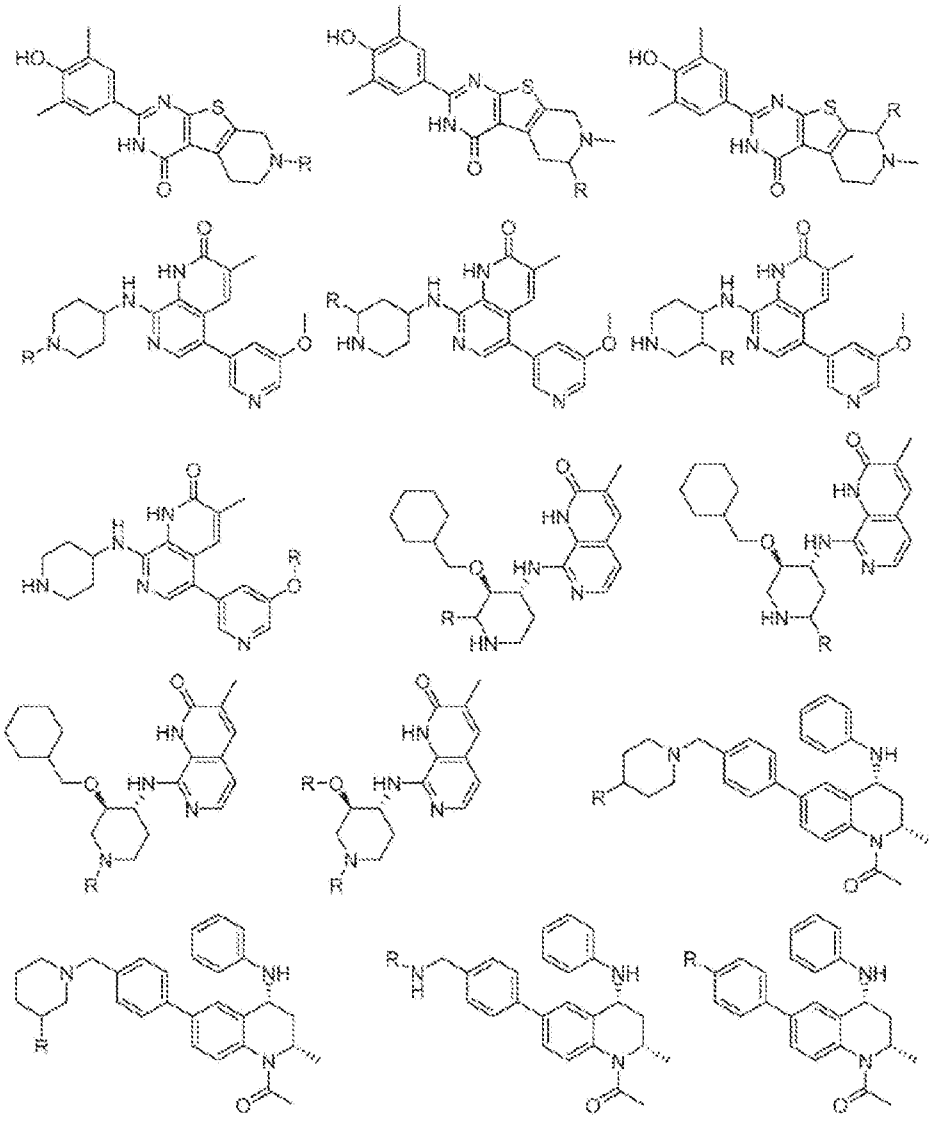


FIG 8L.

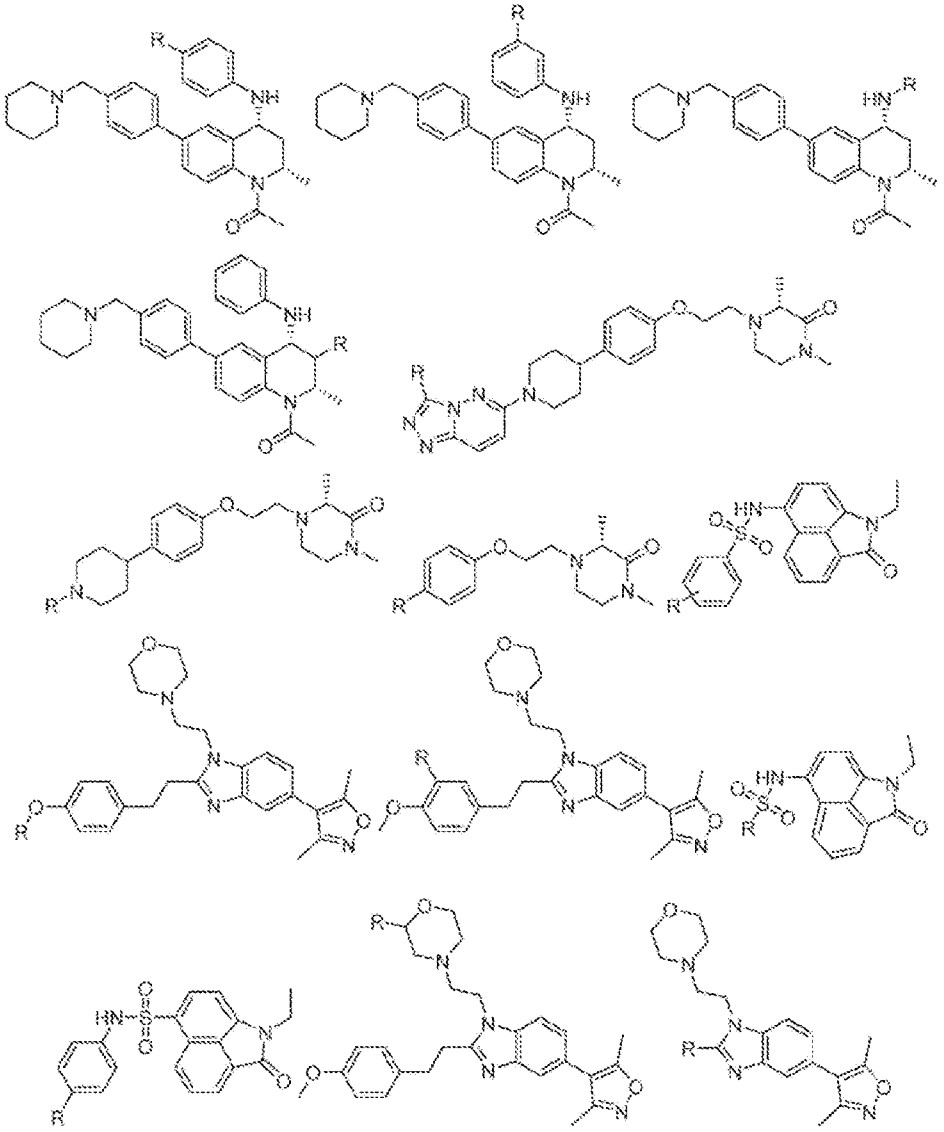


FIG. 8M

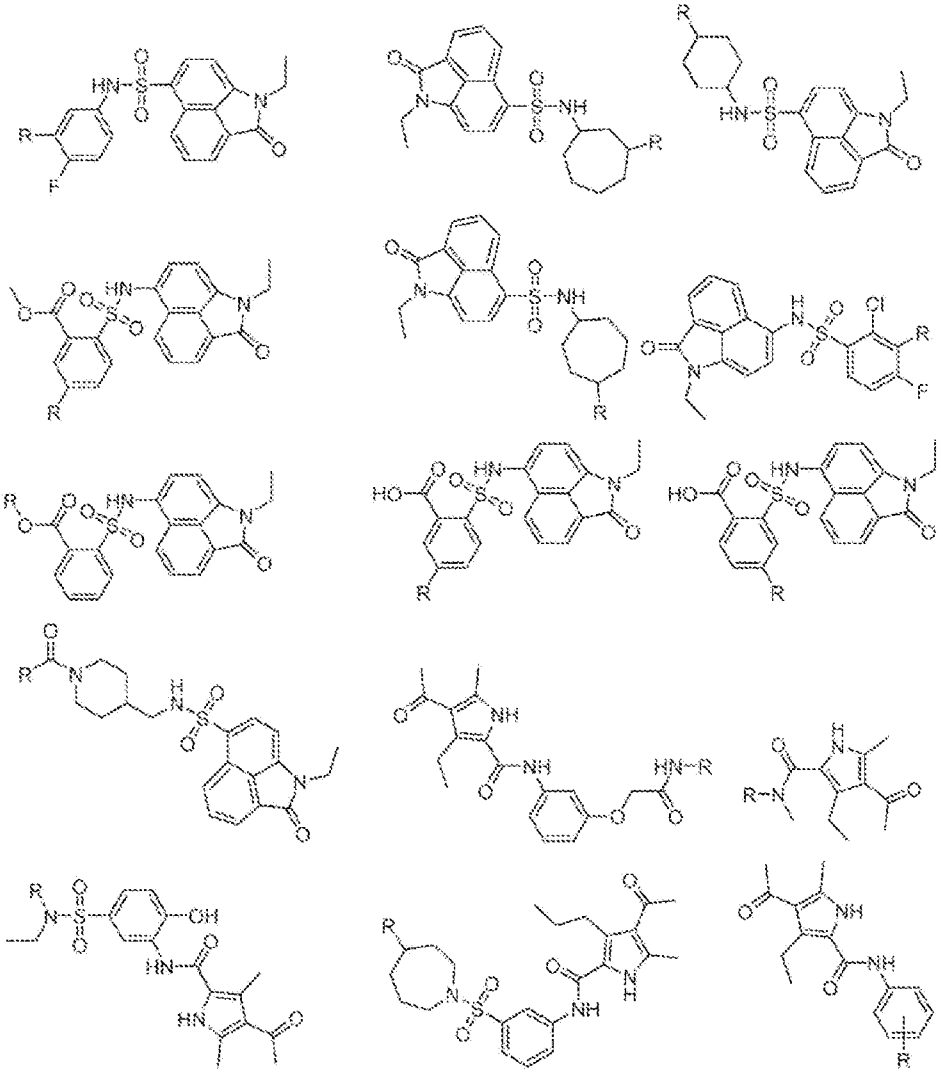


FIG. 8N

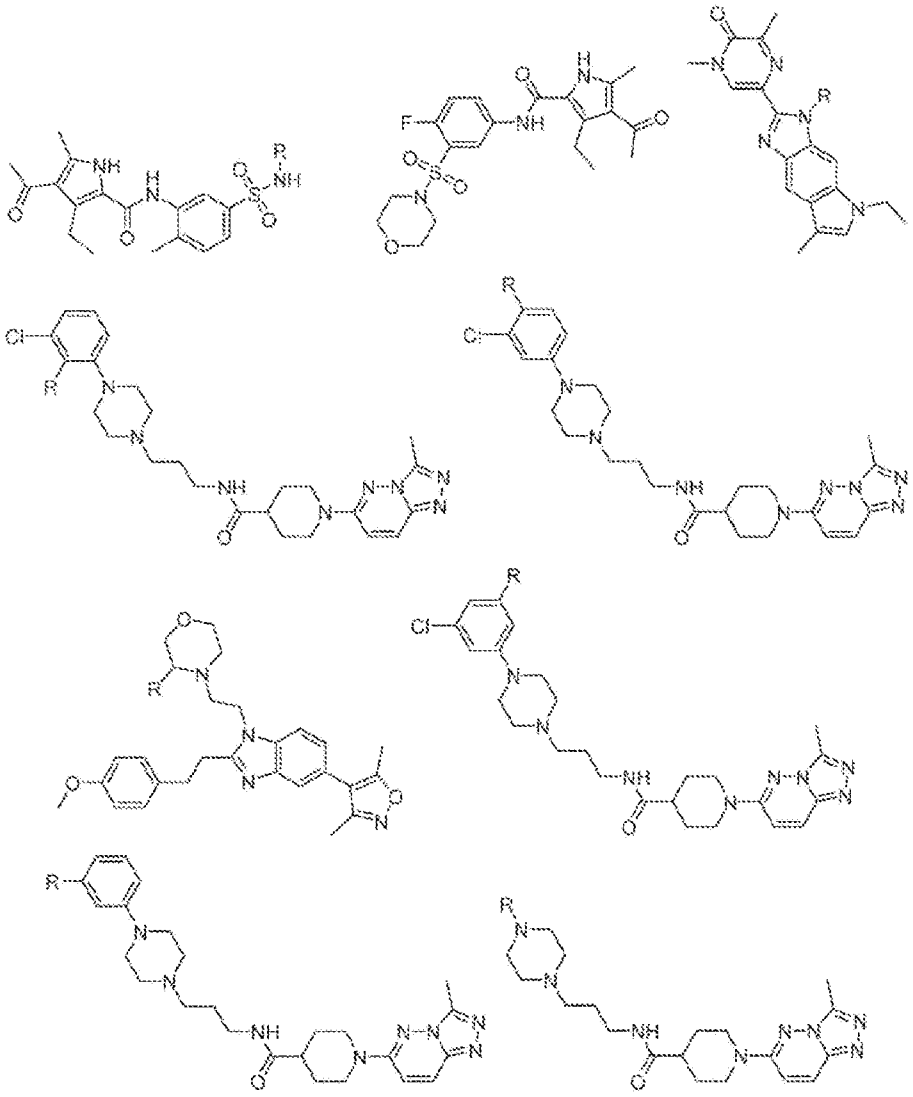


FIG. 8O

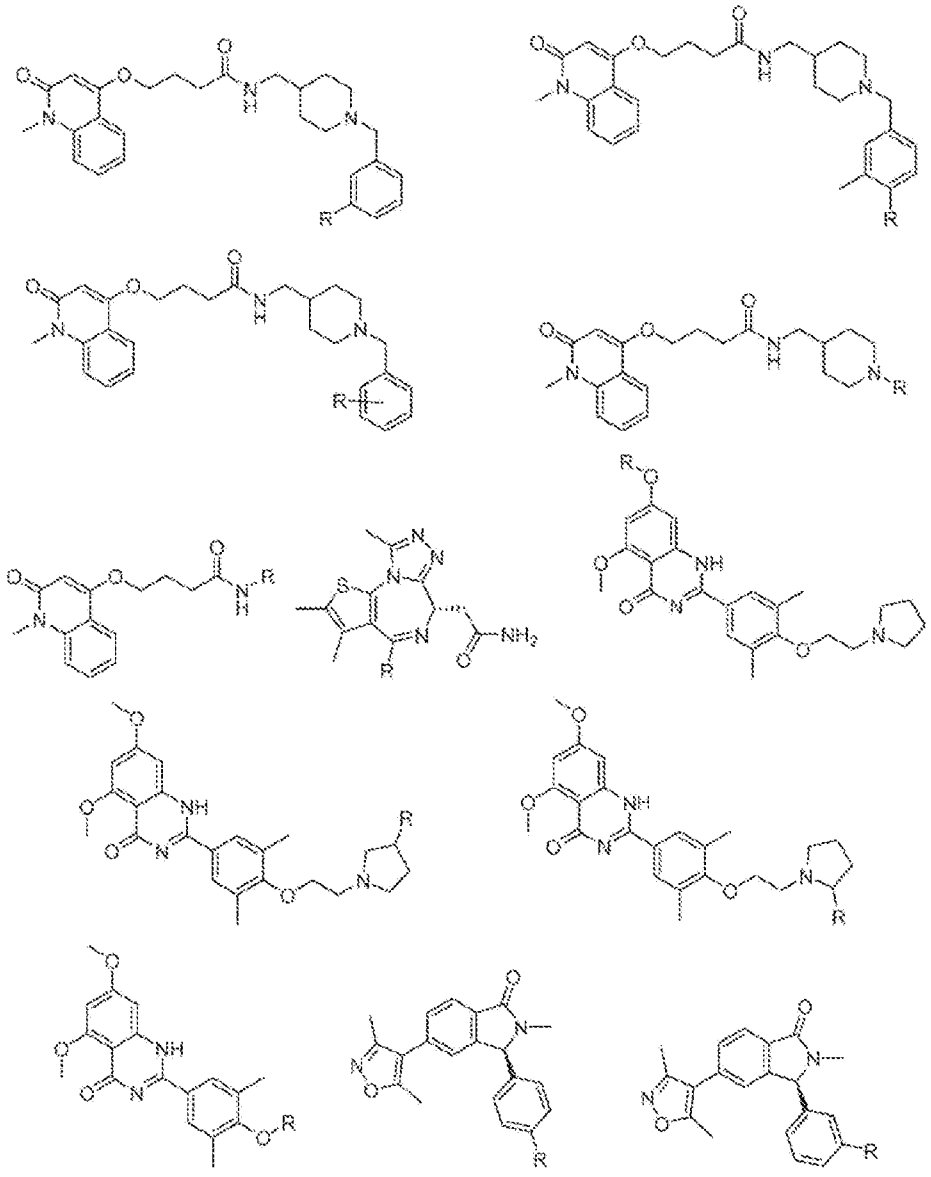


FIG. 8P

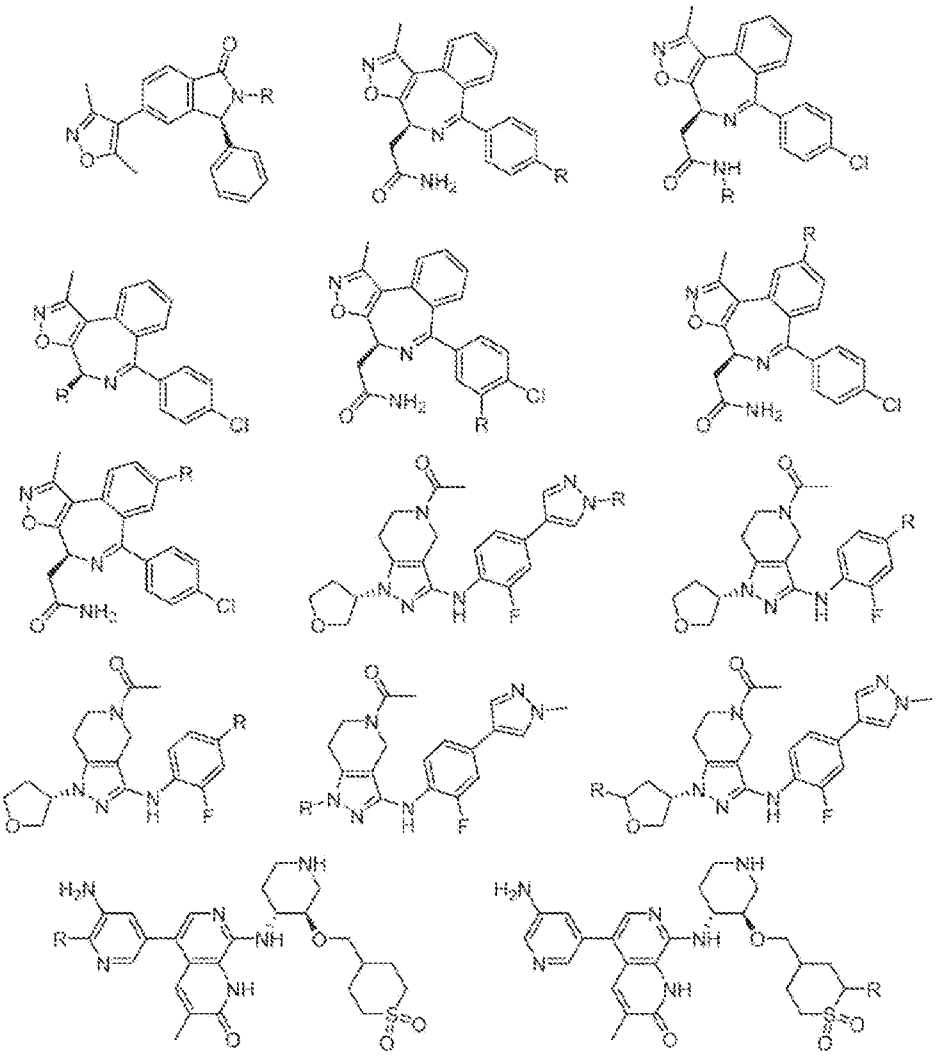


FIG. 8Q

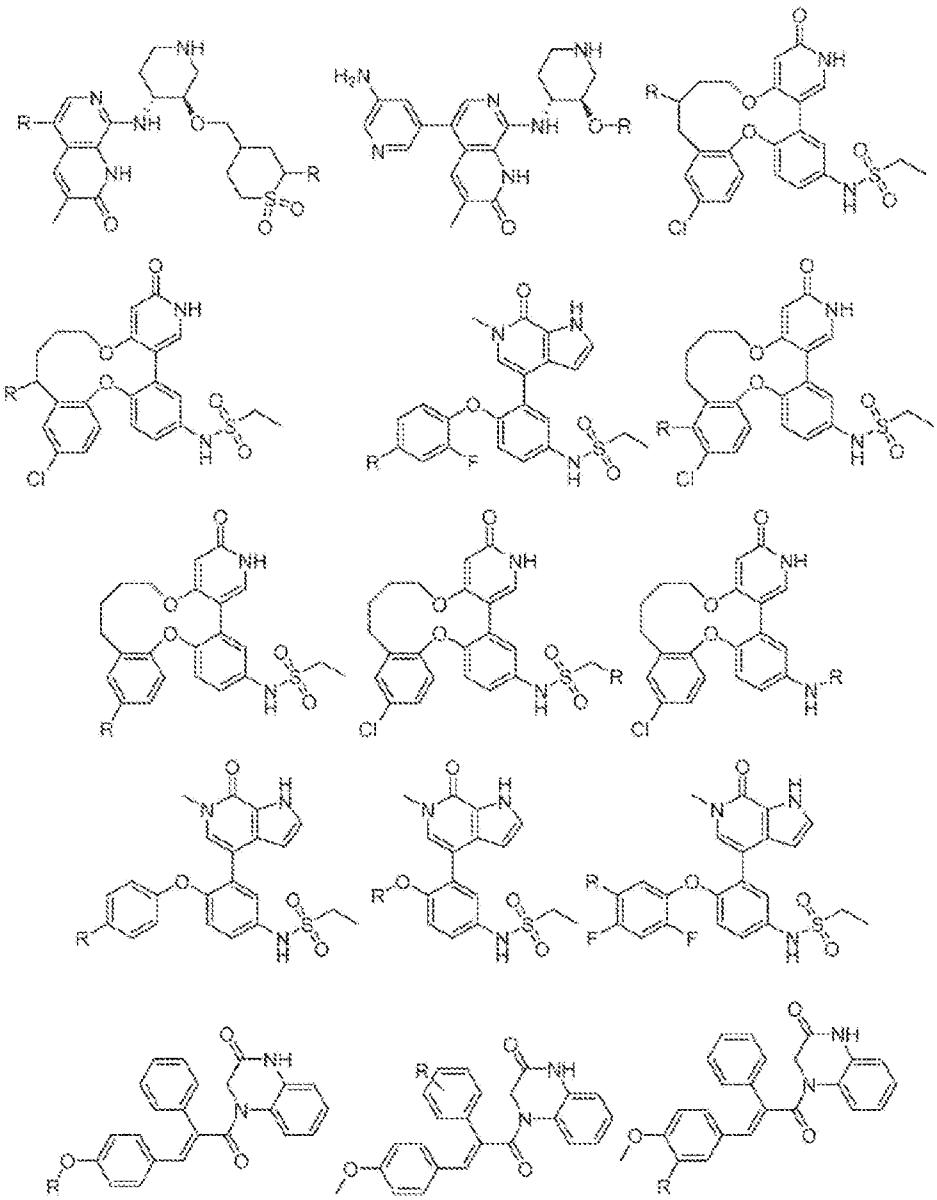


FIG. 8R

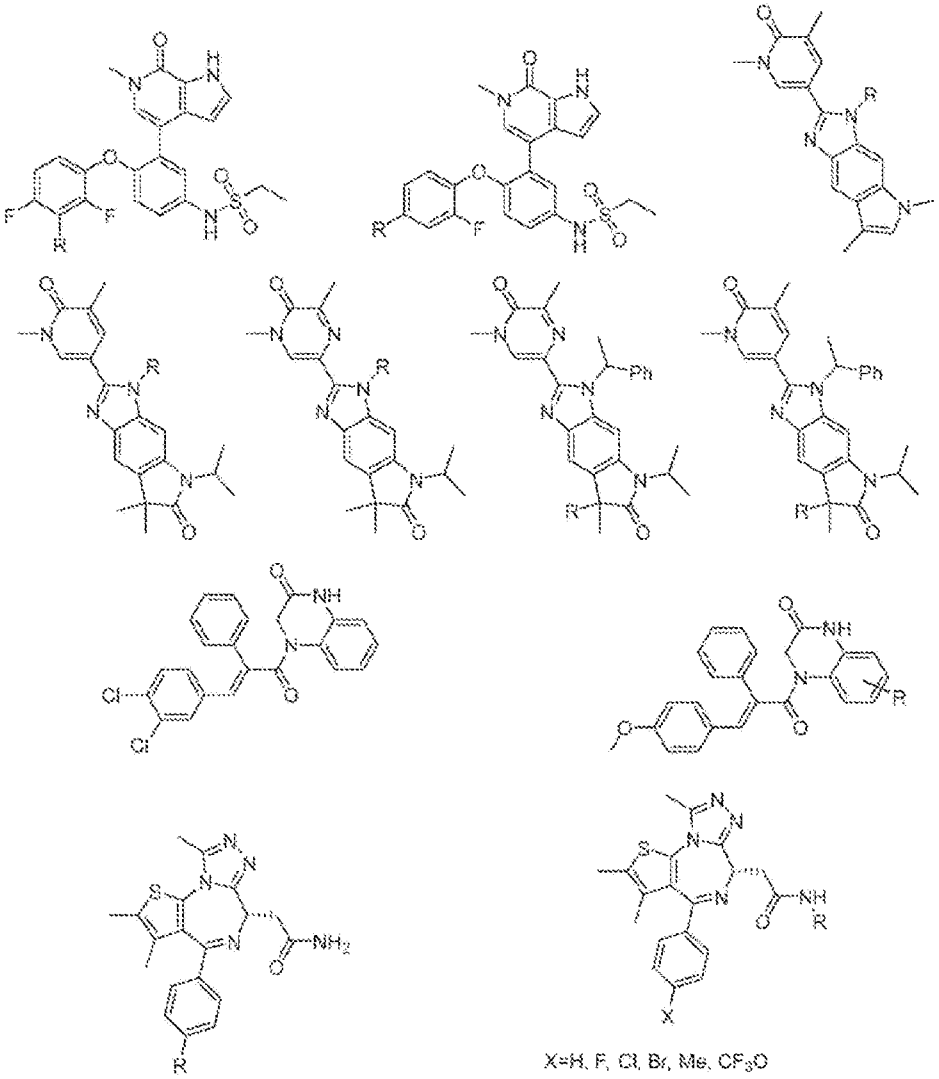
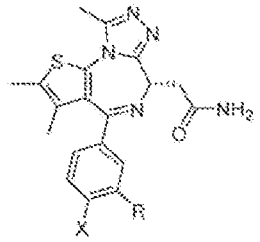
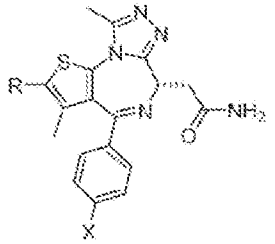


FIG. 8S



X=H, F, Cl, Br, Me, CF_3O



X=H, F, Cl, Br, Me, CF_3O

FIG. 8T

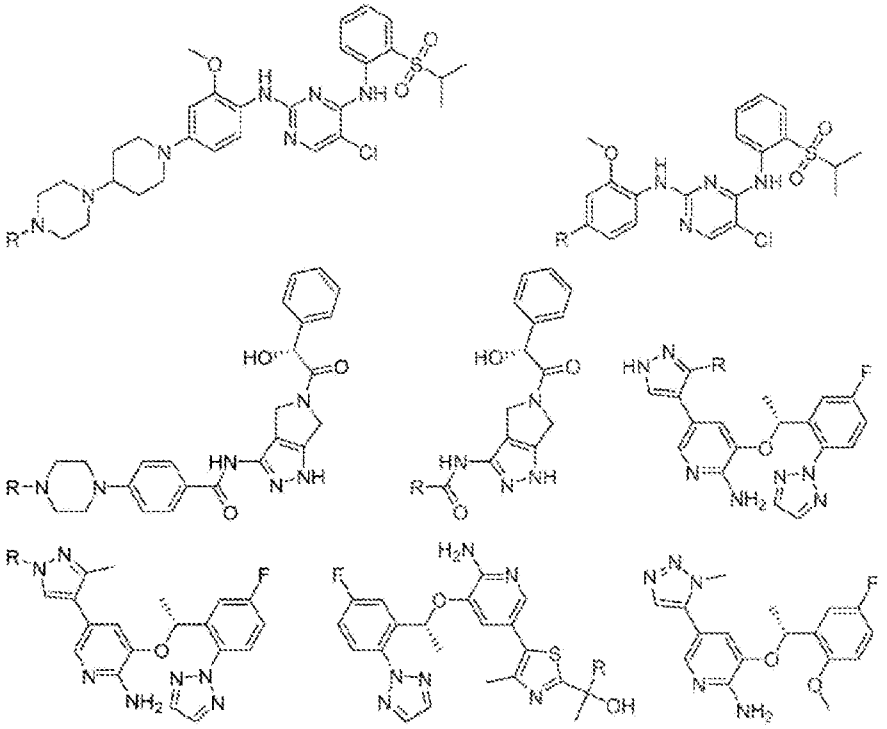


FIG. 8U

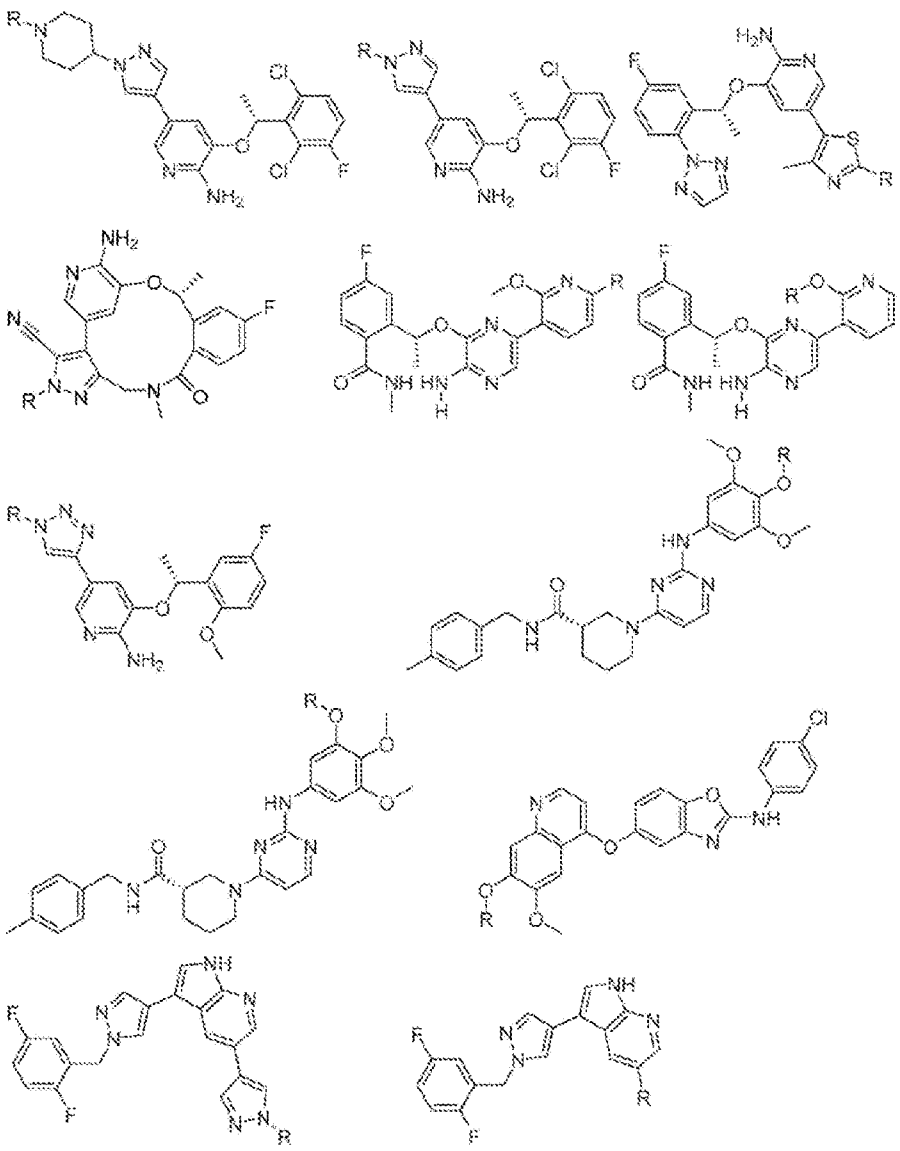


FIG. 8V

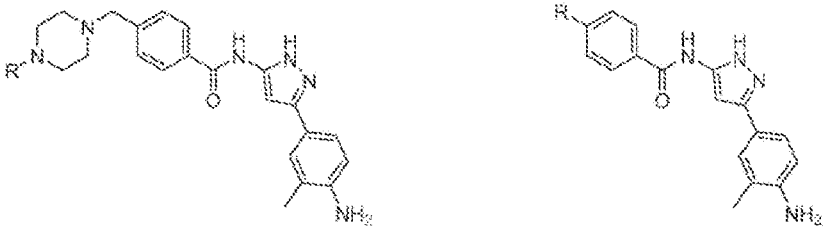


FIG. 8W

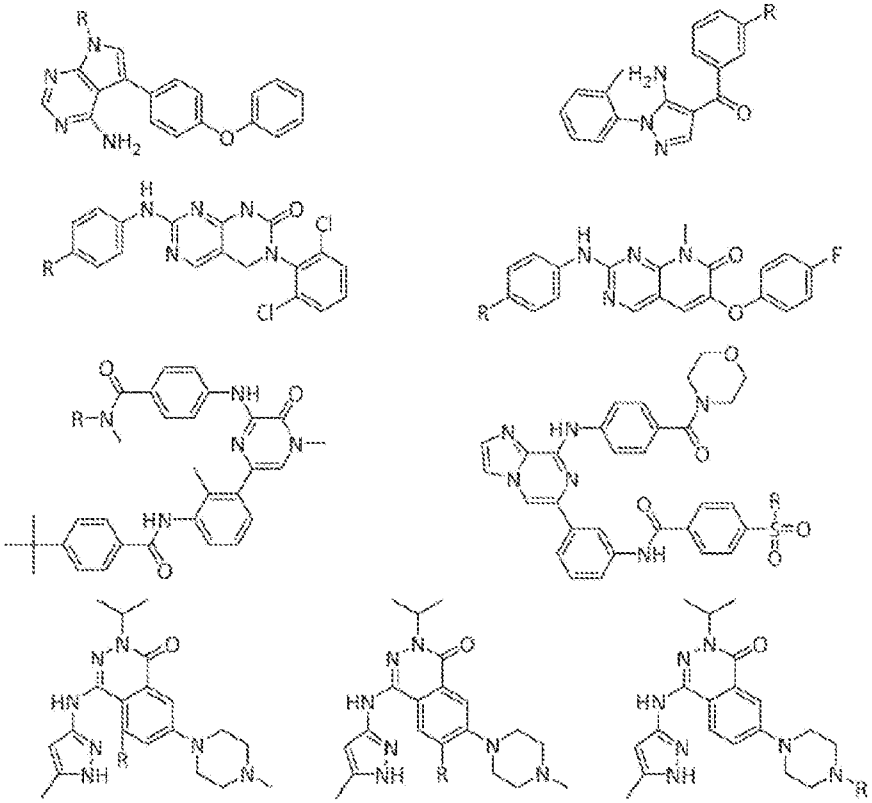


FIG. 8X

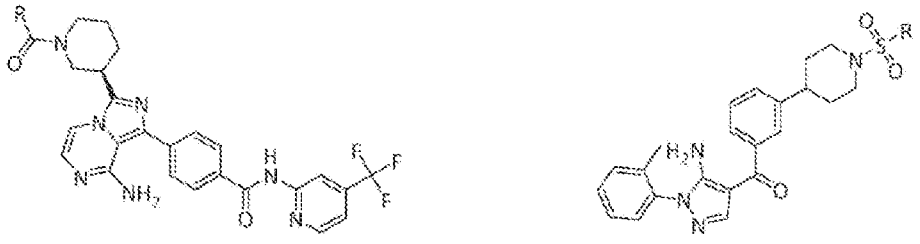


FIG. 8Y

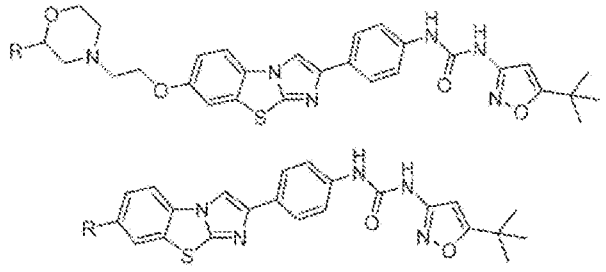


FIG. 8Z

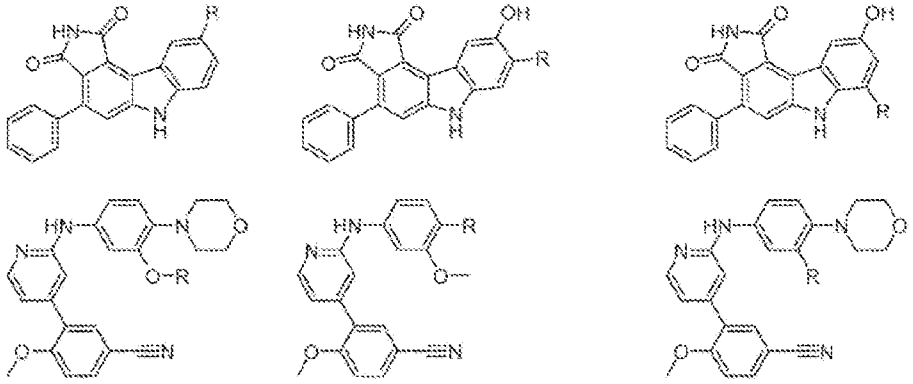


FIG. 8AA

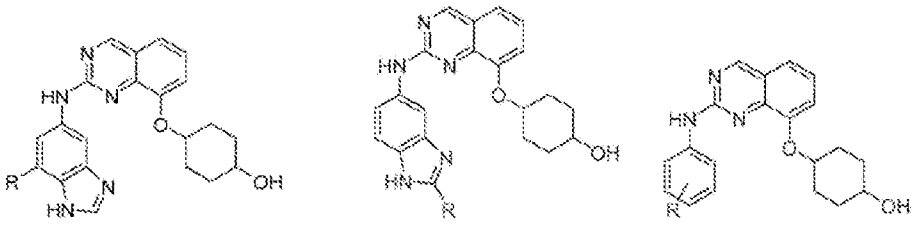


FIG. 8BB

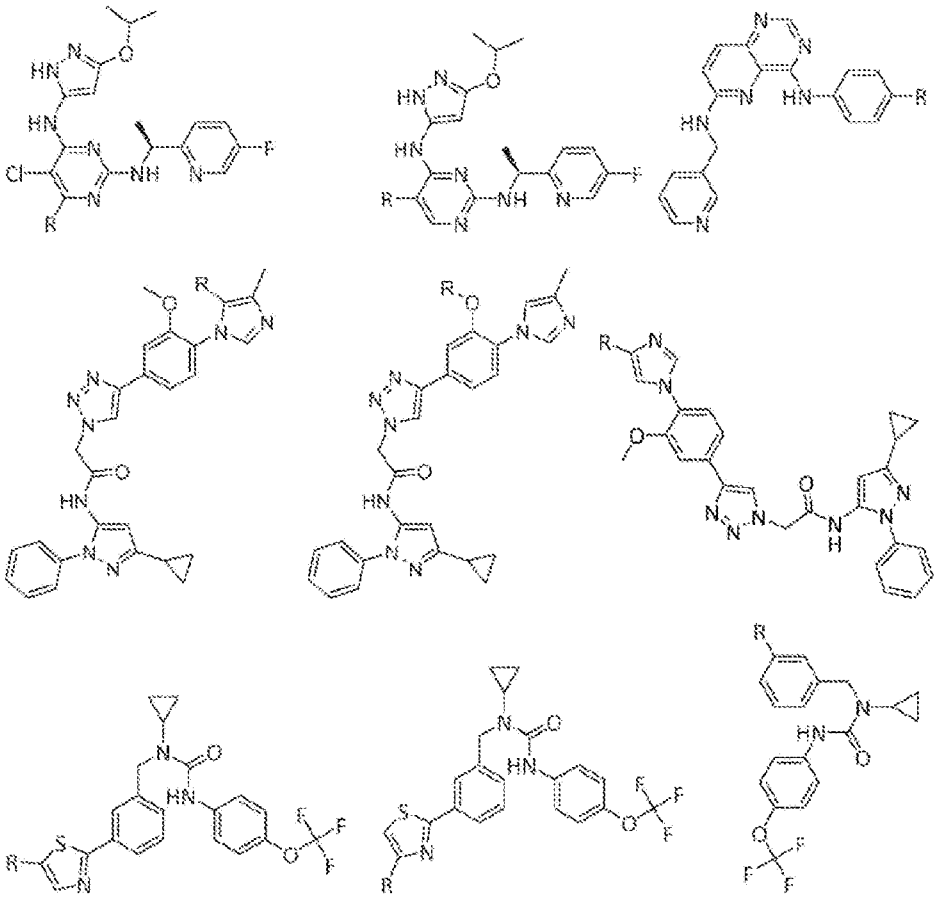


FIG. 8CC

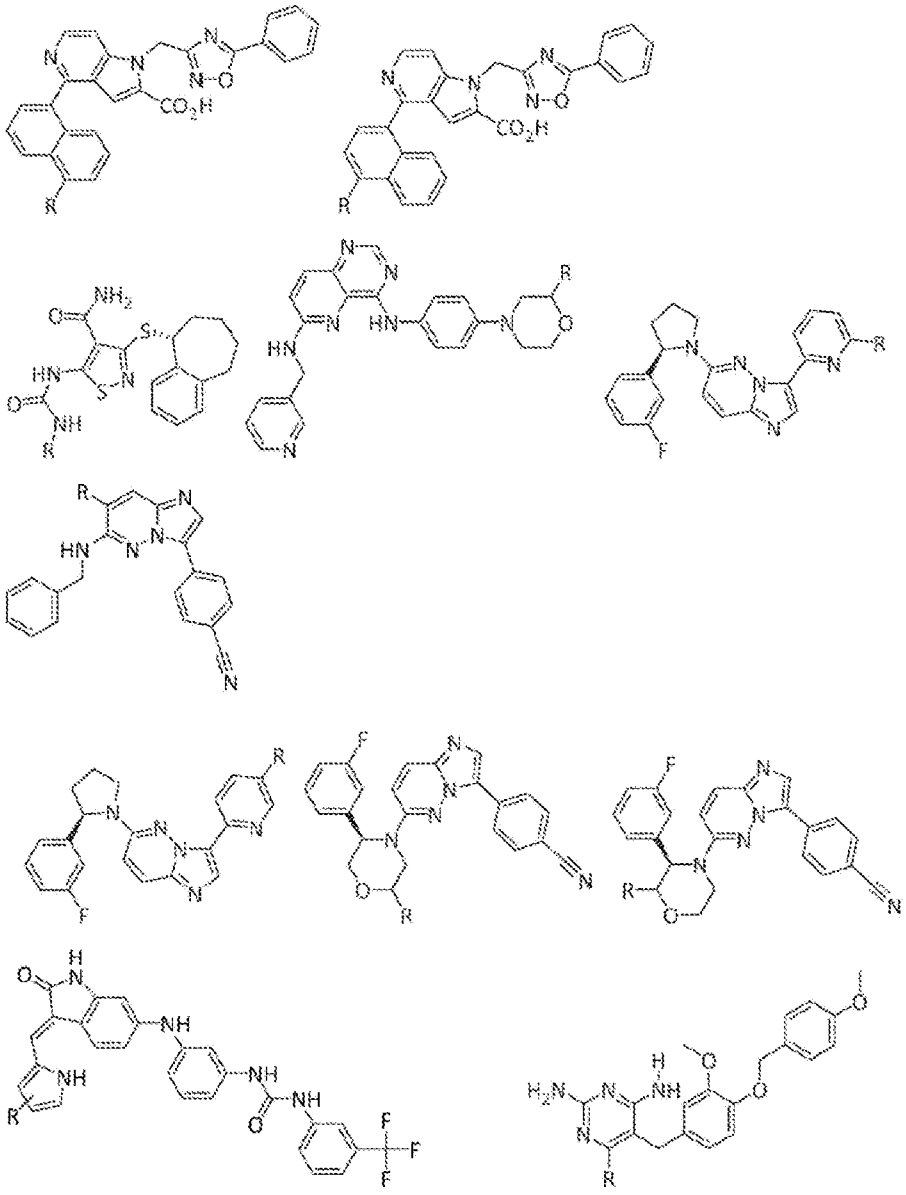


FIG. 8DD

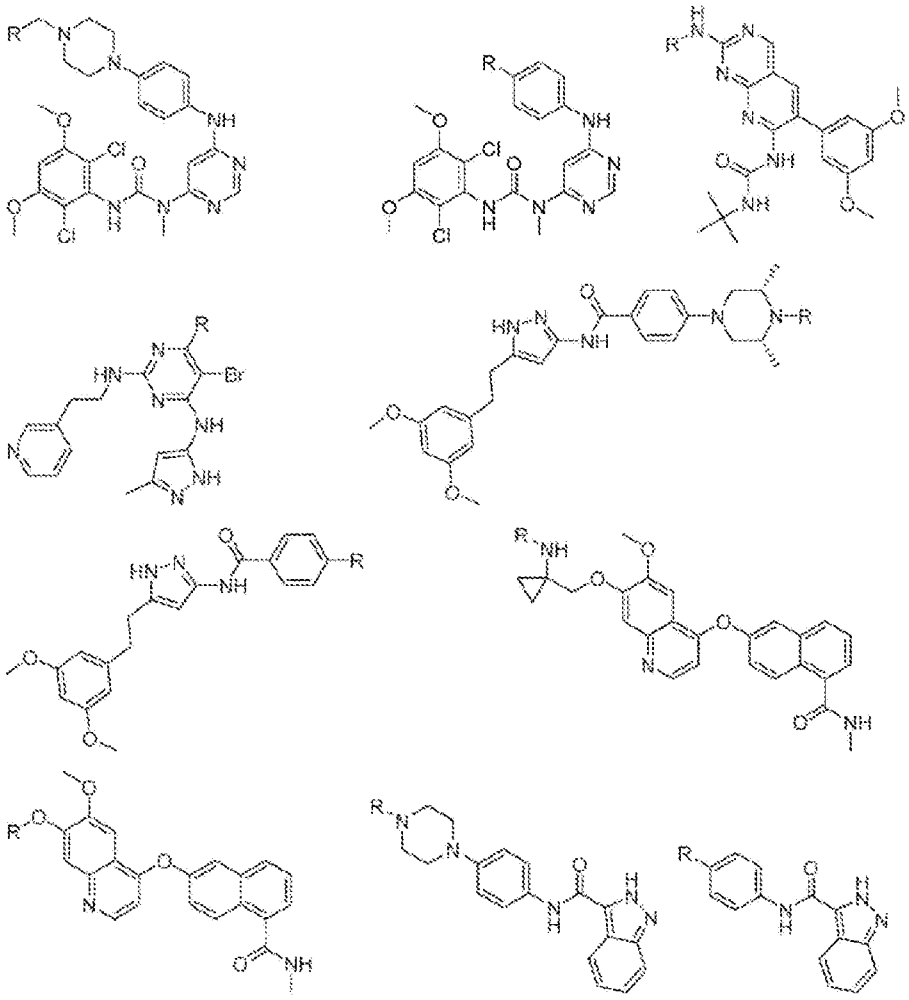


FIG. 8EE

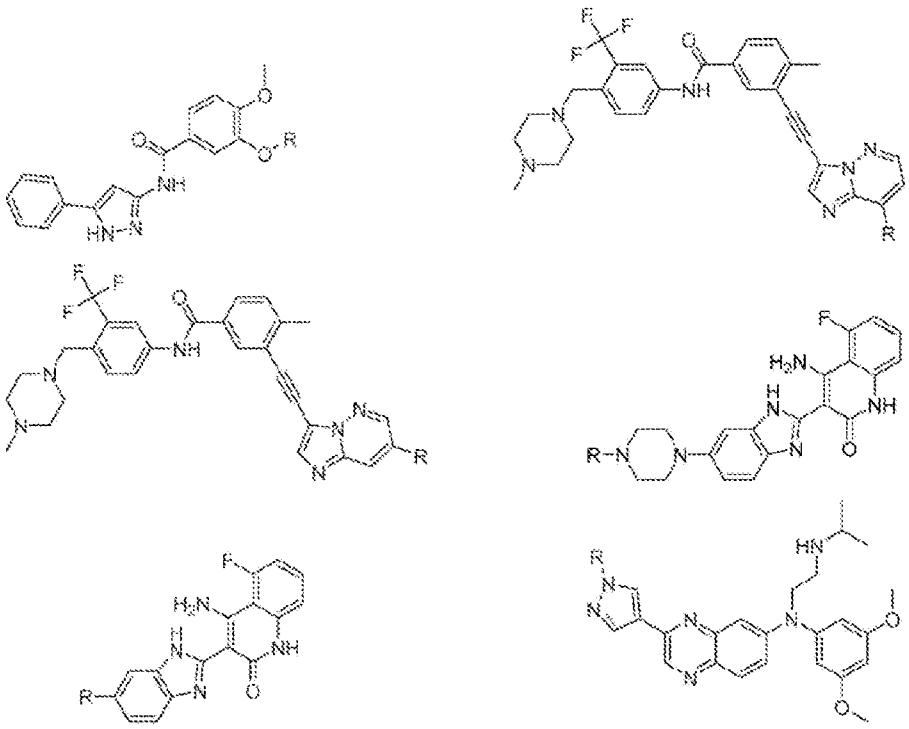


FIG. 8FF

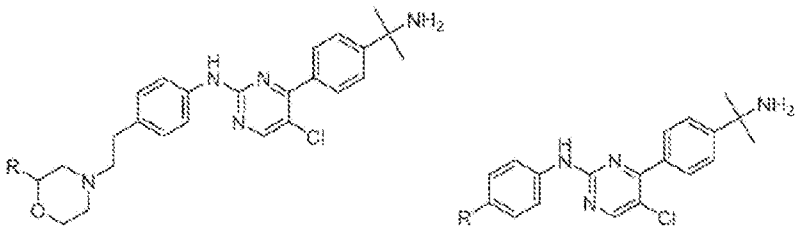


FIG. 8GG

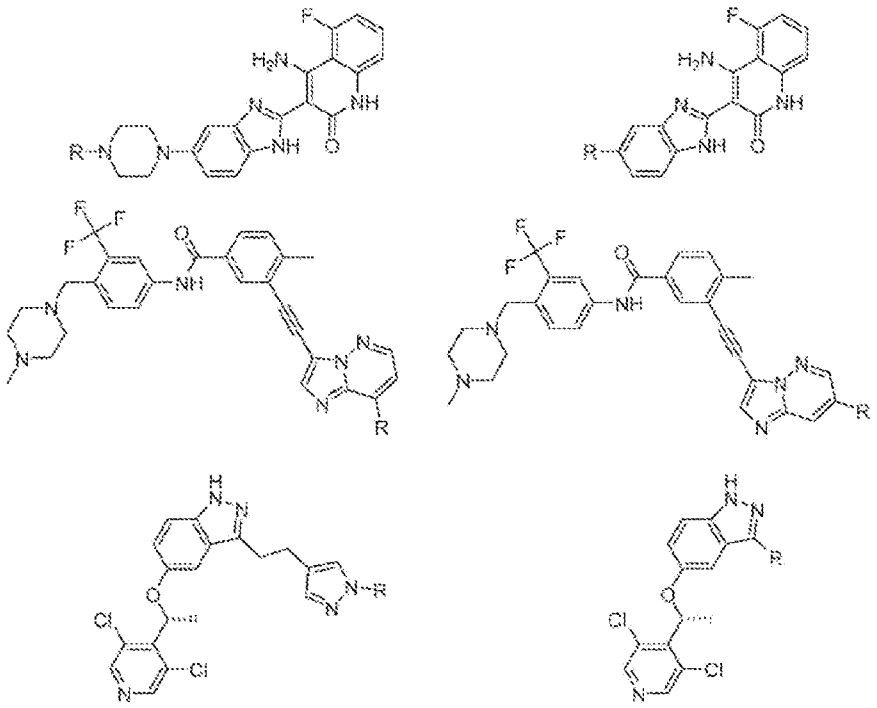


FIG. 8HH

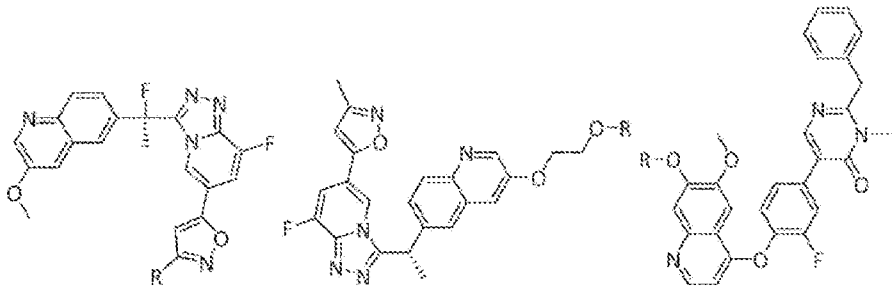


FIG. 8II

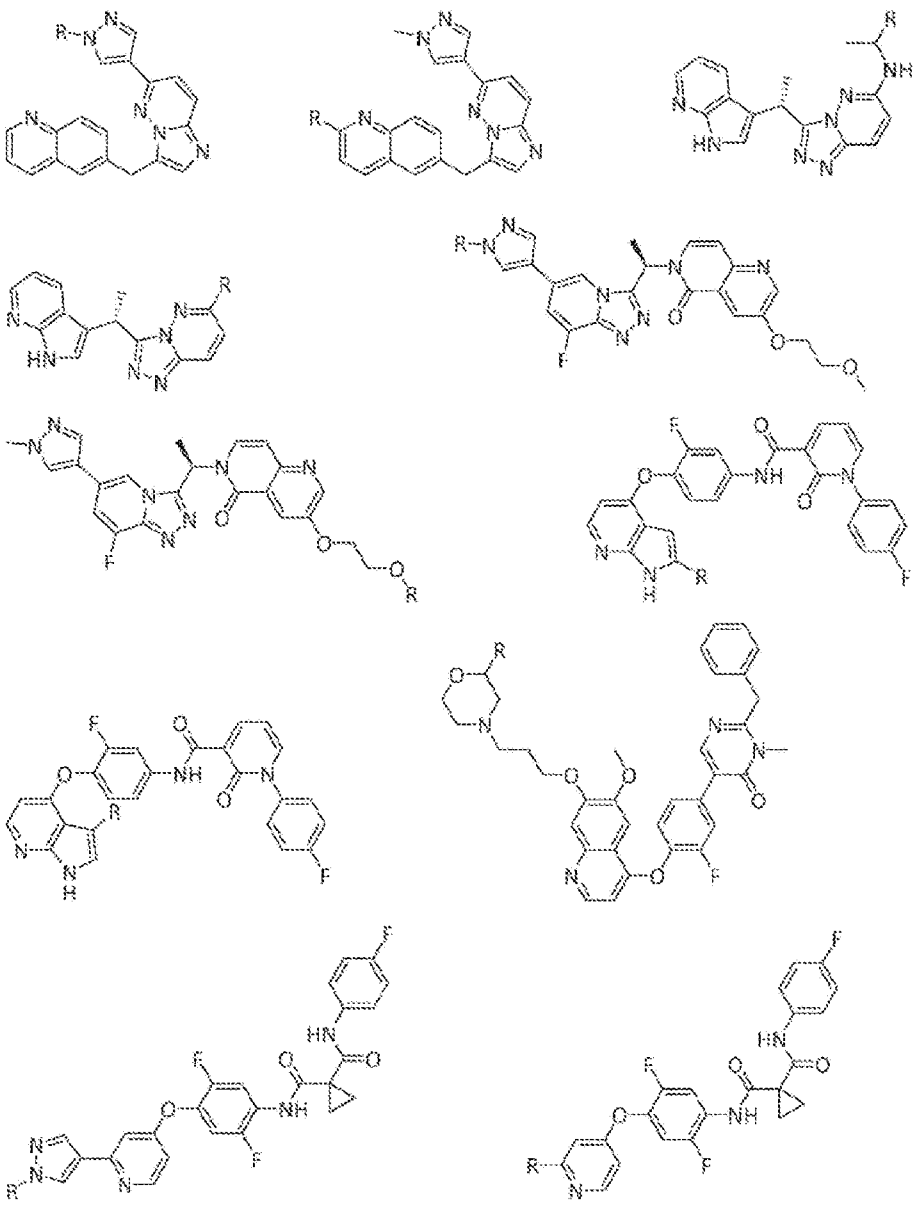


FIG. 8JJ

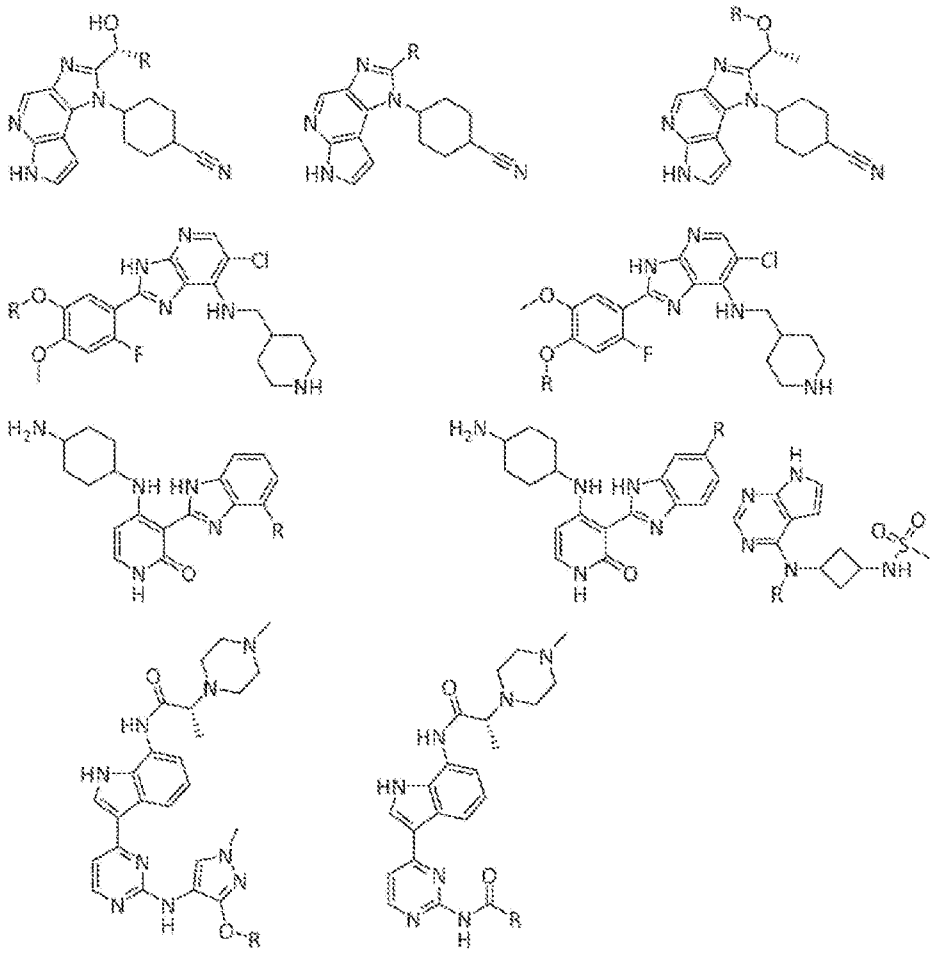


FIG. 8KK

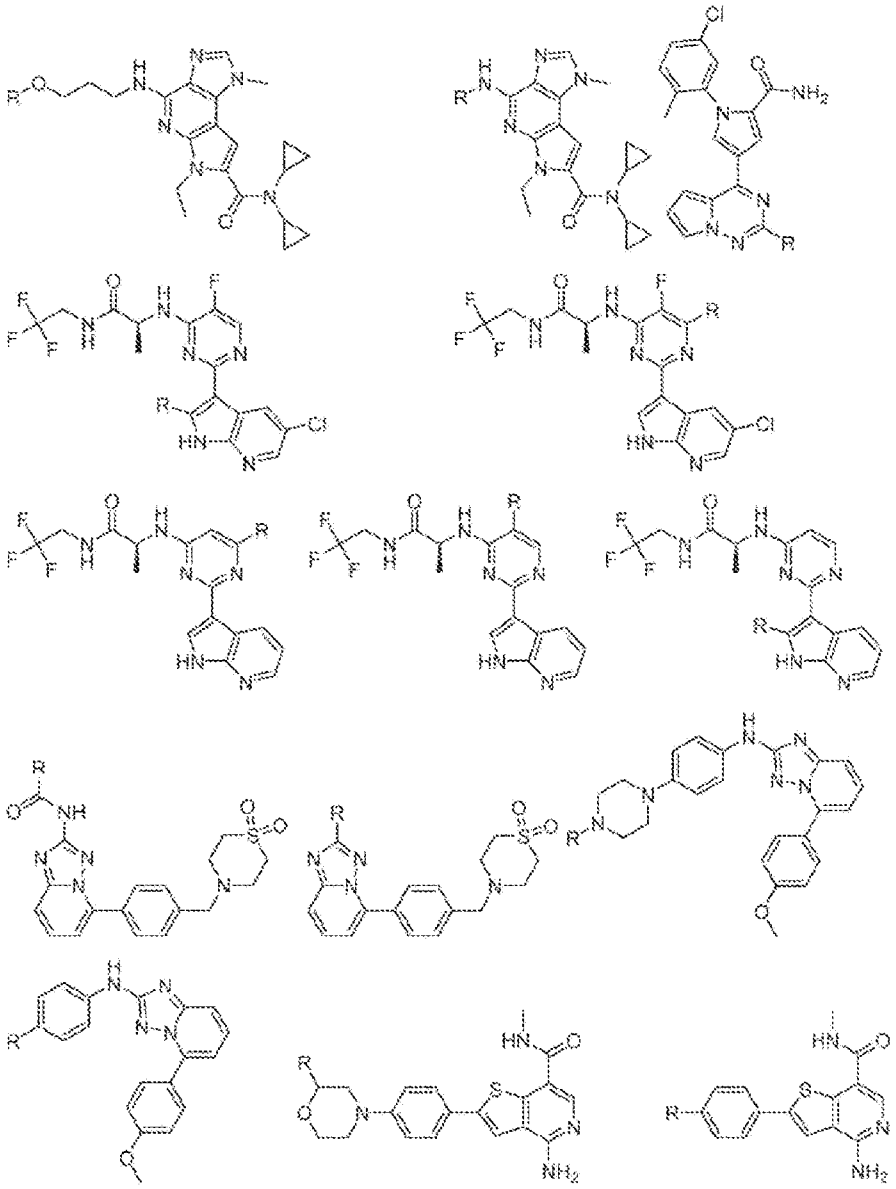


FIG. 8LL

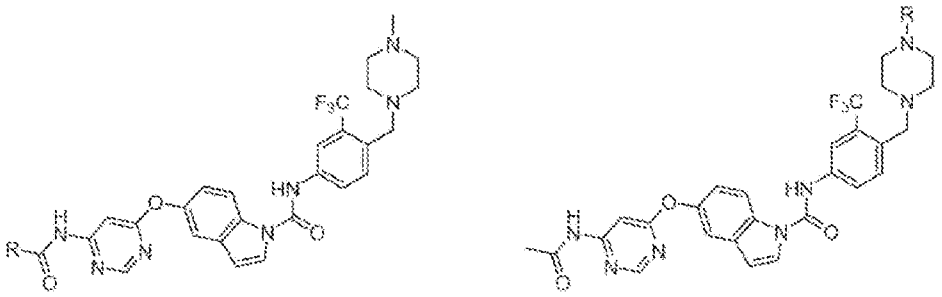


FIG. 8MM

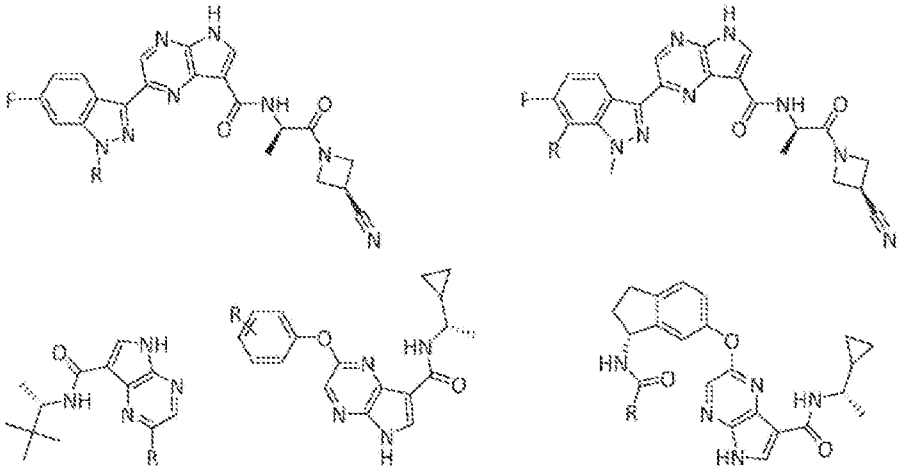


FIG. 8NN

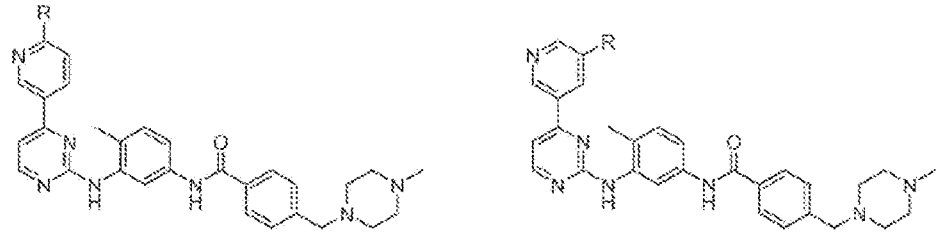


FIG. 8OO

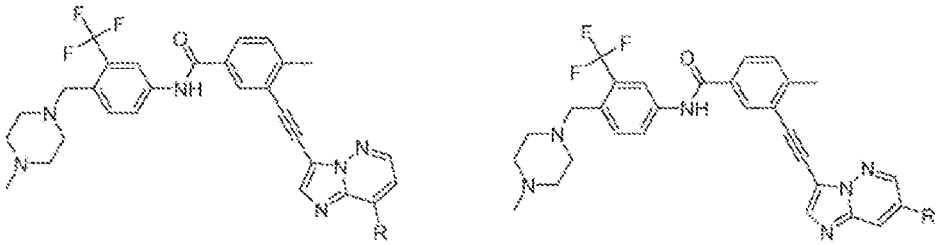


FIG. 8PP

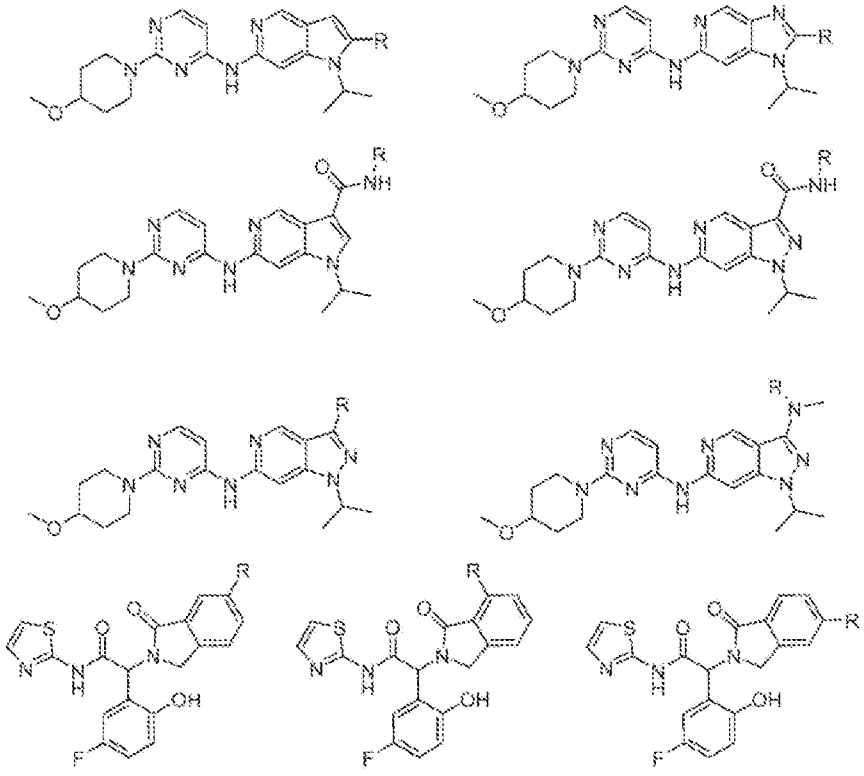


FIG. 8QQ

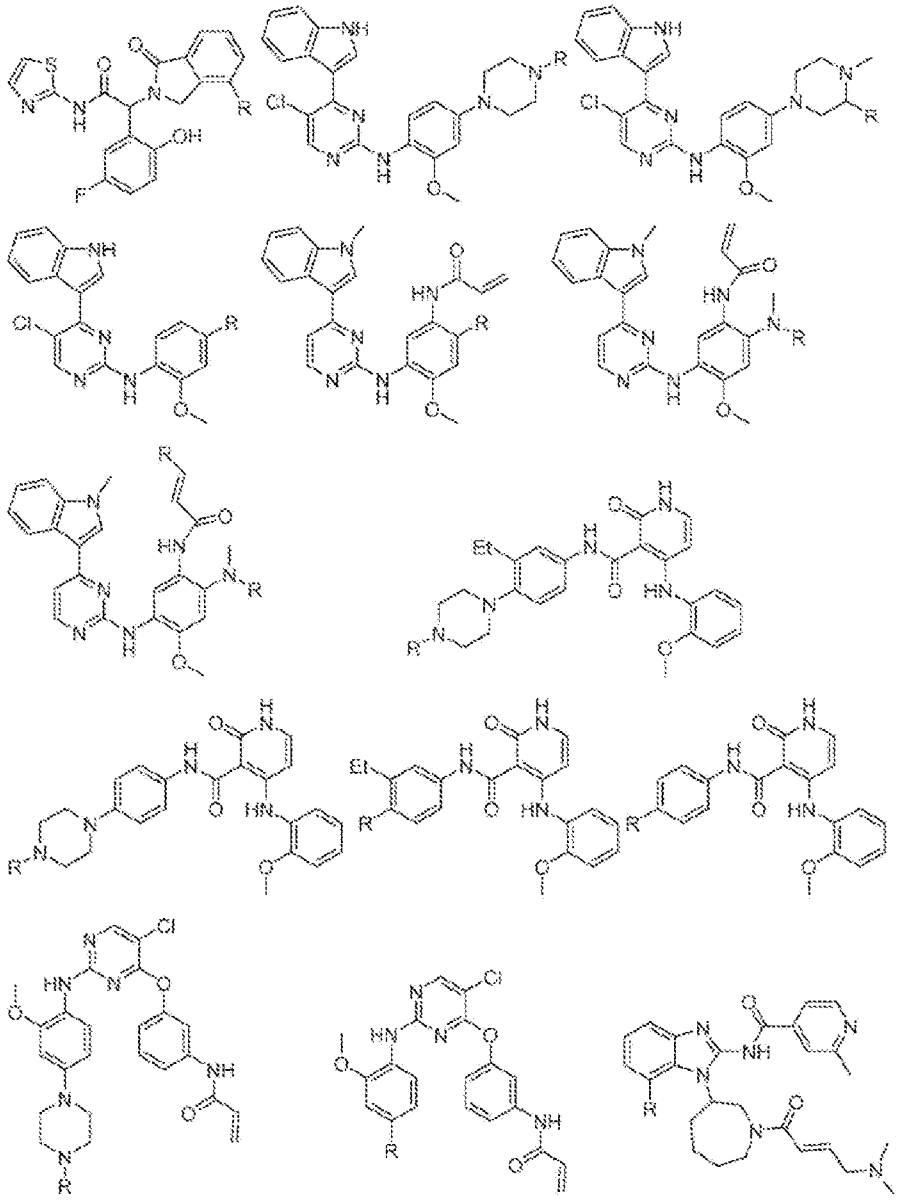


FIG. 8RR

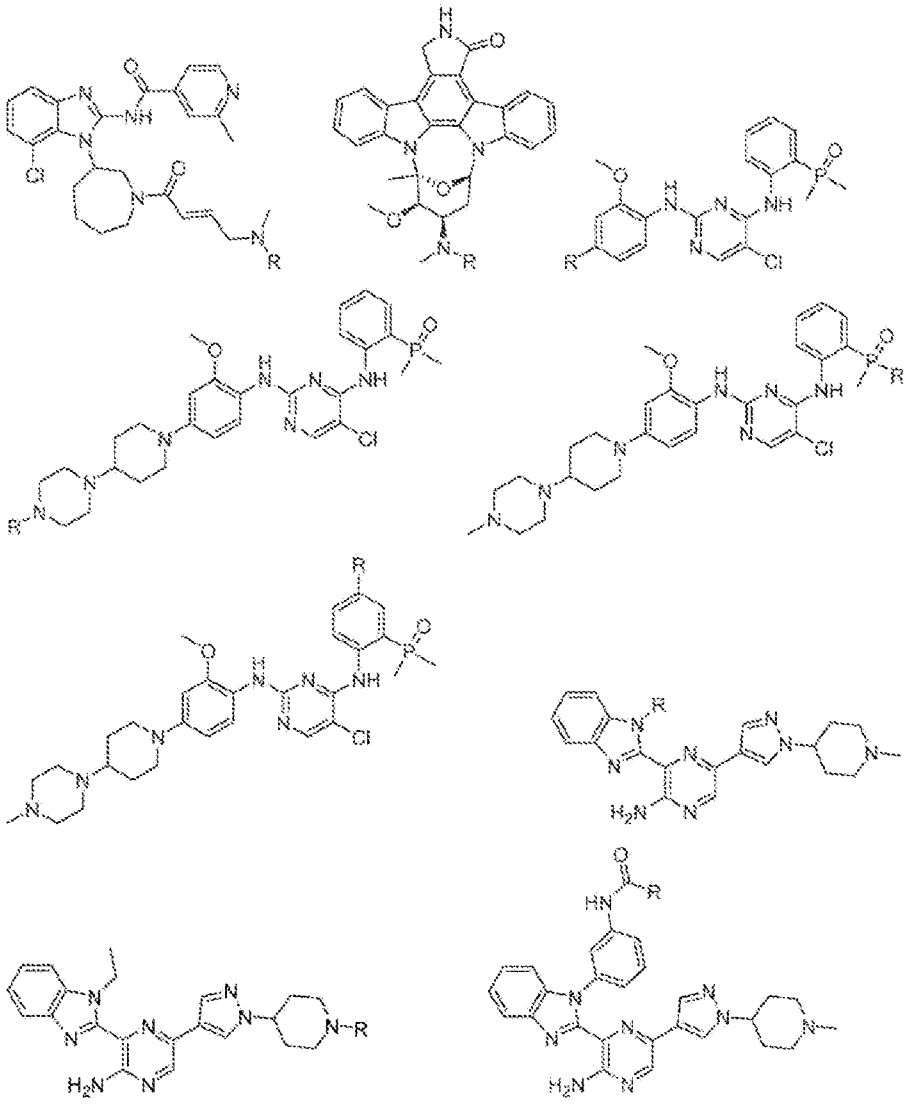


FIG. 8SS

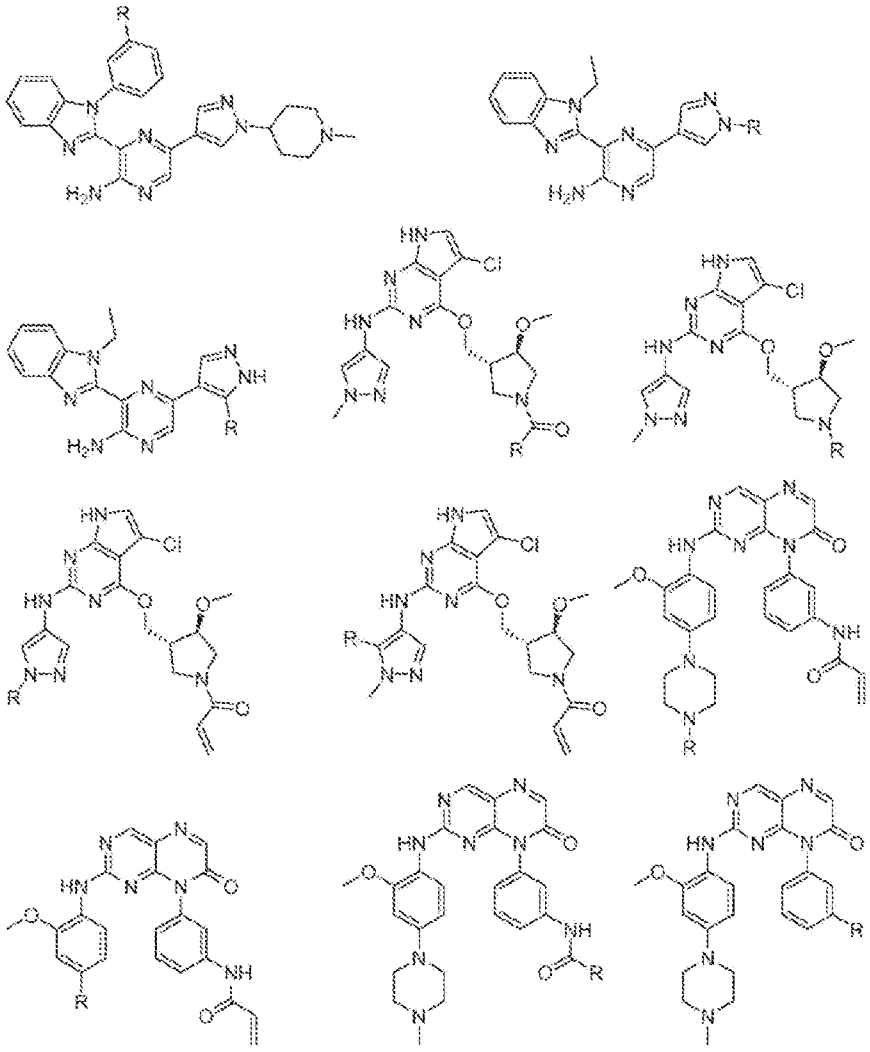


FIG. 8TT

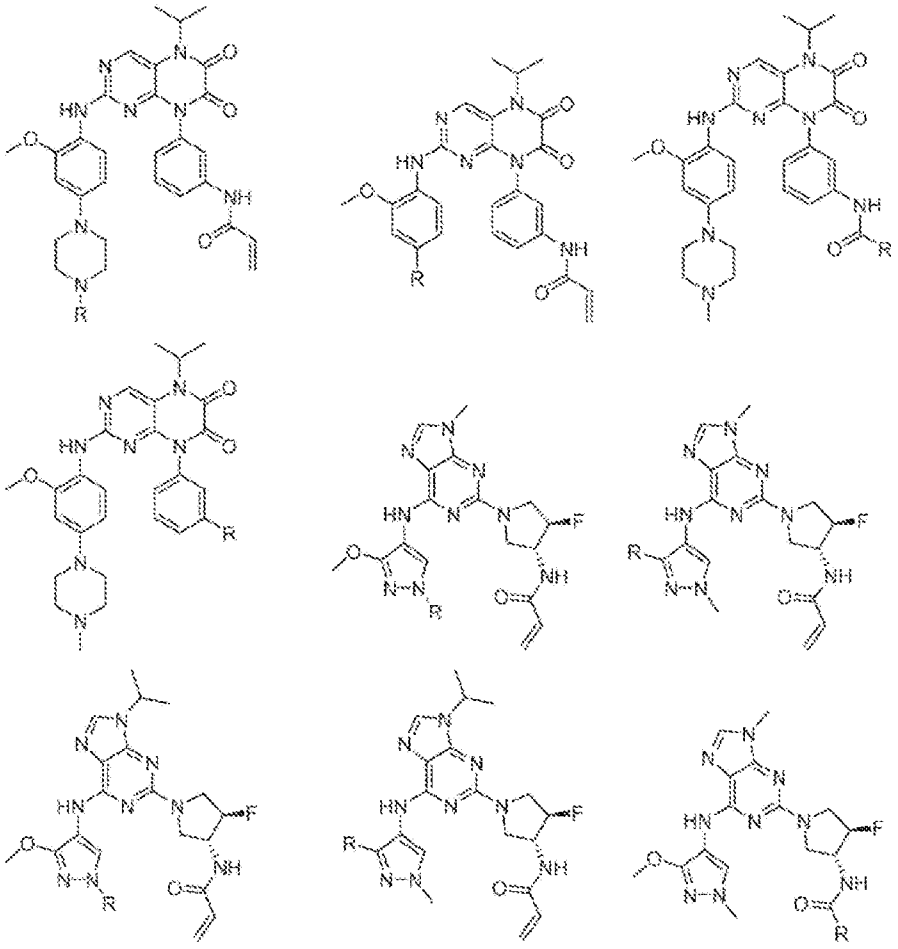


FIG. 8UU

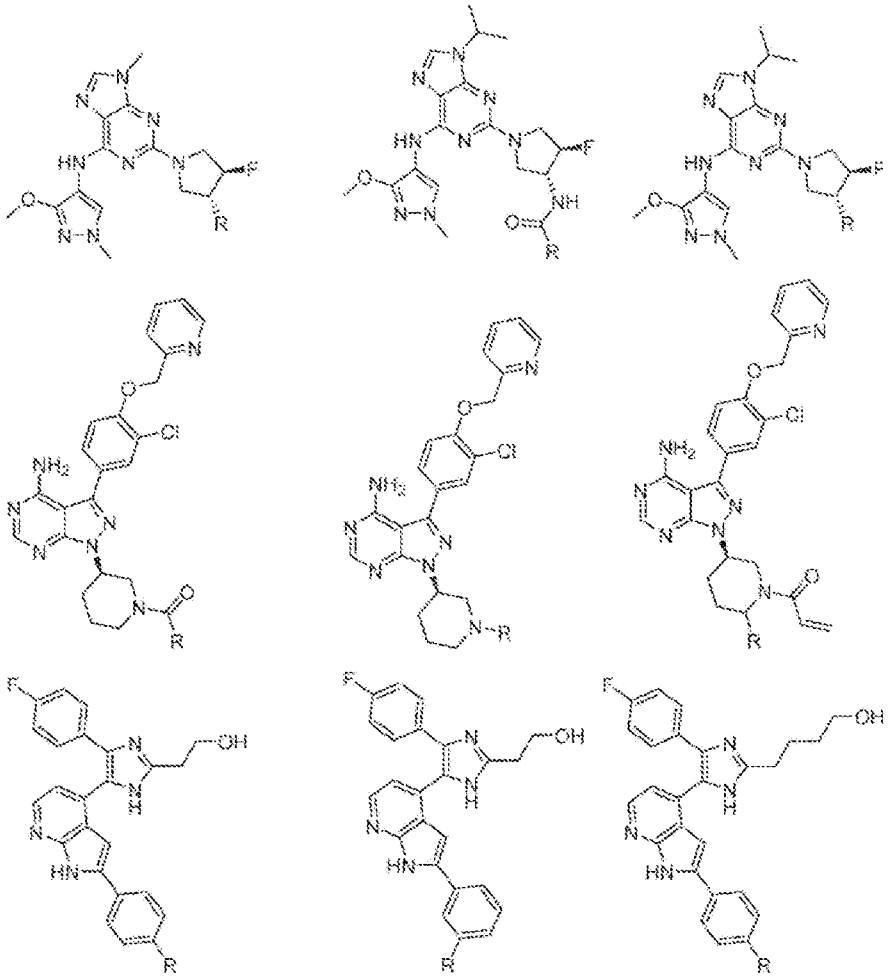


FIG. 8VV

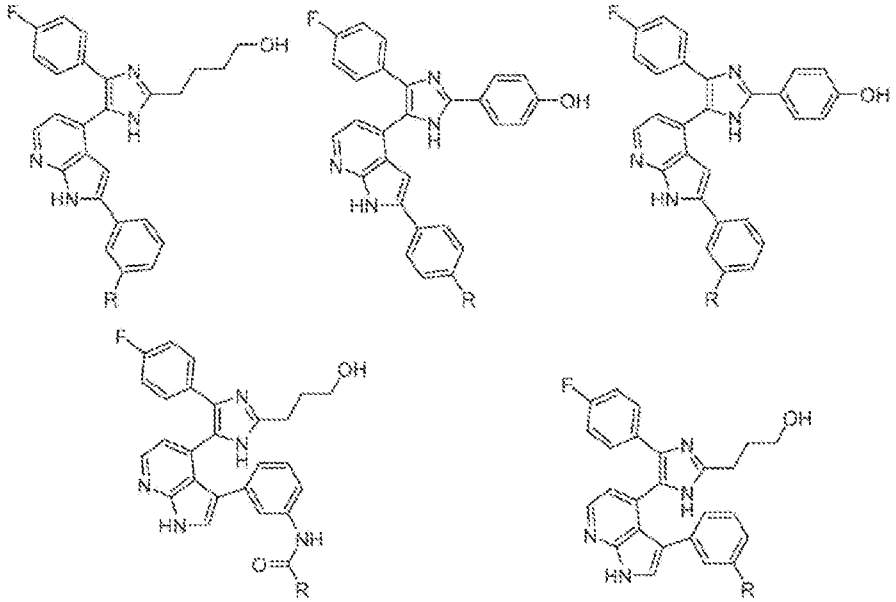


FIG. 8WW

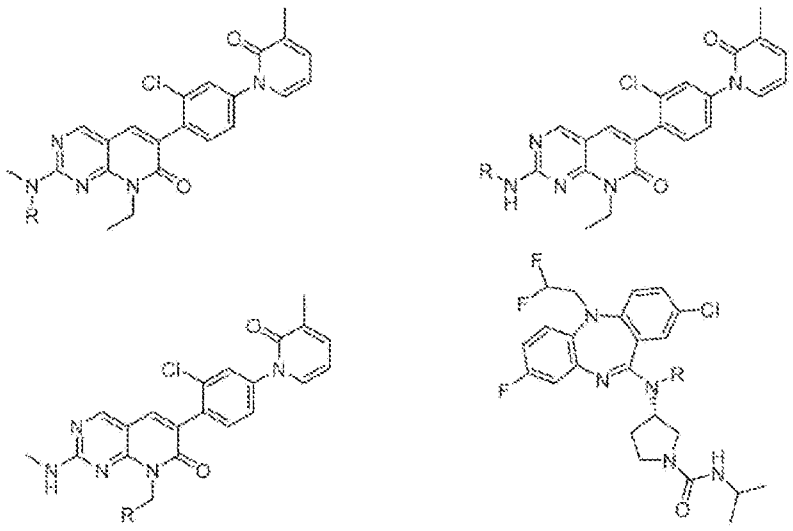


FIG. 8XX

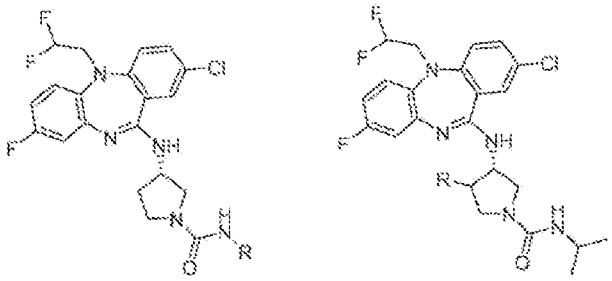


FIG. 8YY

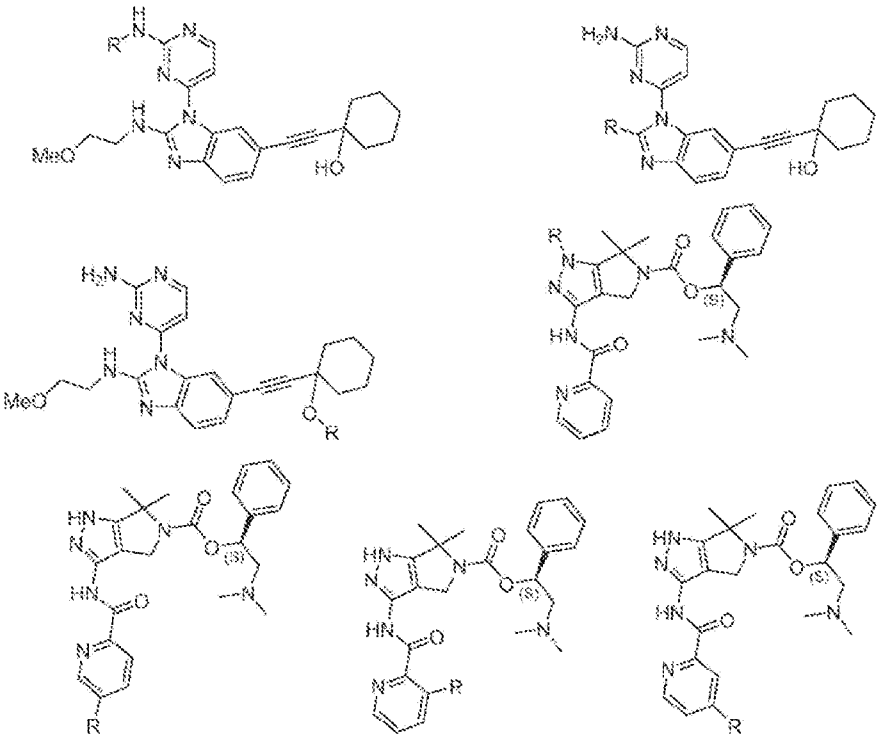


FIG. 8ZZ

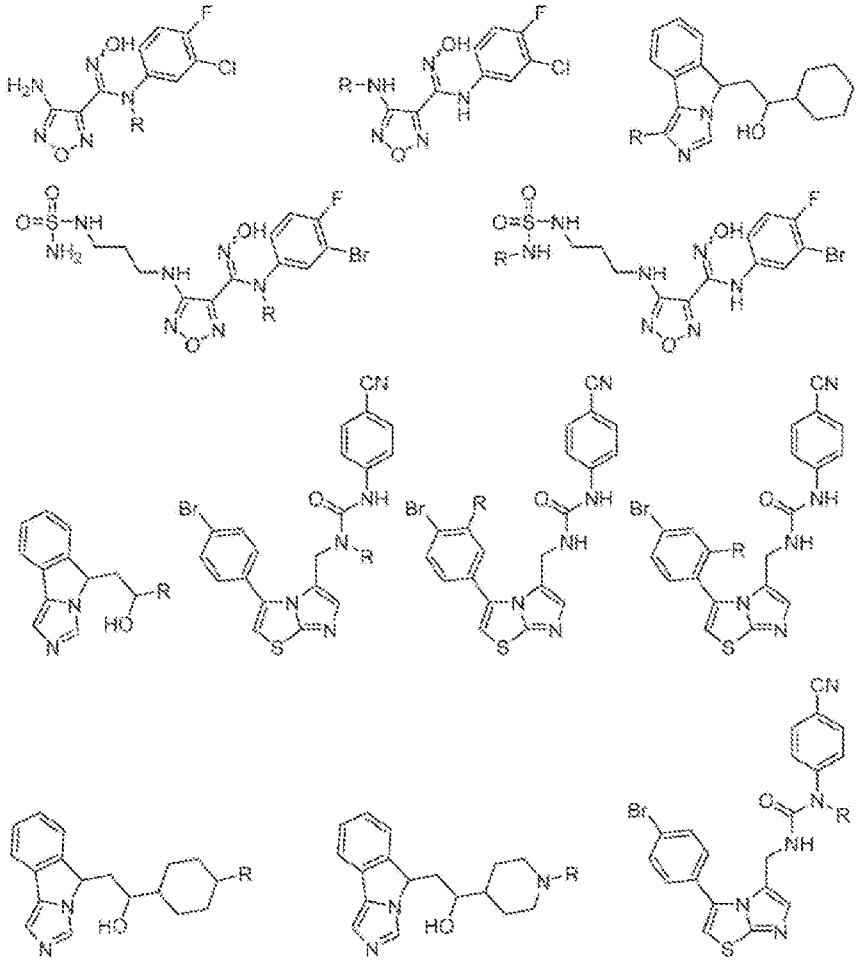


FIG. 8AAA

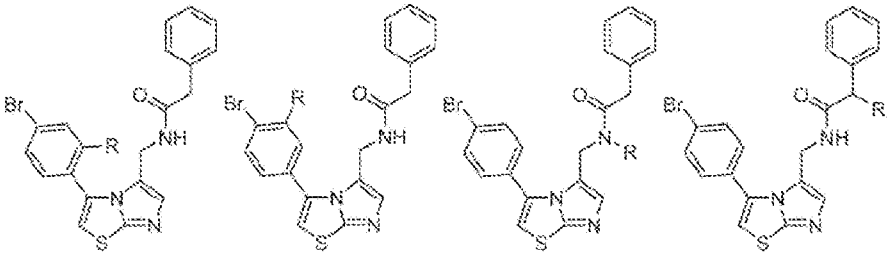


FIG. 8BBB

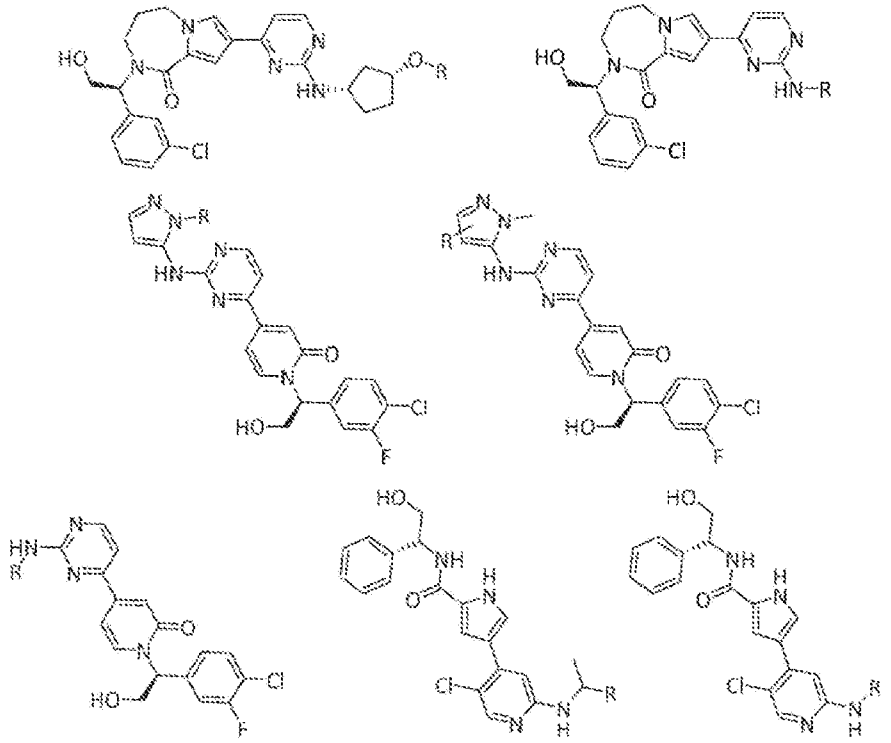


FIG. 8CCC

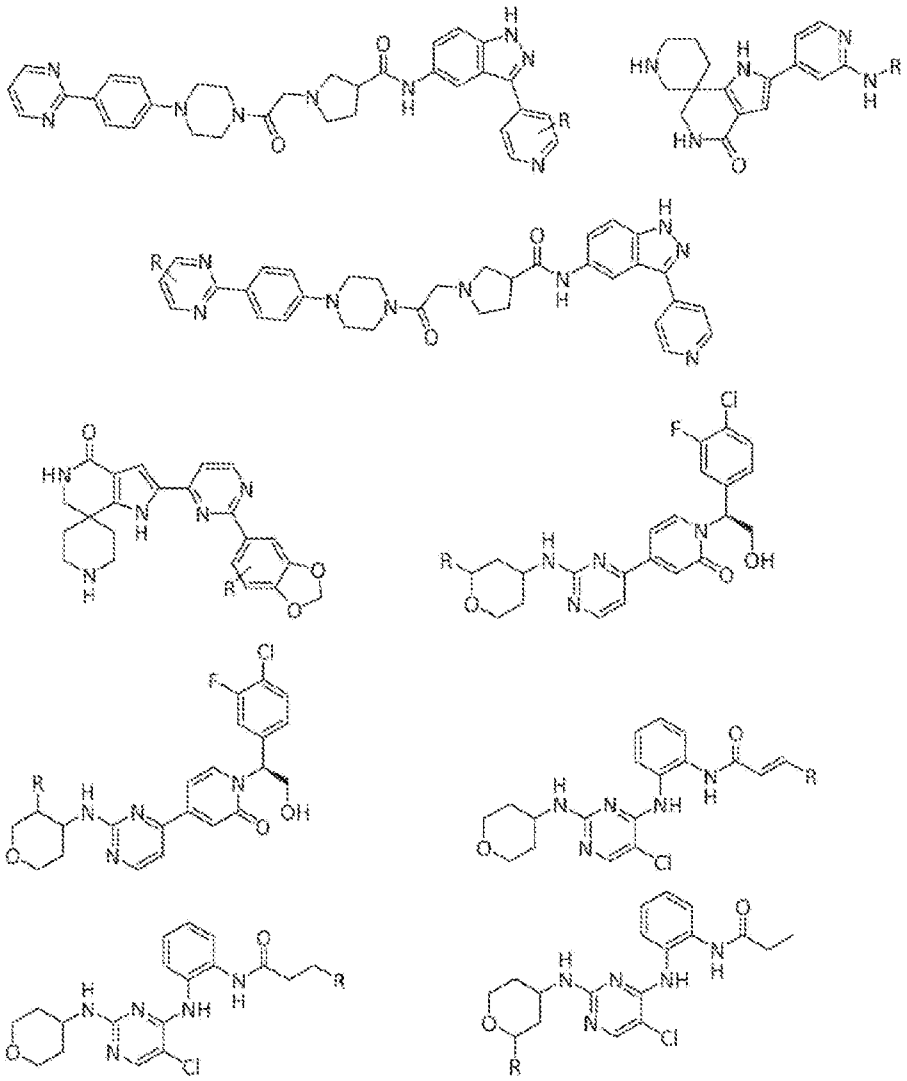


FIG. 8DDD

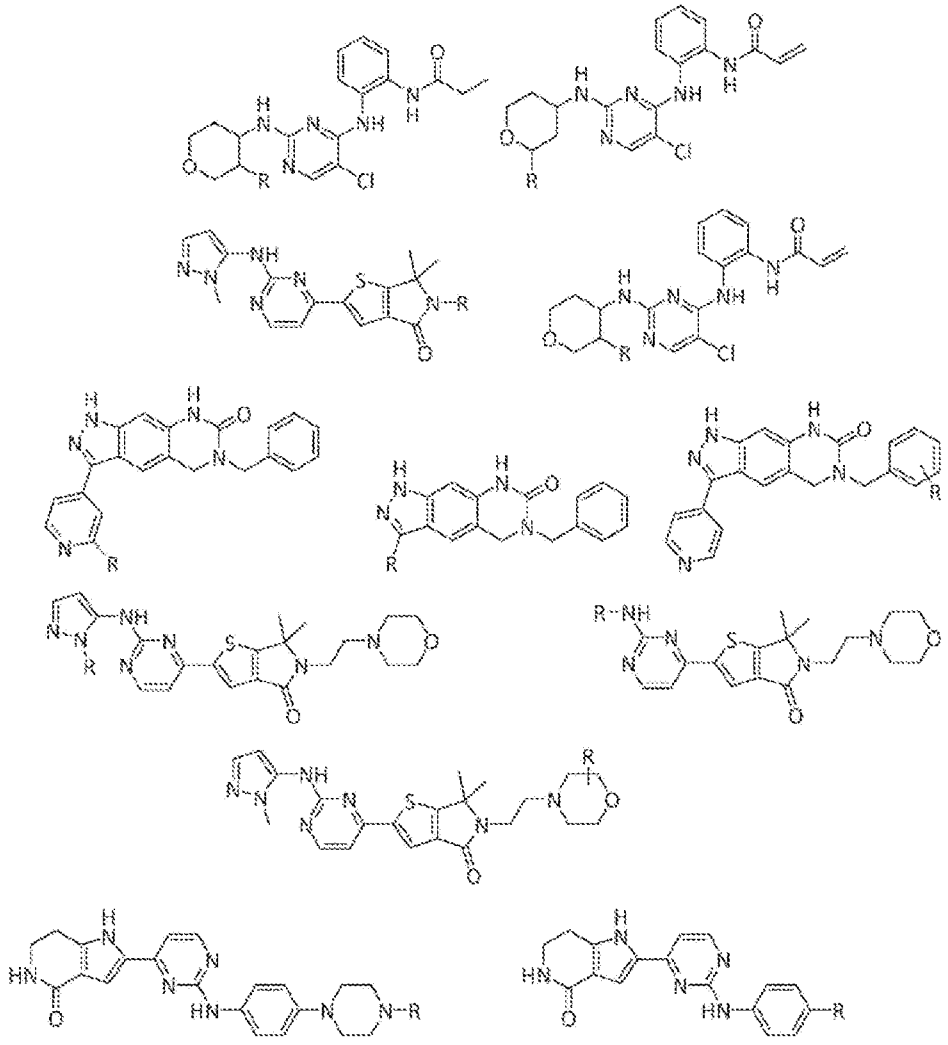


FIG. 8EEE

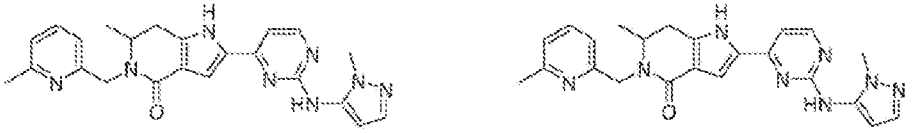


FIG. 8FFF

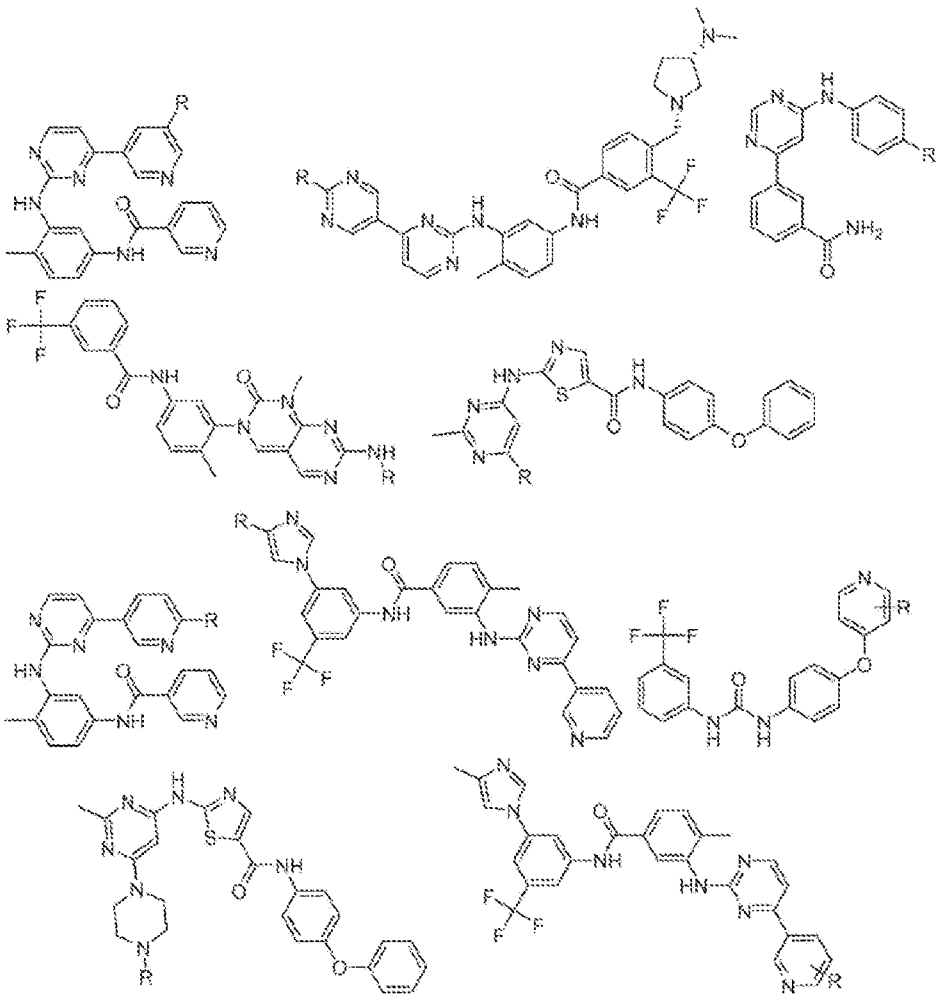


FIG. 8GGG

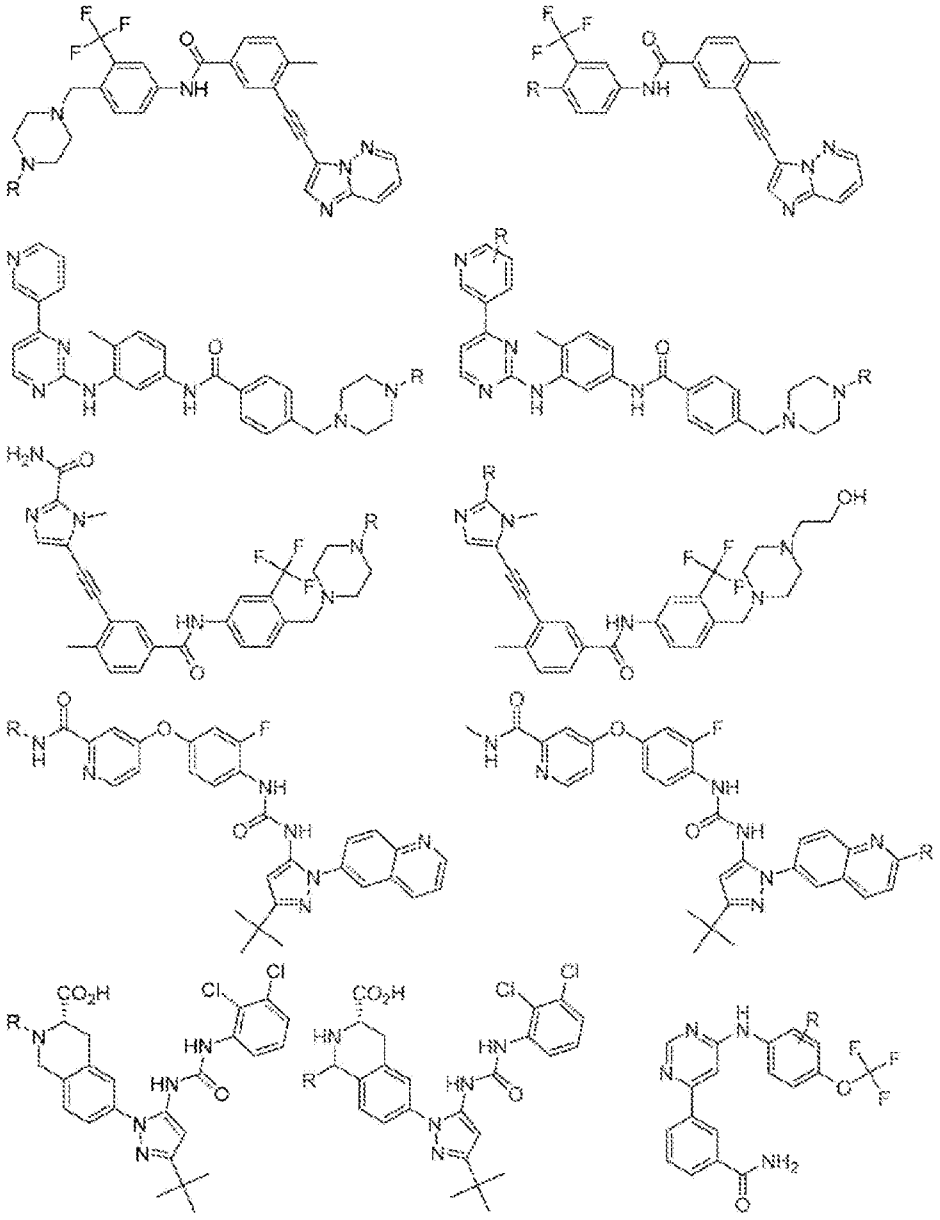


FIG. 8HHH

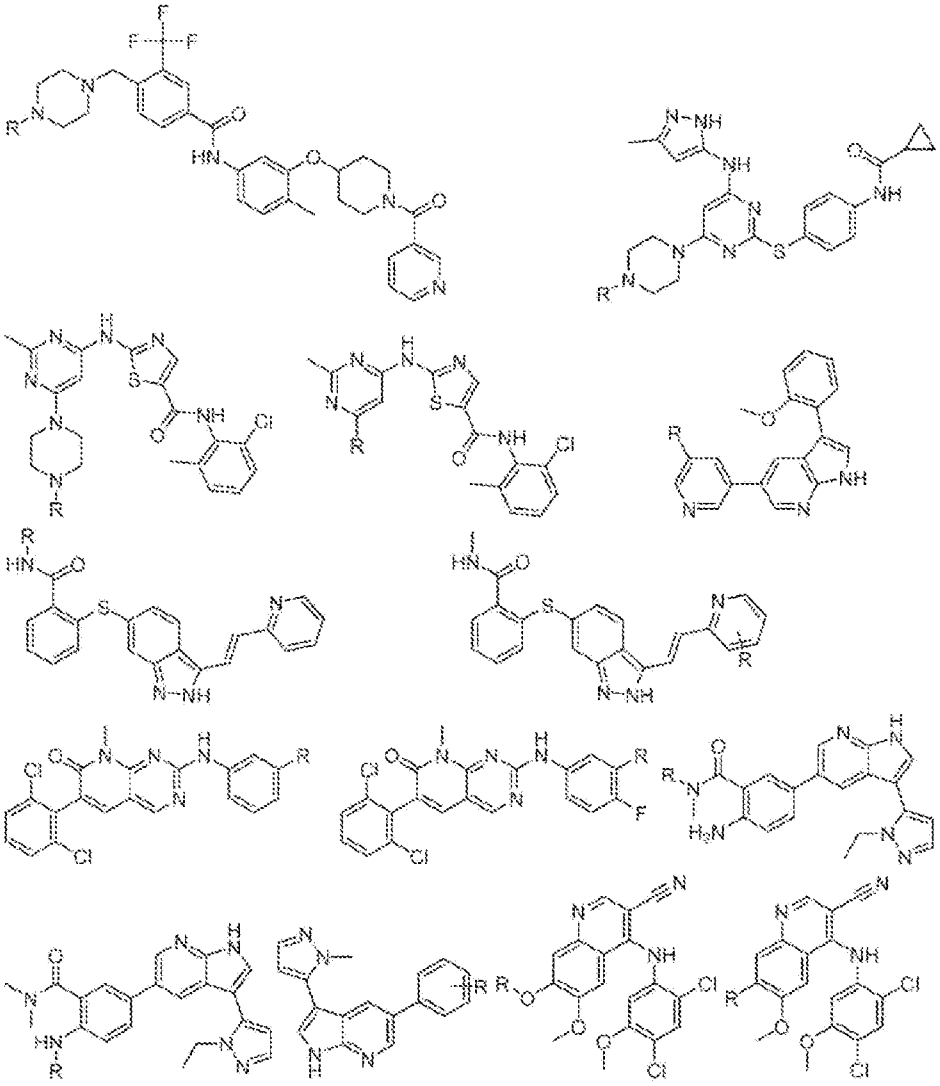


FIG. 8III

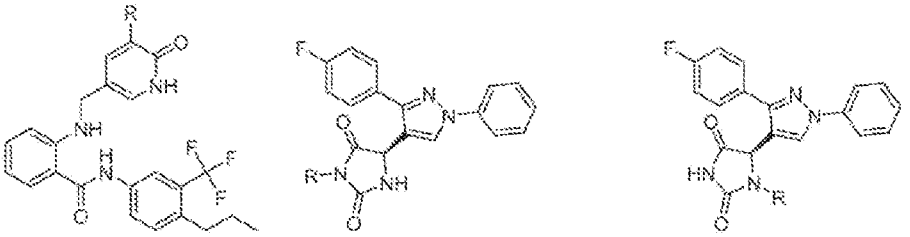


FIG. 8JJJ

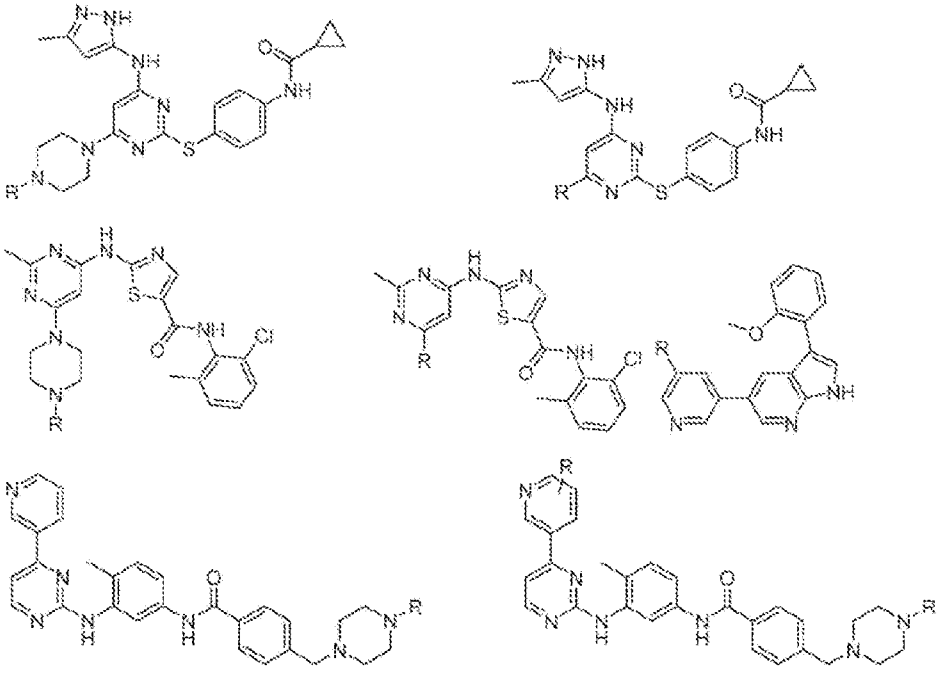


FIG. 8KKK

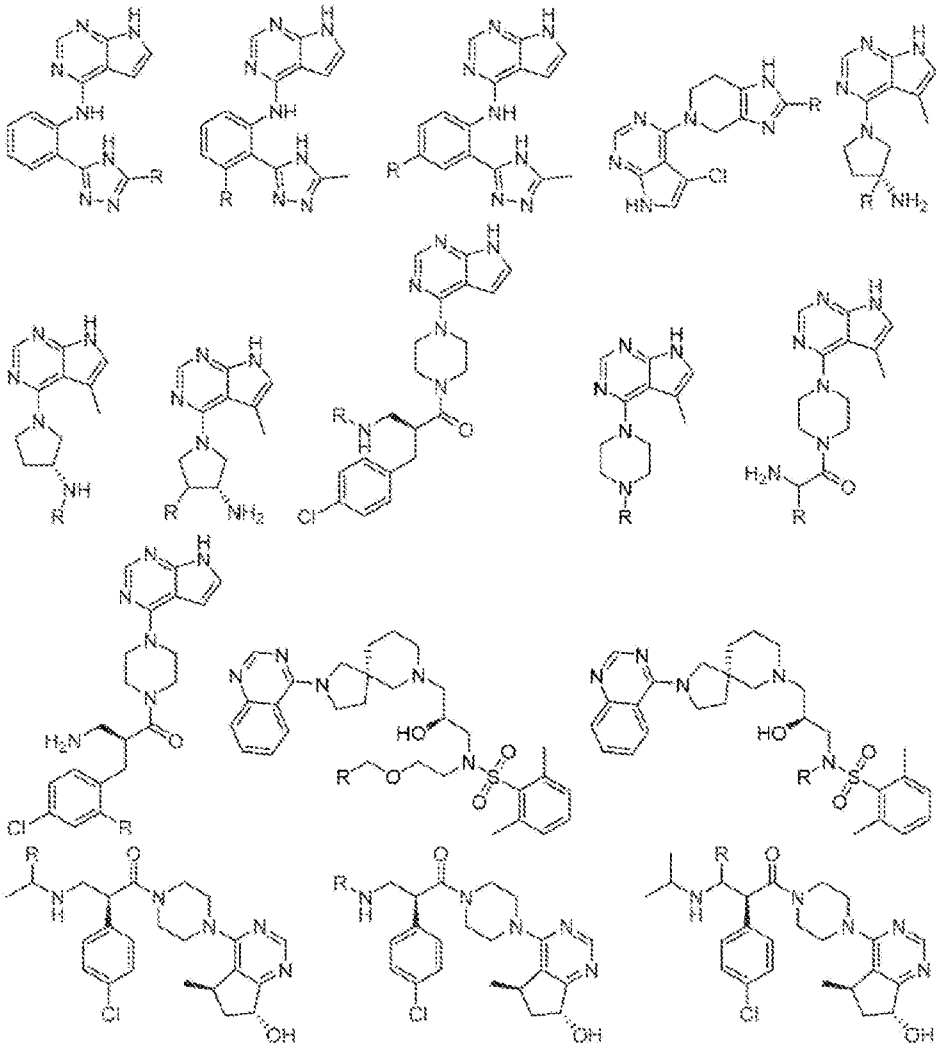


FIG. 8LLL

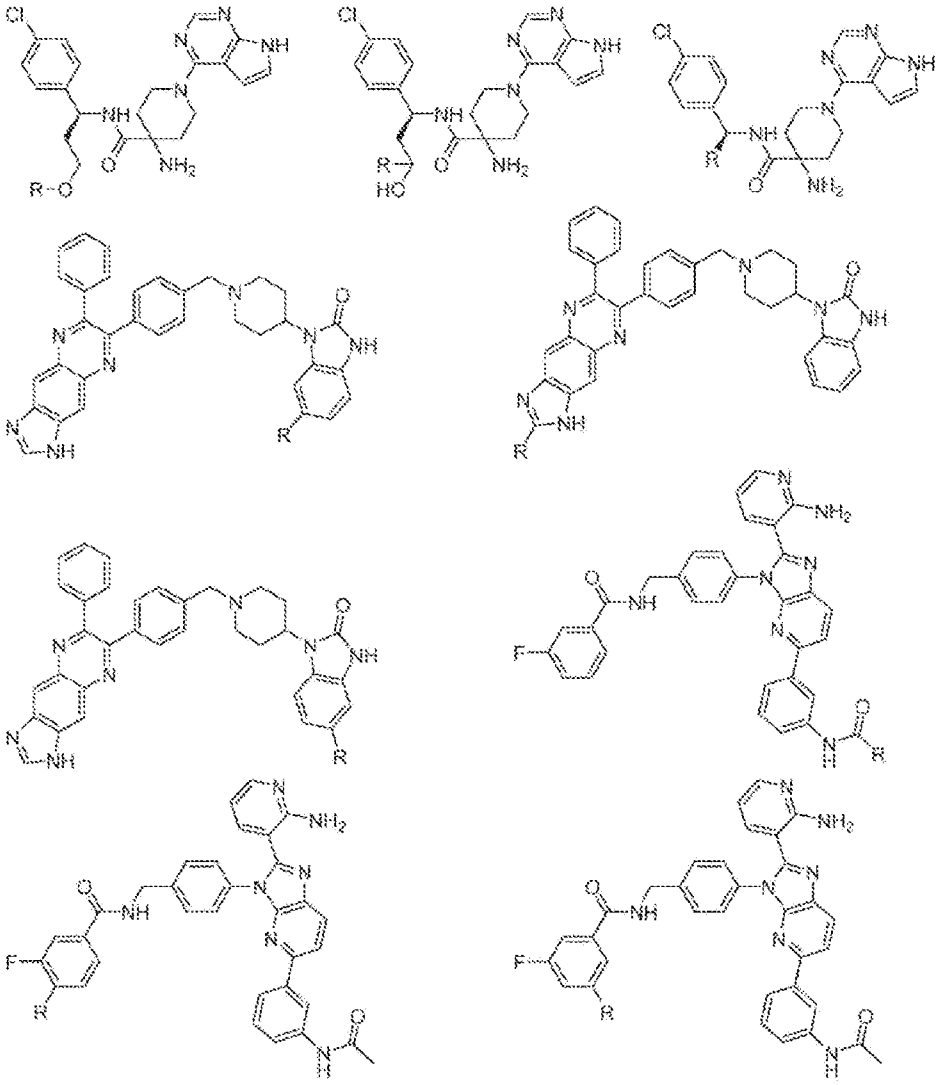


FIG. 8MMM

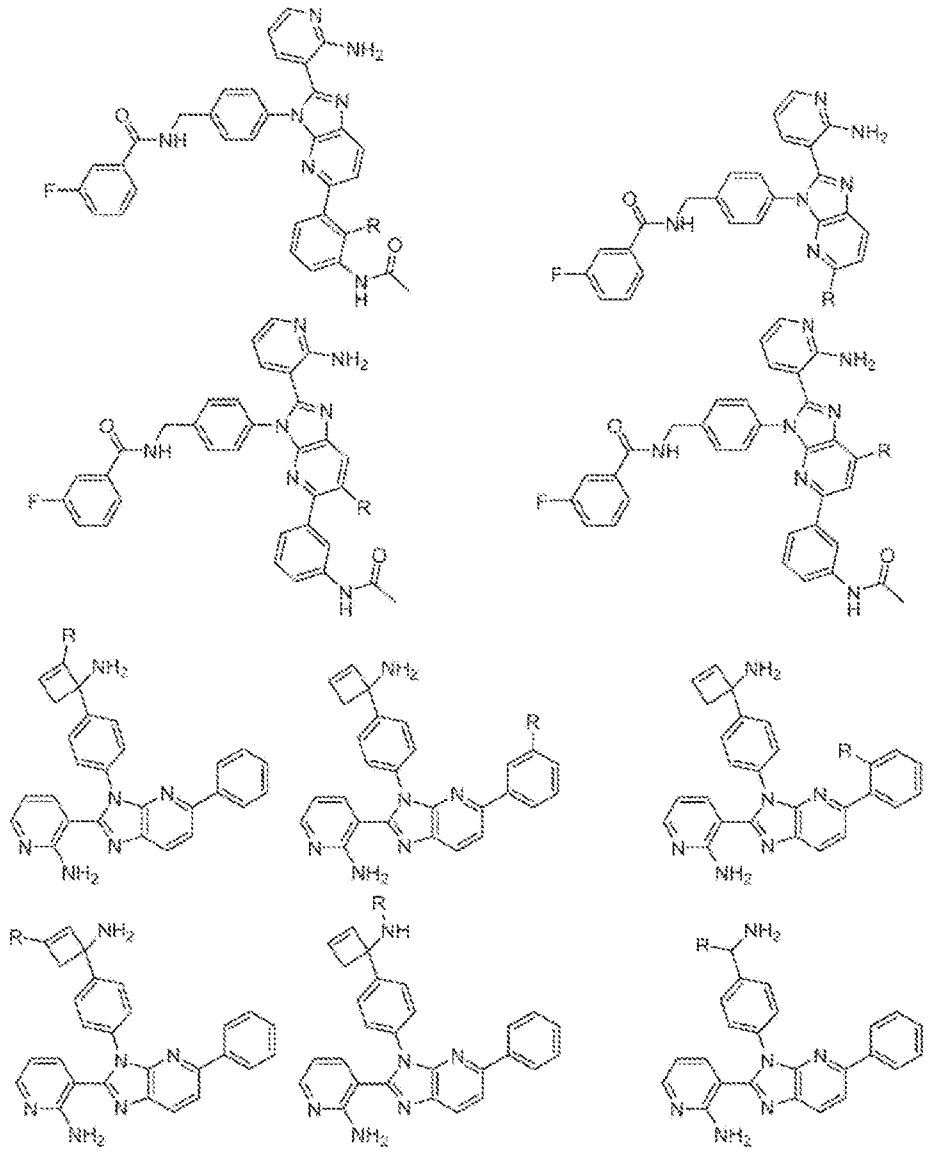


FIG. 8NNN

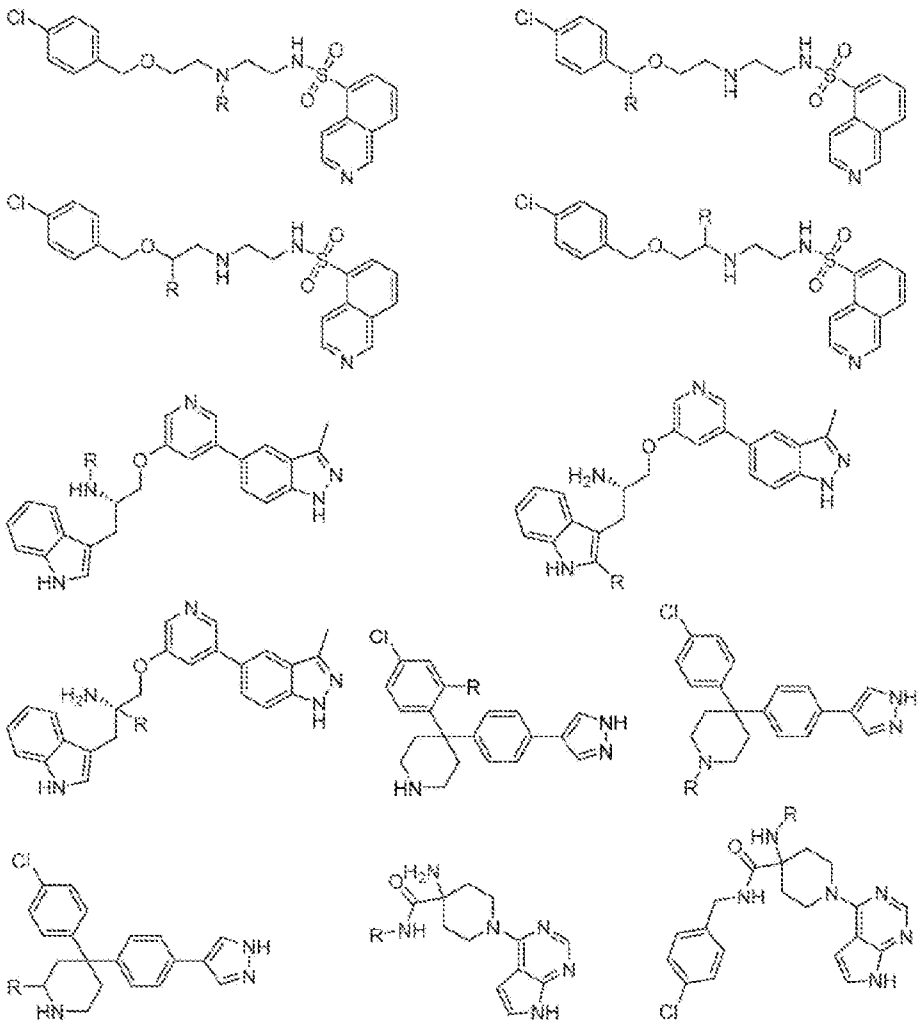


FIG. 8OOO

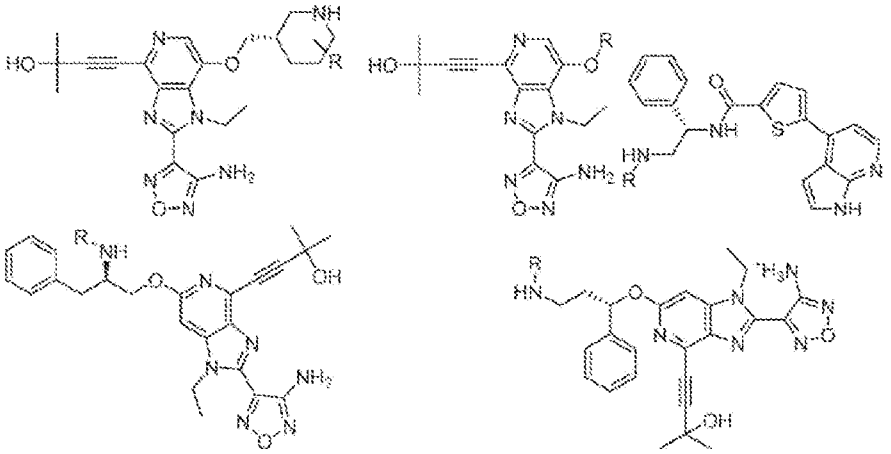


FIG. 8PPP

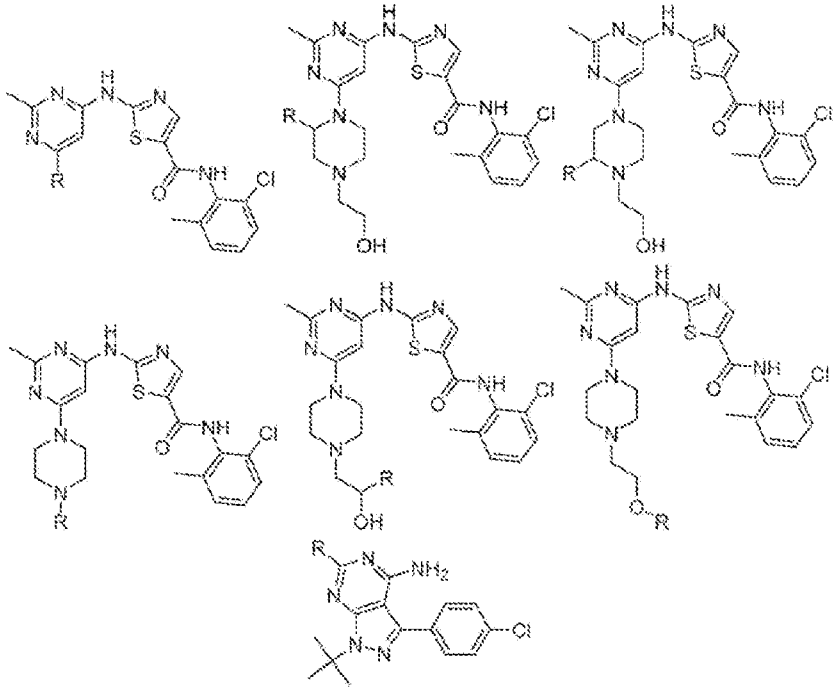


FIG. 8QQQ

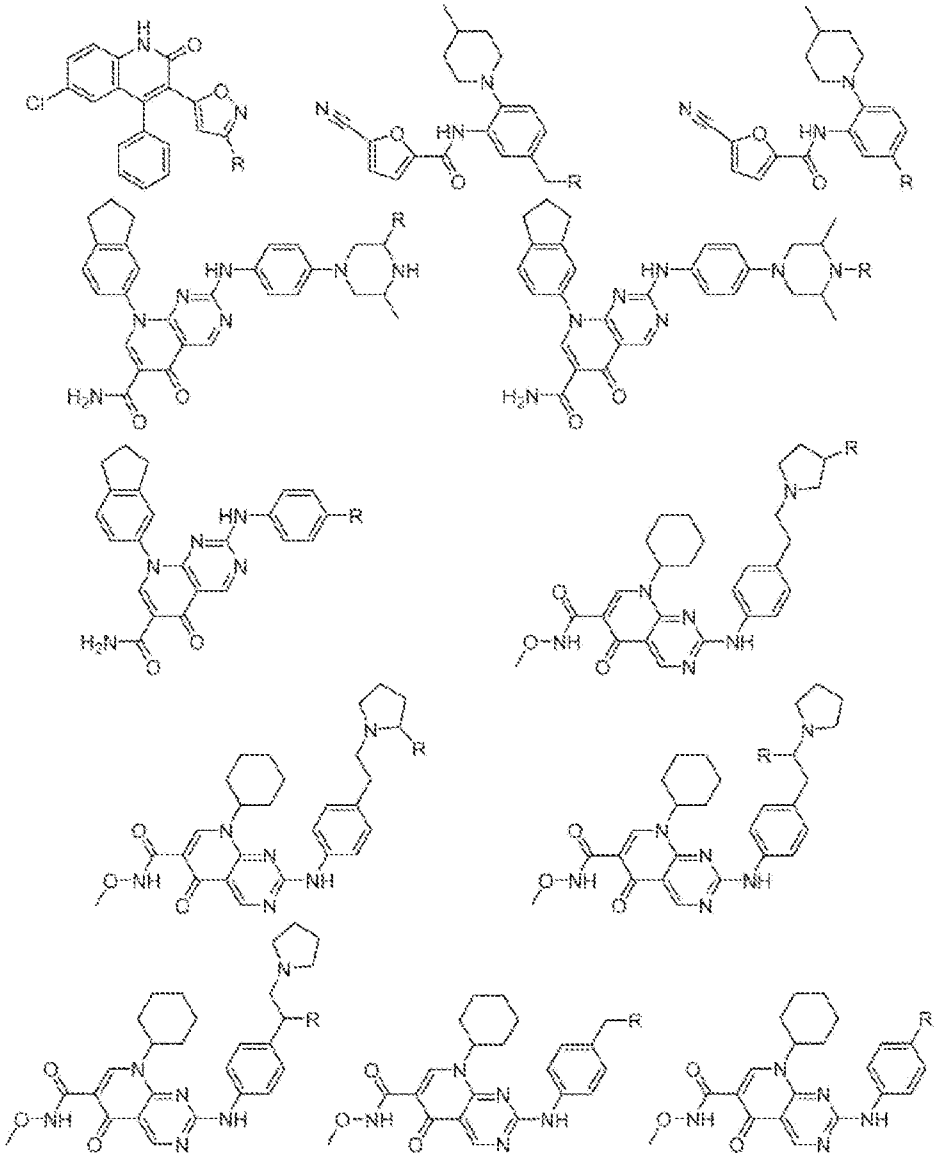


FIG 8RRR

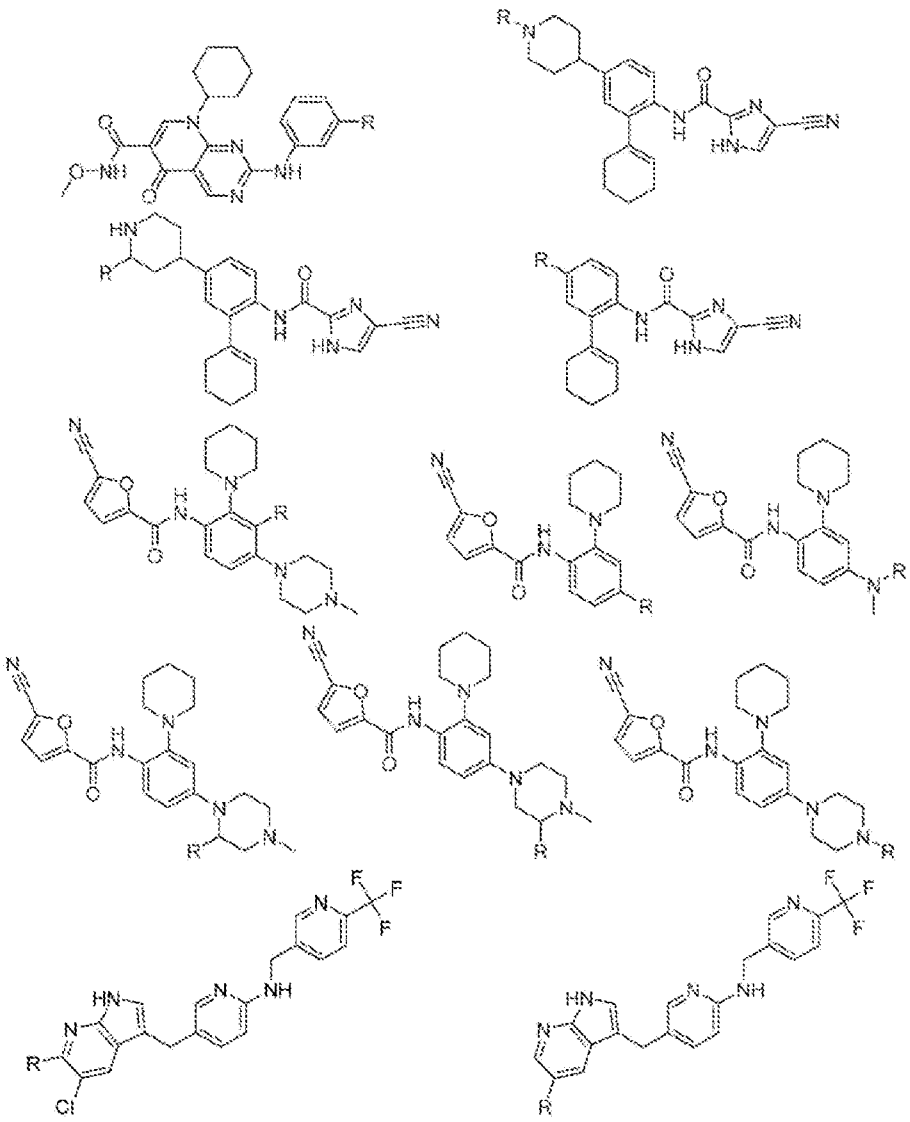


FIG. 8SSS

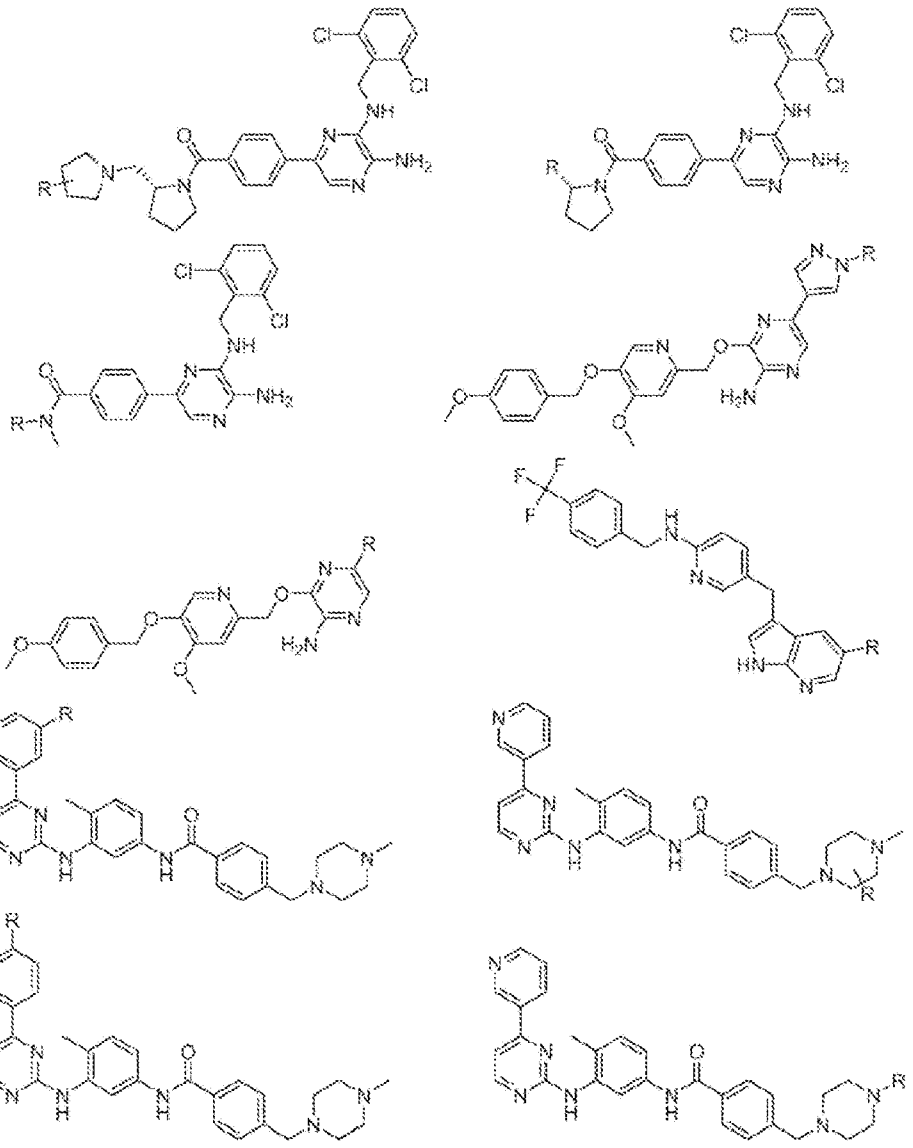


FIG. 8TTT

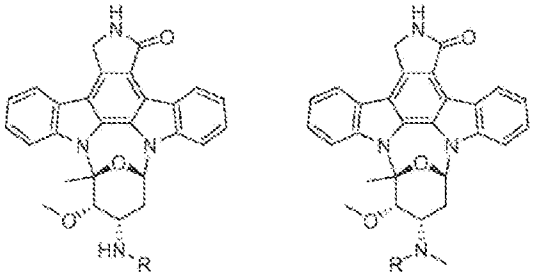


FIG. 8UUU

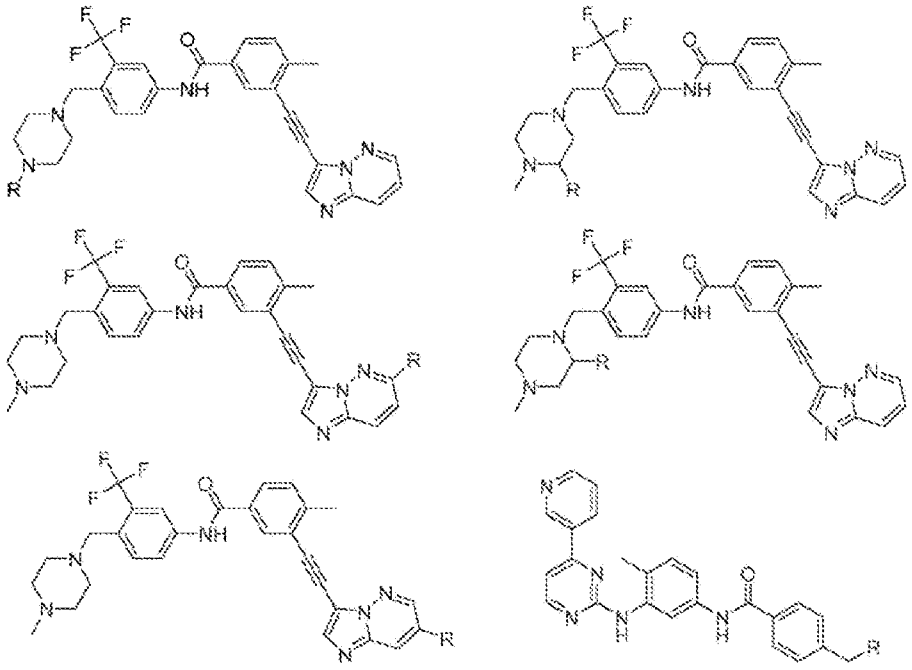


FIG. 8VVV

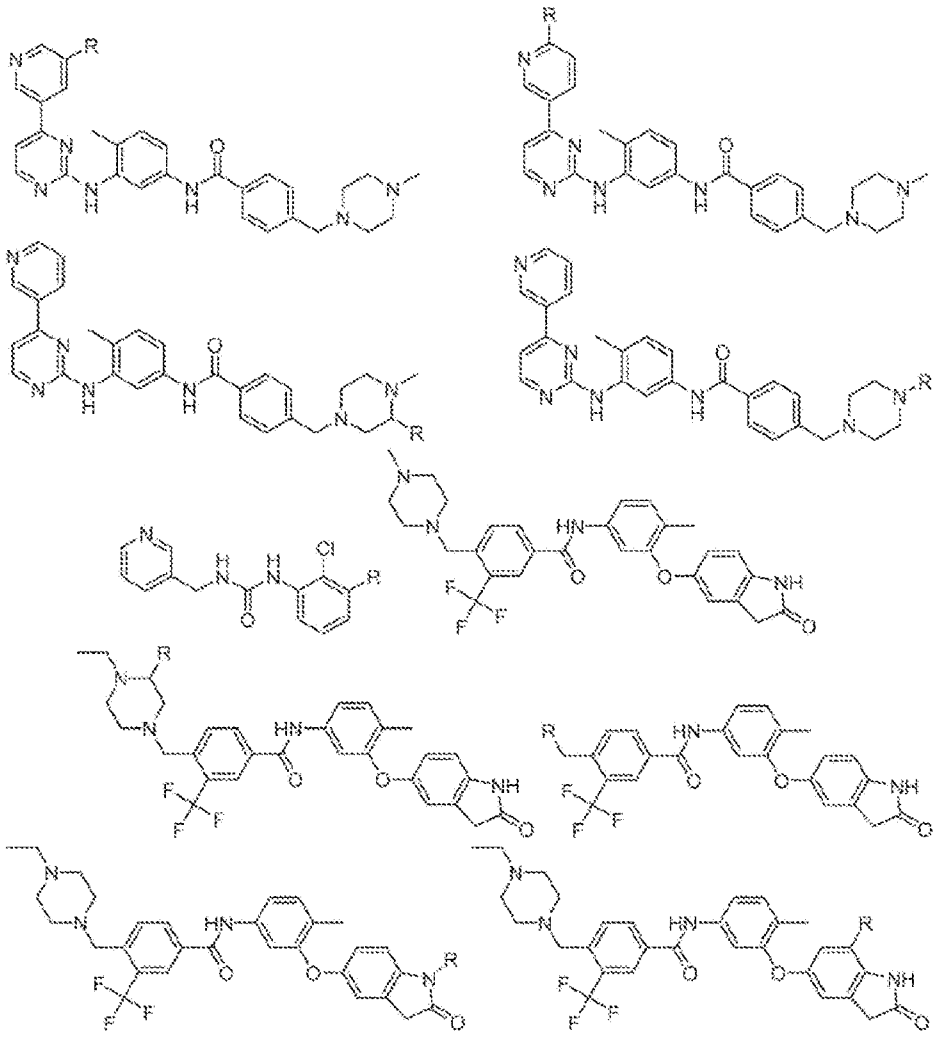


FIG. 8WWW

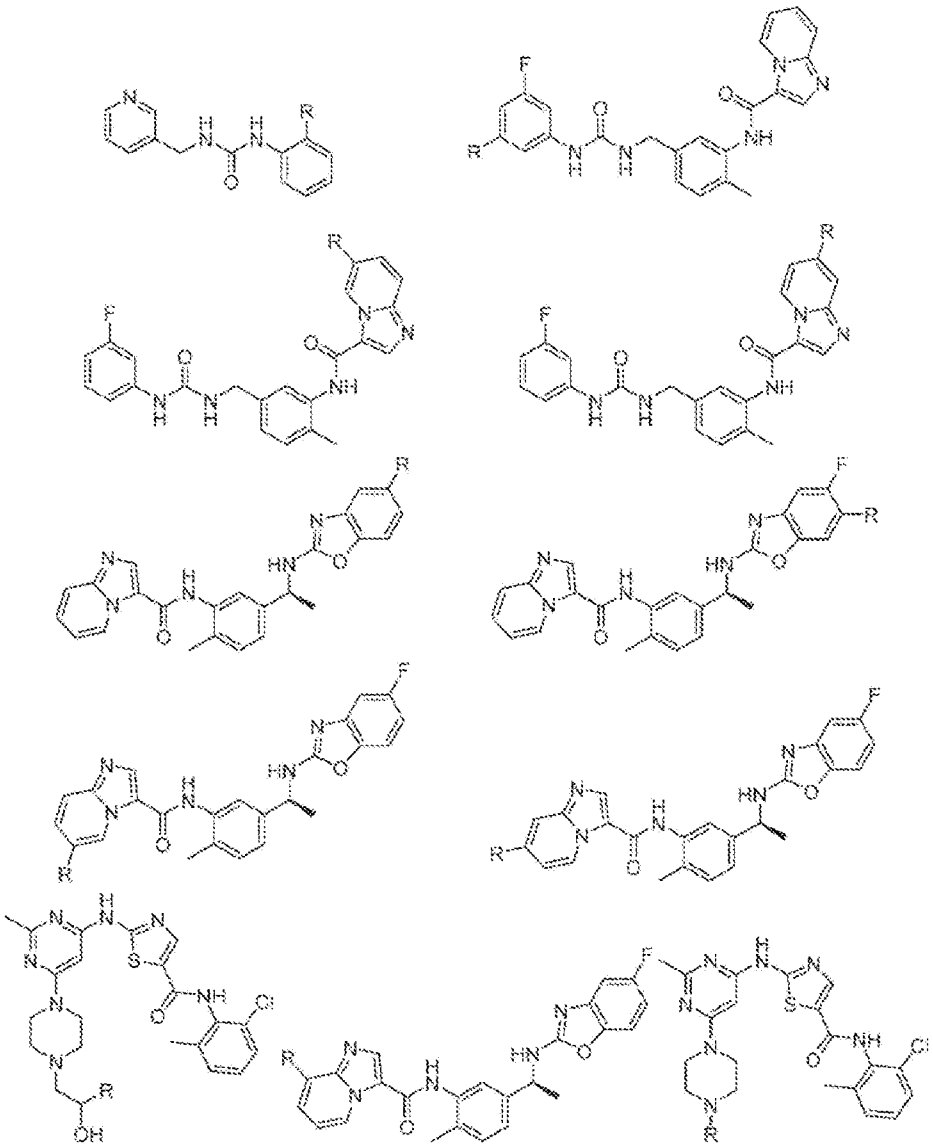


FIG. 8XXX

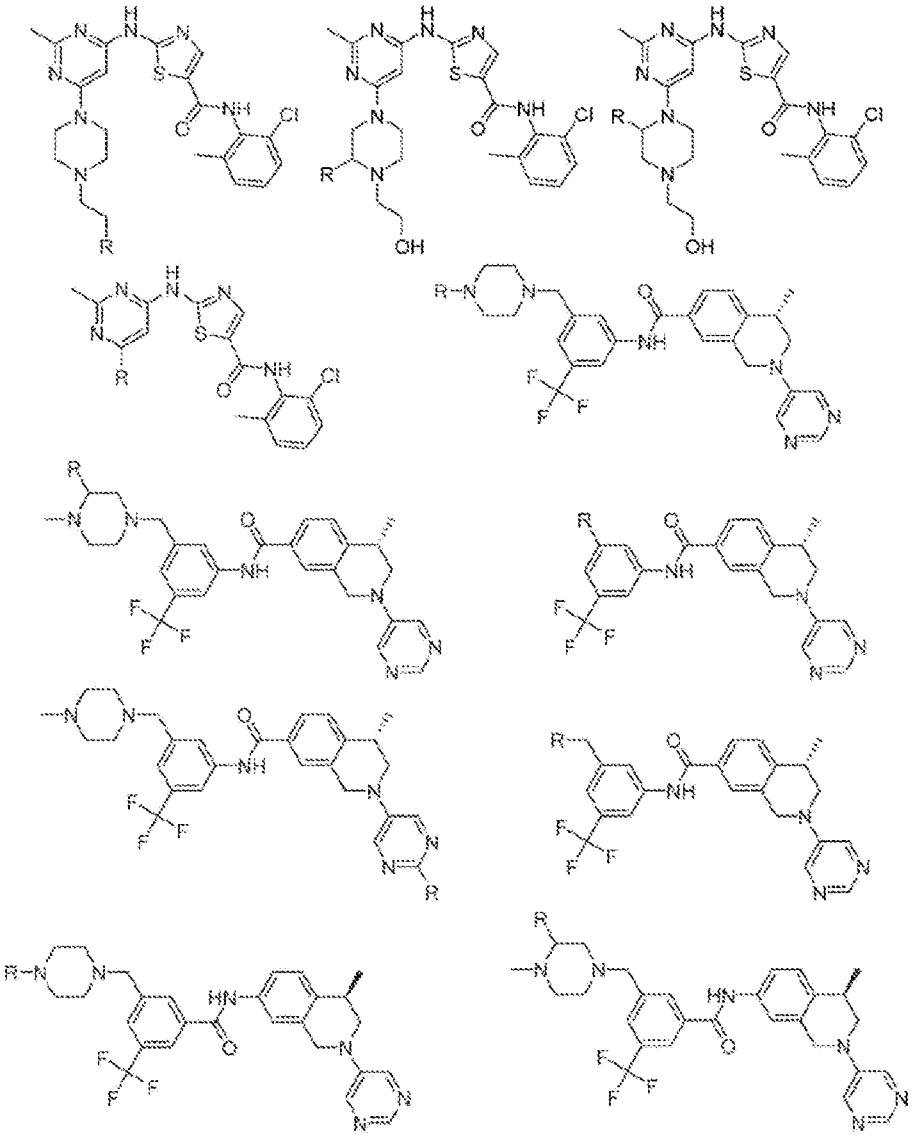


FIG. 8YYY

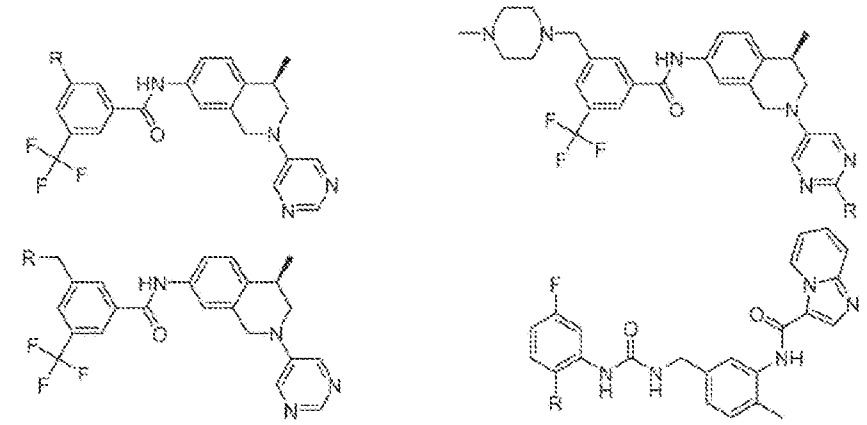


FIG. 8ZZZ

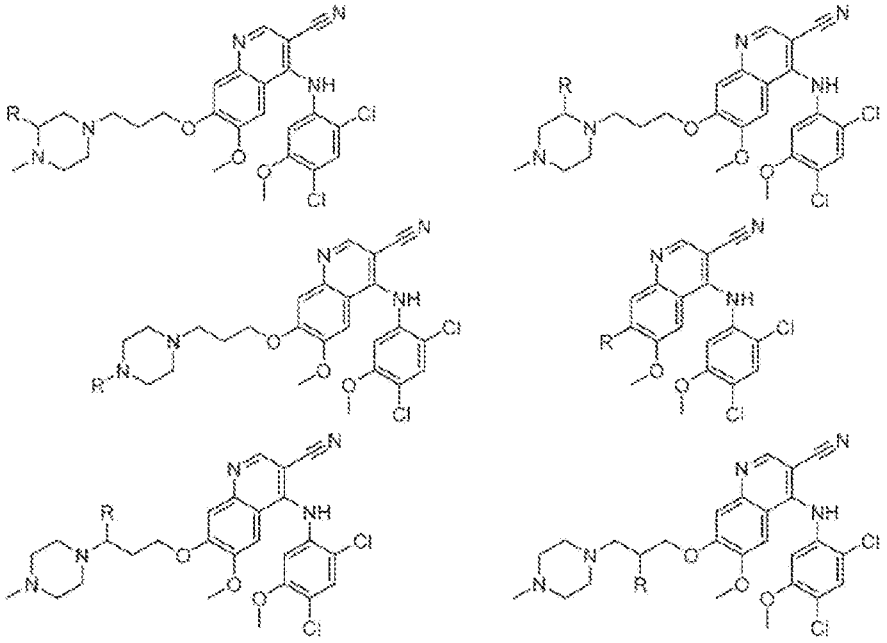


FIG. 8AAAA

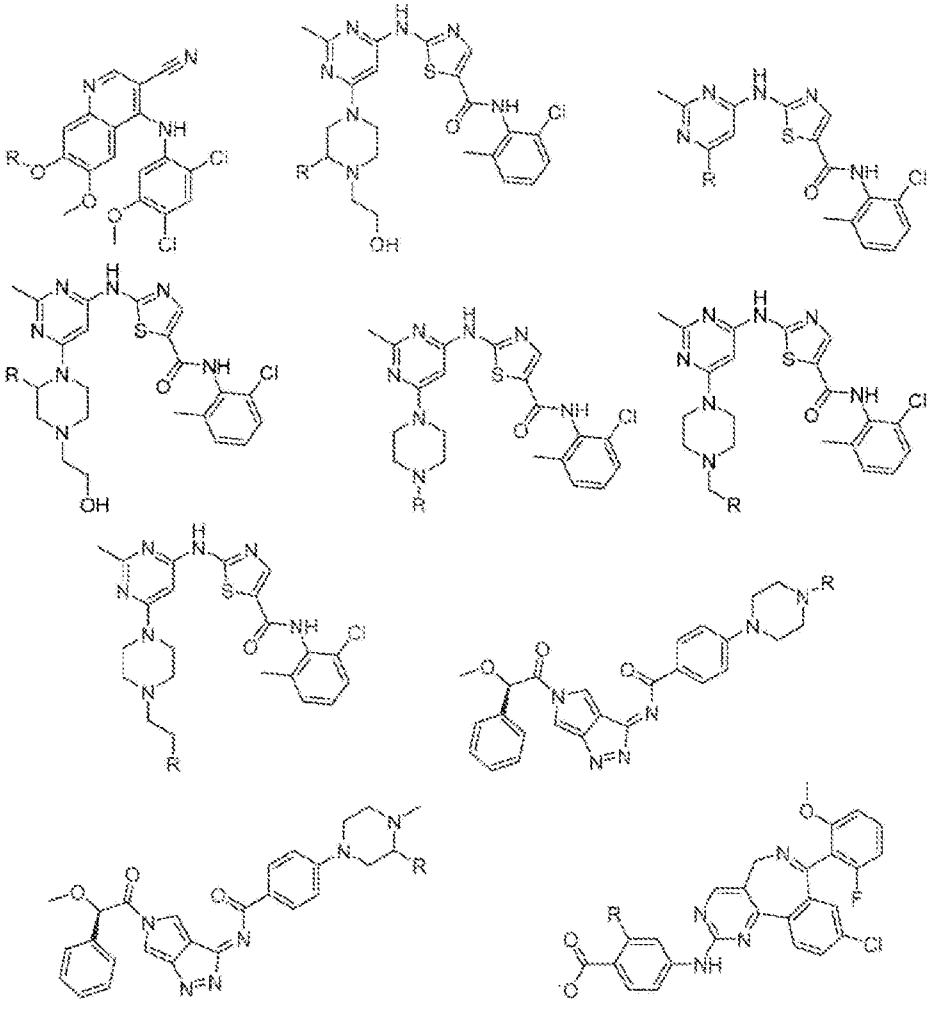


FIG. 8BBBB

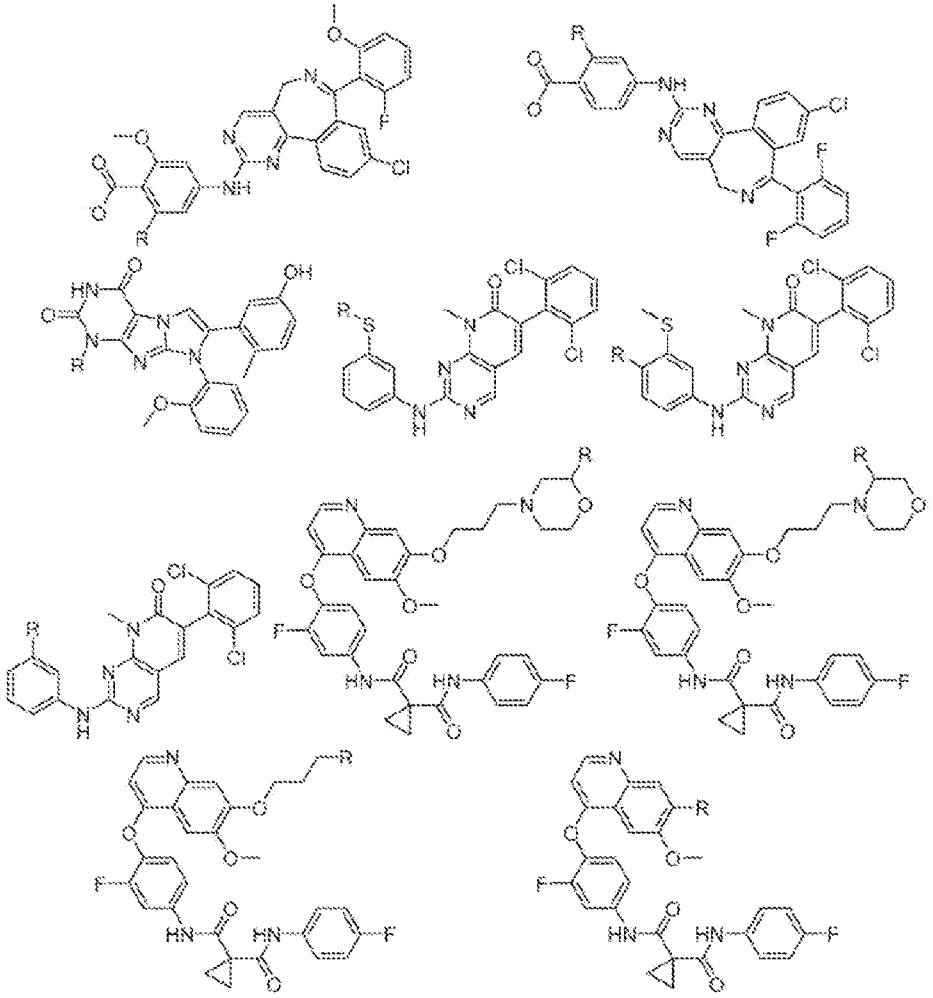


FIG. 8CCCC

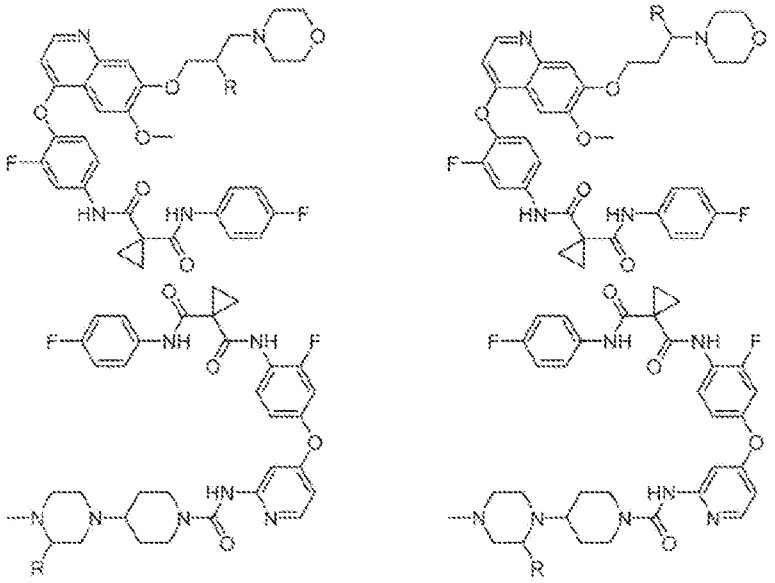


FIG. 8DDDD

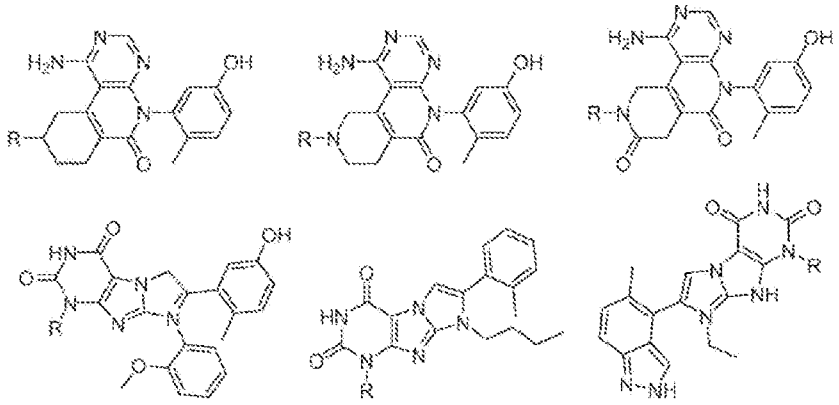


FIG. 8EEEE

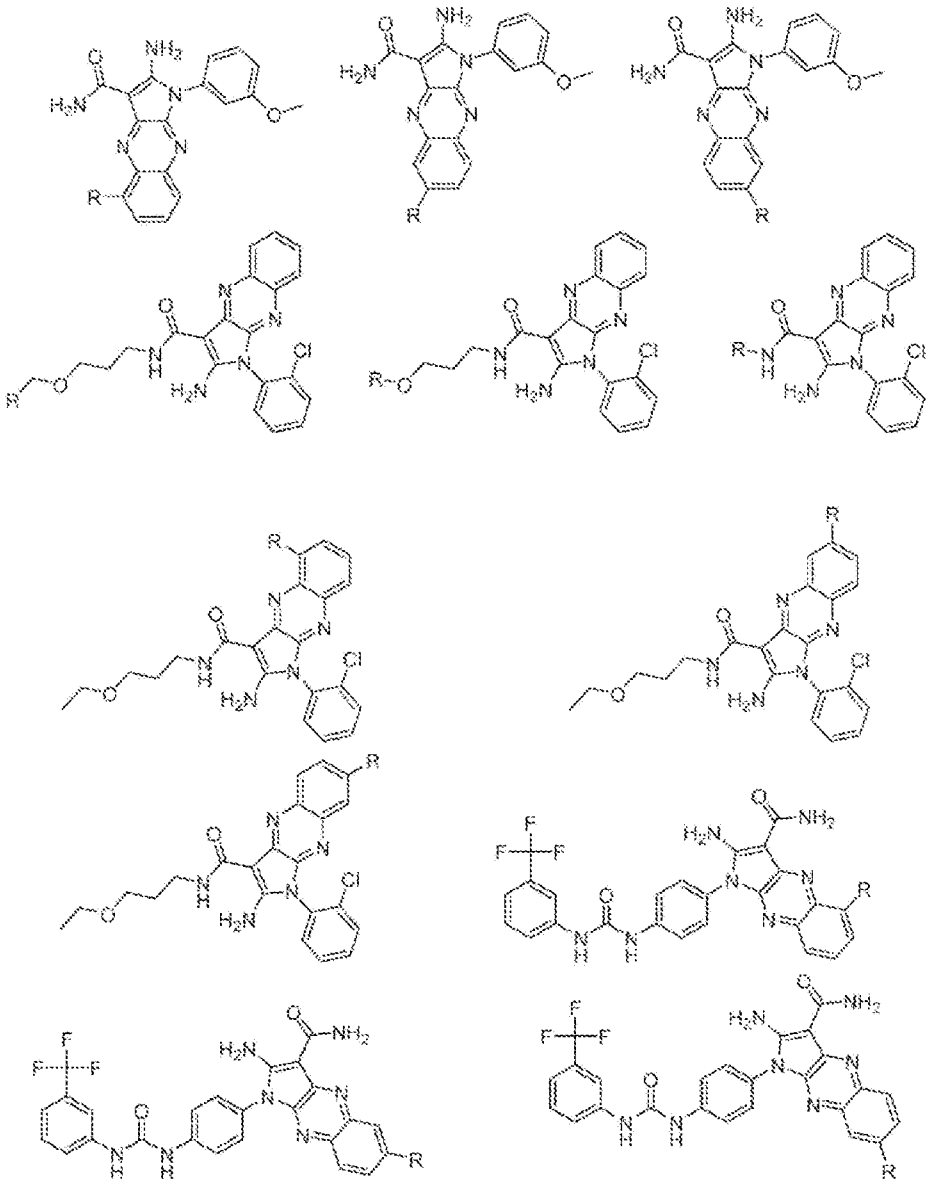


FIG. 8FFFF

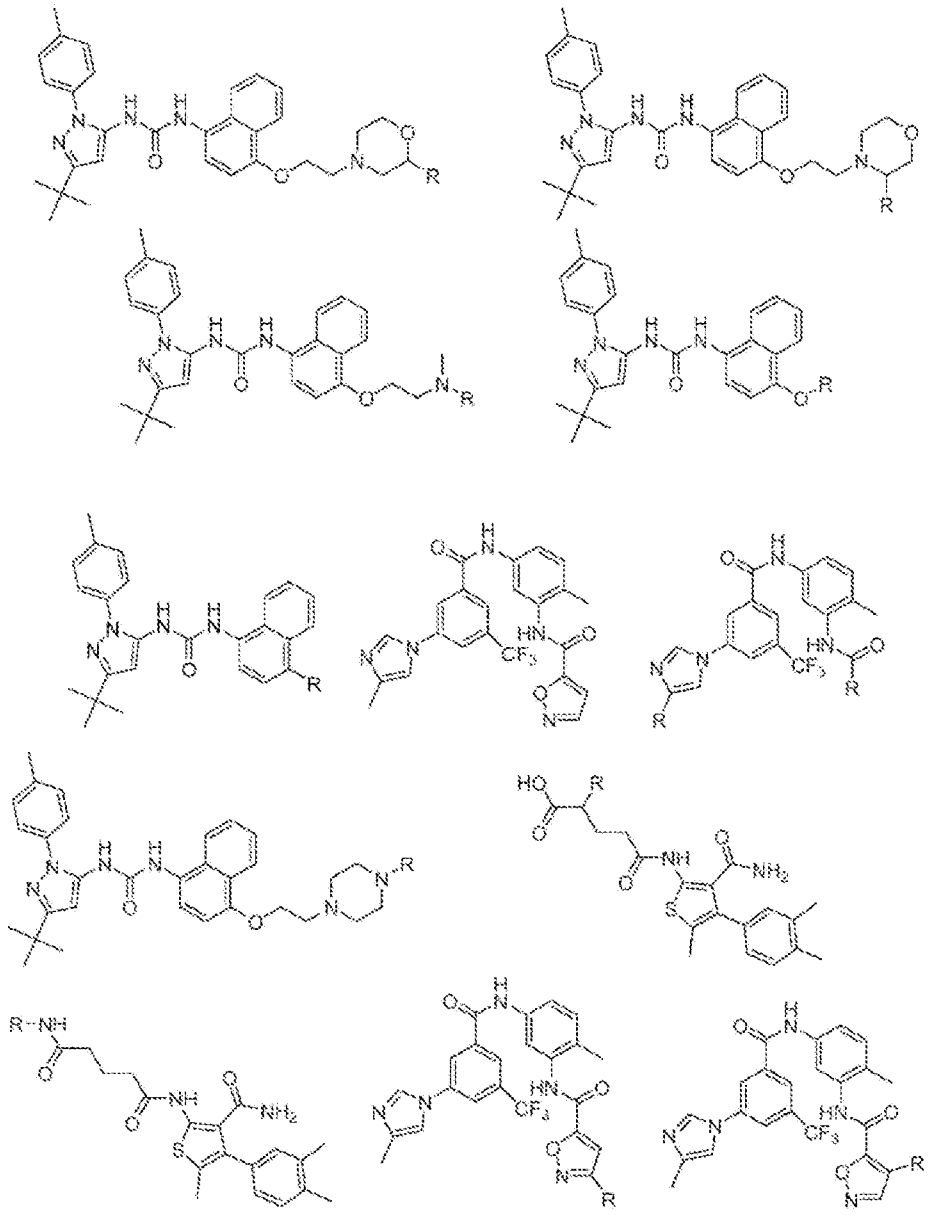


FIG. 8GGGG

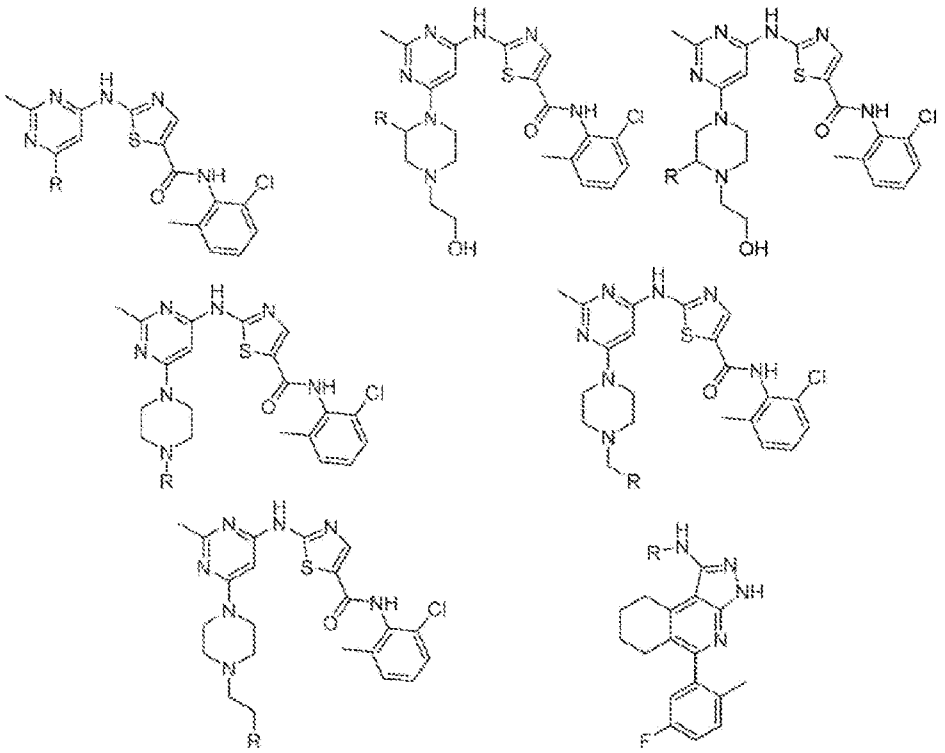


FIG. 8HHHH

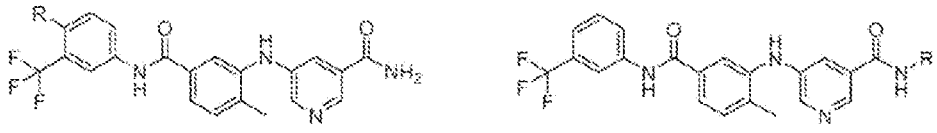


FIG. 8III

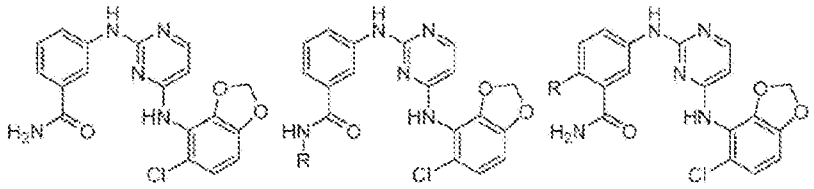


FIG. 8JJJ

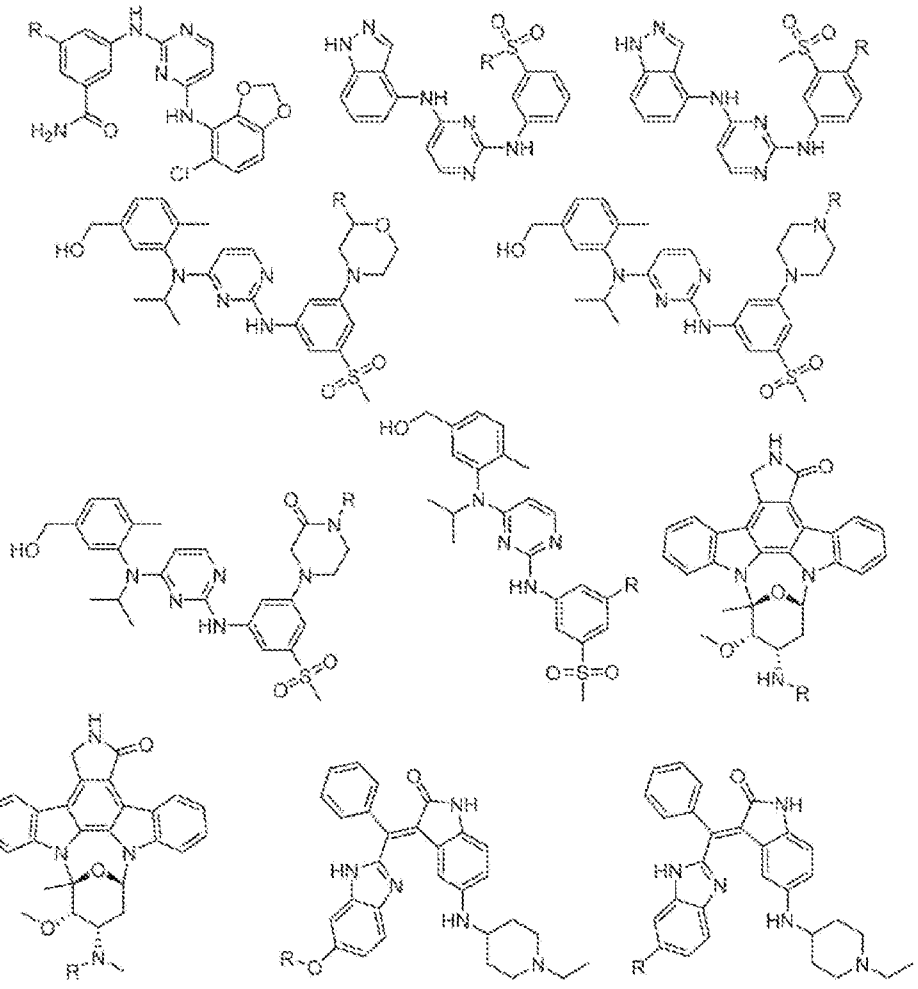


FIG. 8KKKK

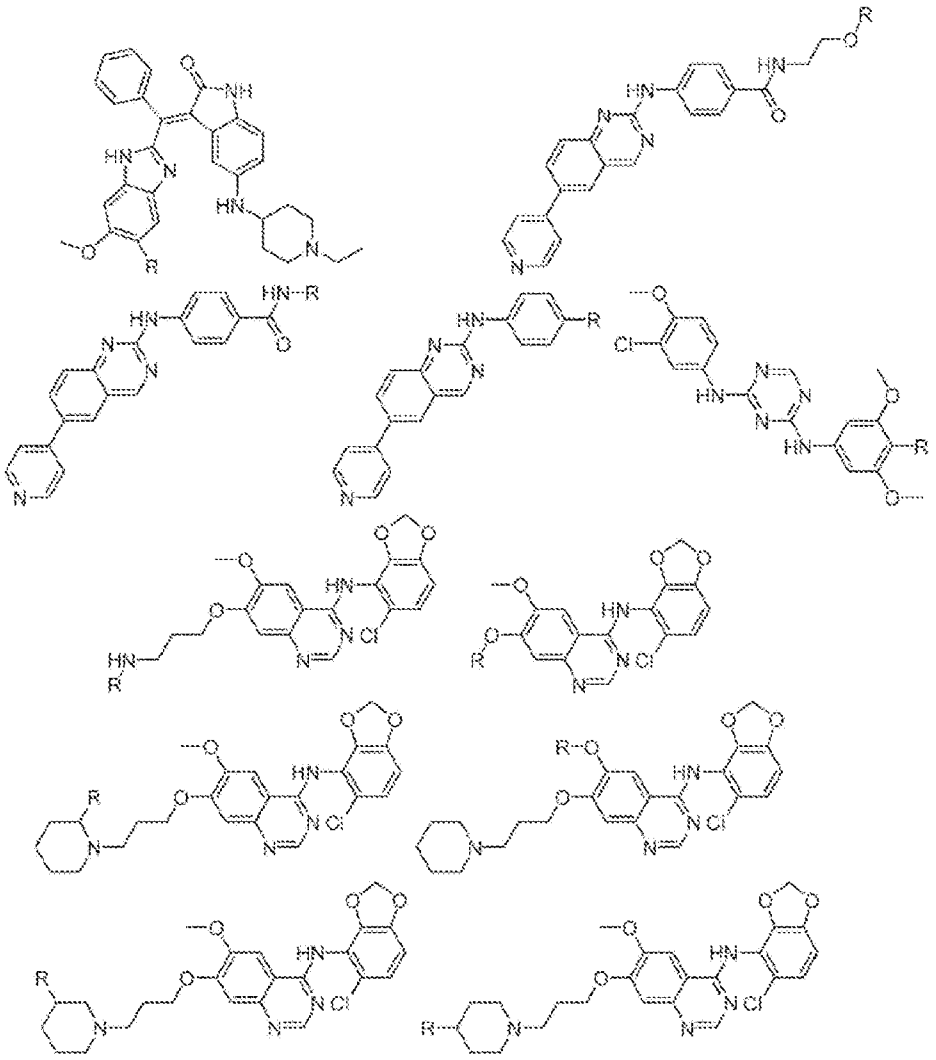


FIG. 8LLLL

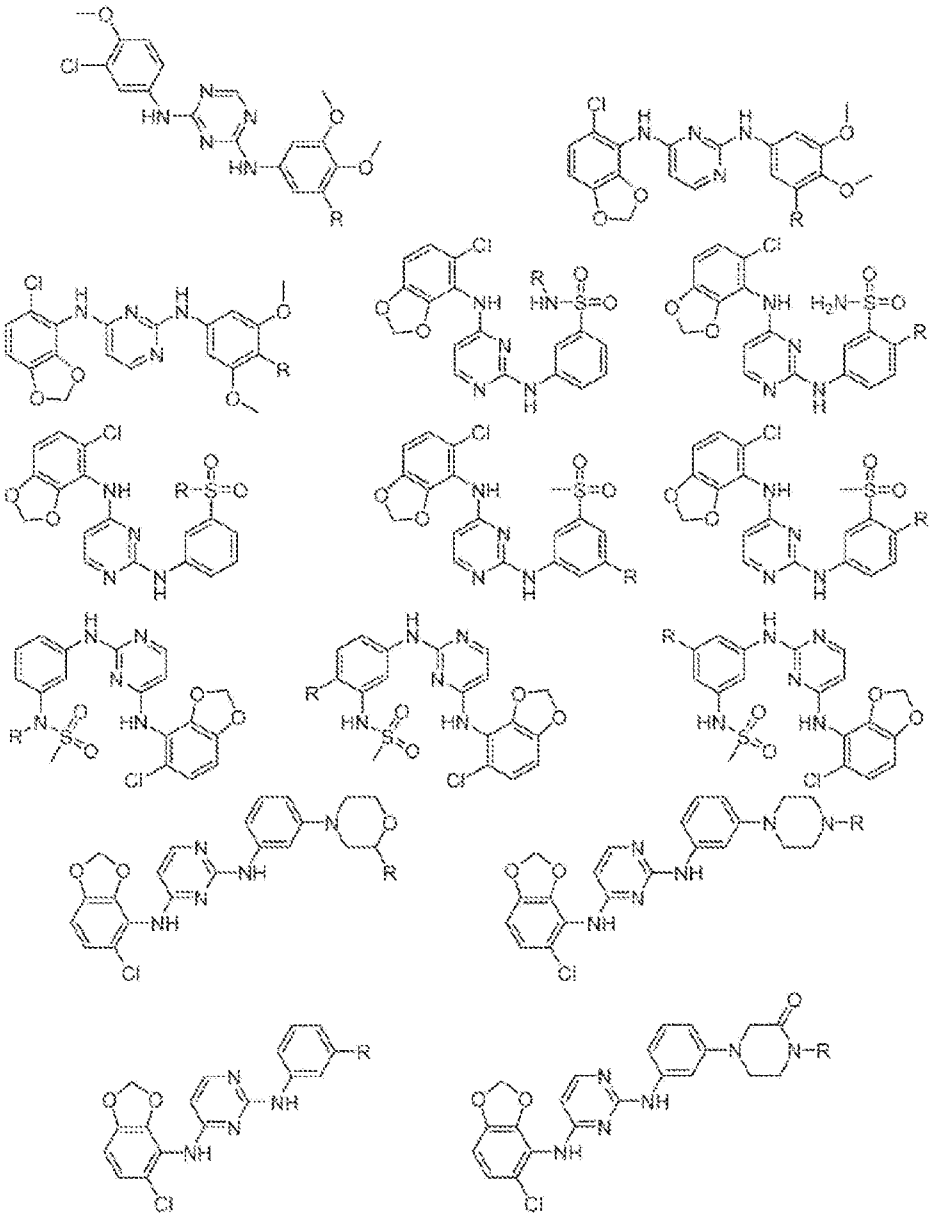


FIG. 8MMMM

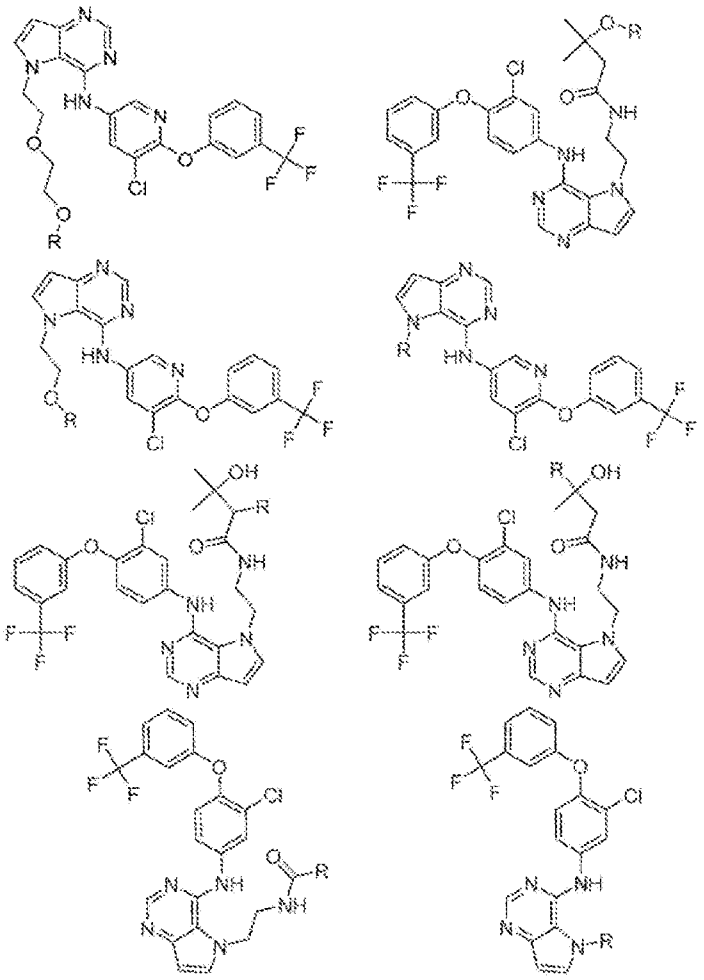


FIG. 8NNNN

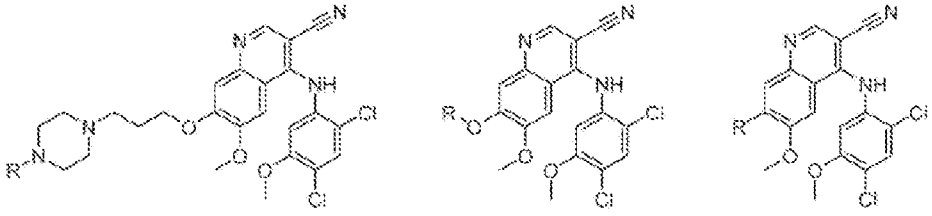


FIG. 8OOOO

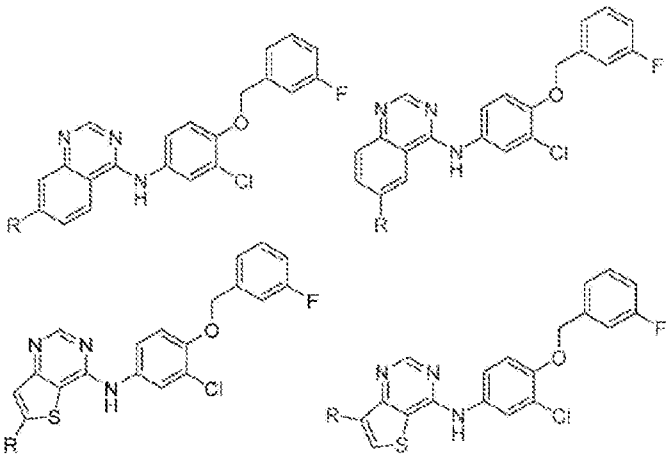


FIG. 8PPPP

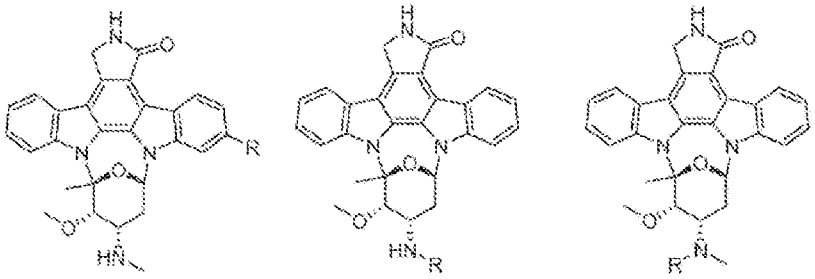


FIG. 8QQQQ

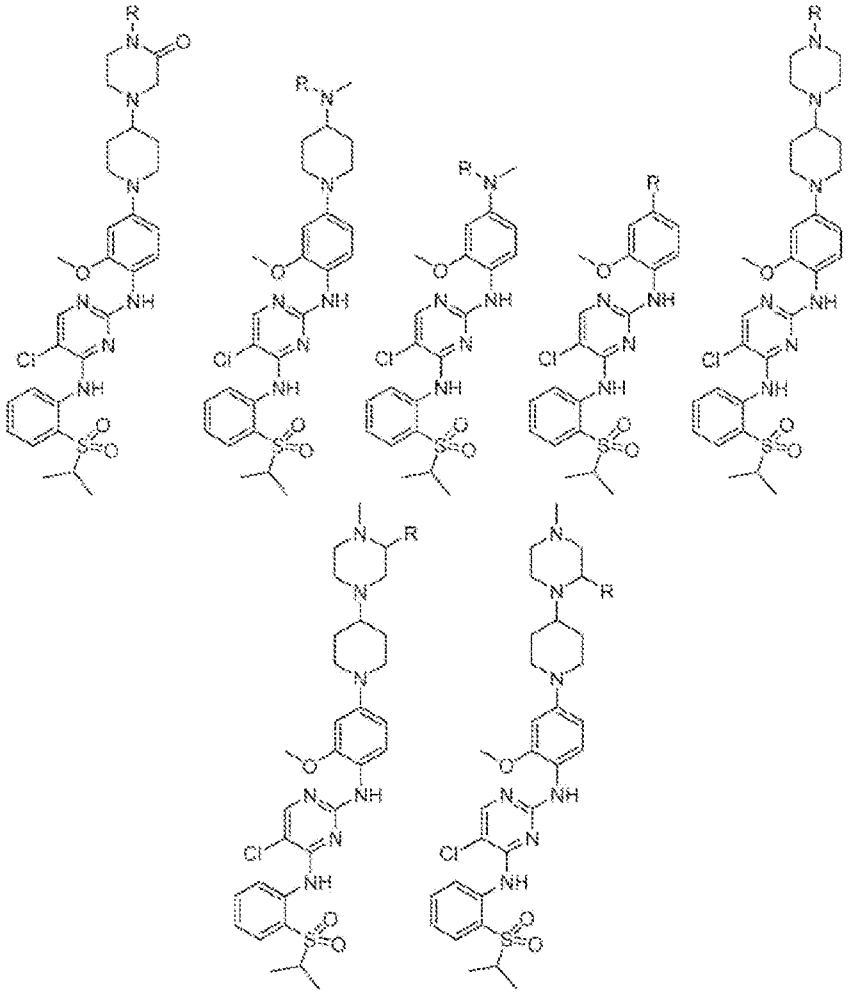


FIG. 8RRRR

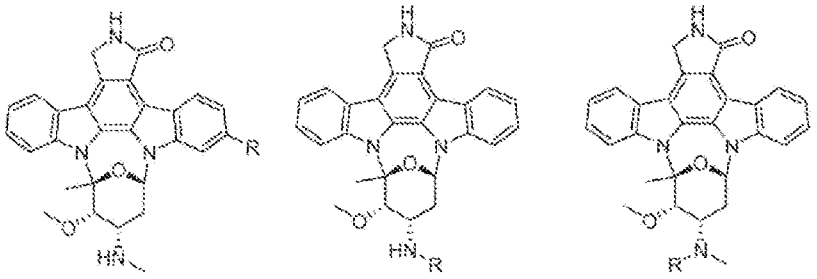


FIG. 8SSSS

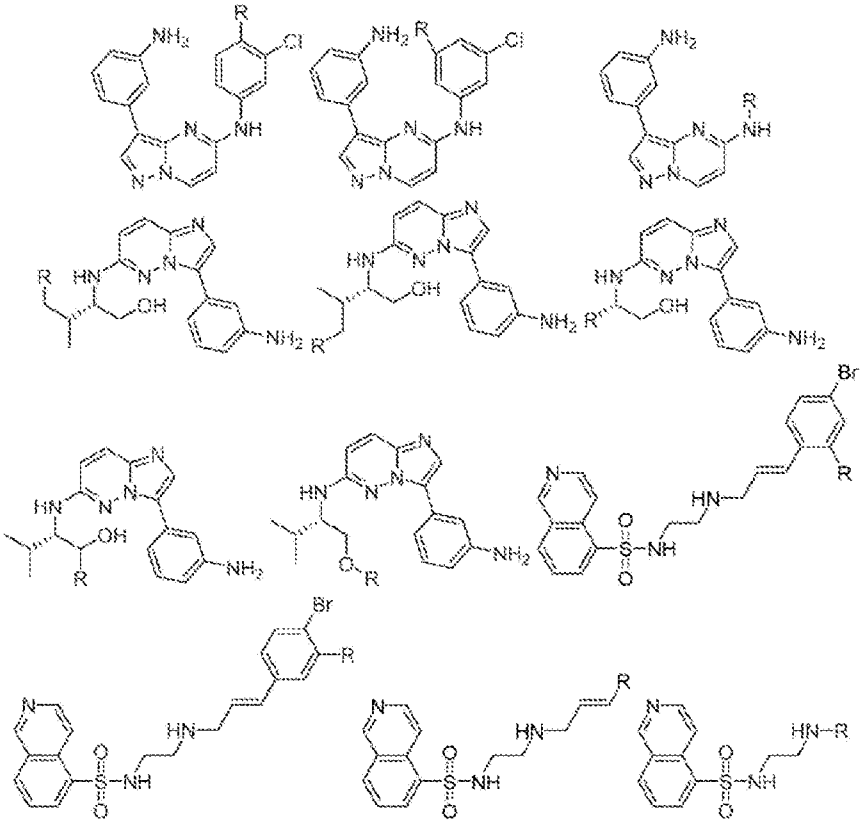


FIG. 8TTTT

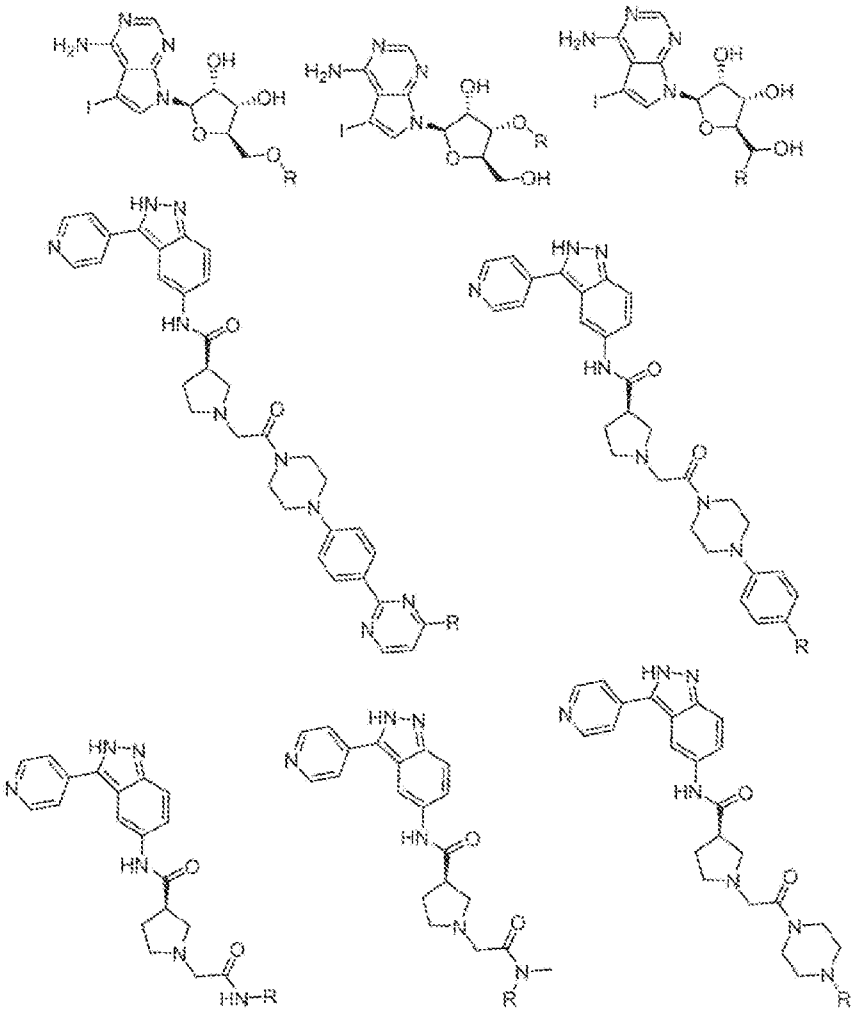


FIG. 8UUUU

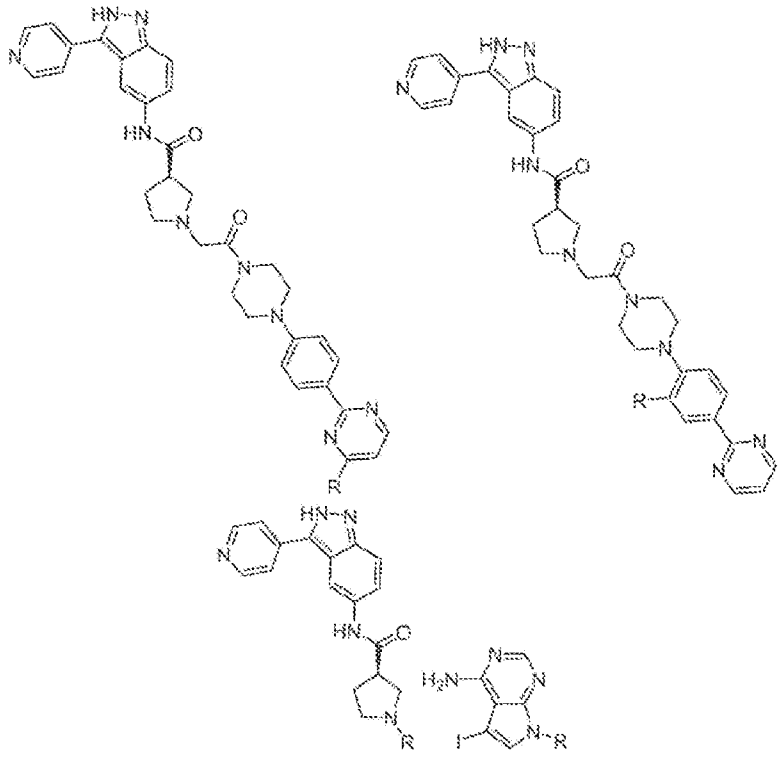


FIG. 8VVVV

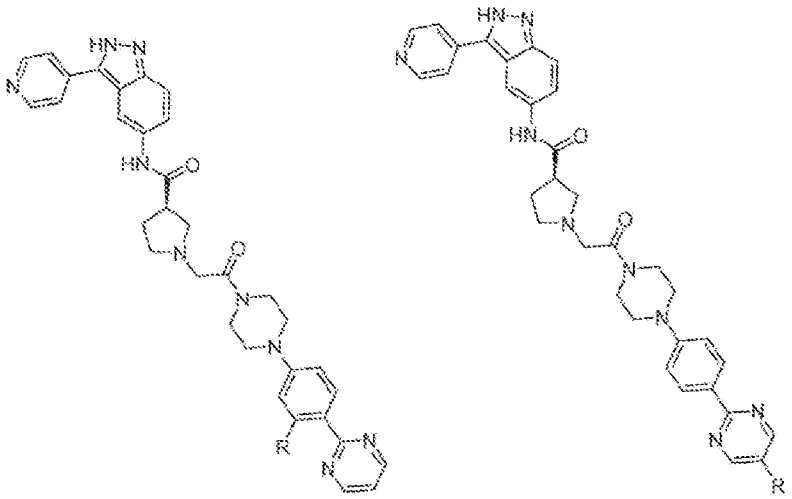


FIG. 8WWWW

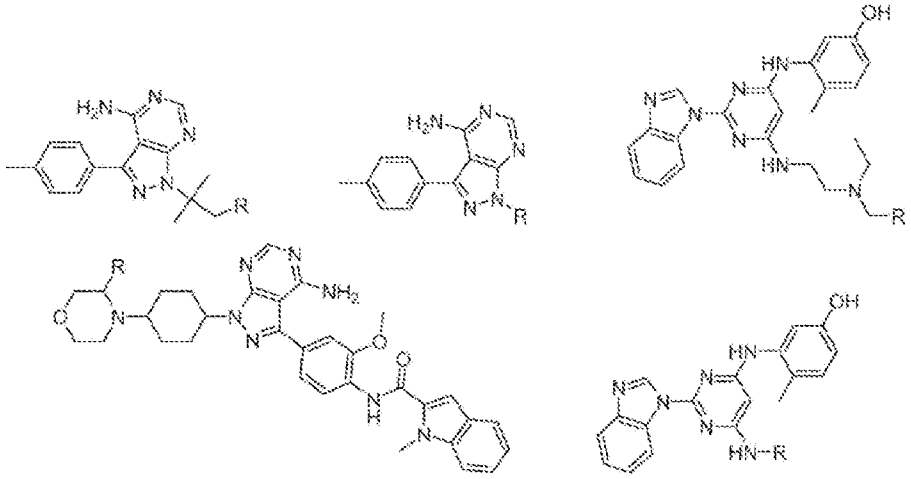


FIG. 8XXXX

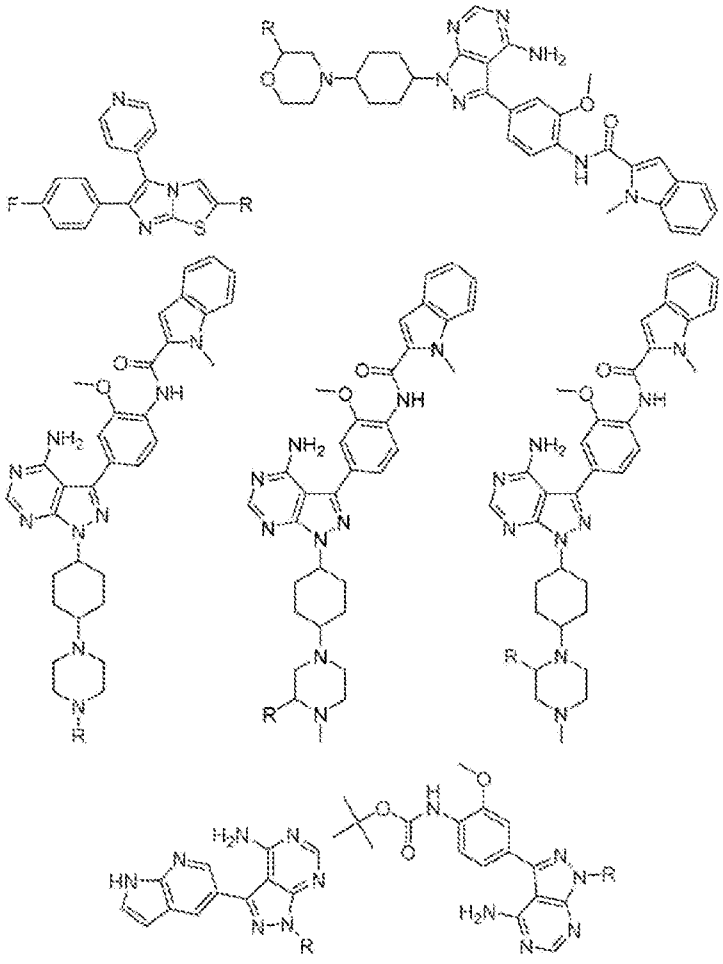


FIG. 8YYYY

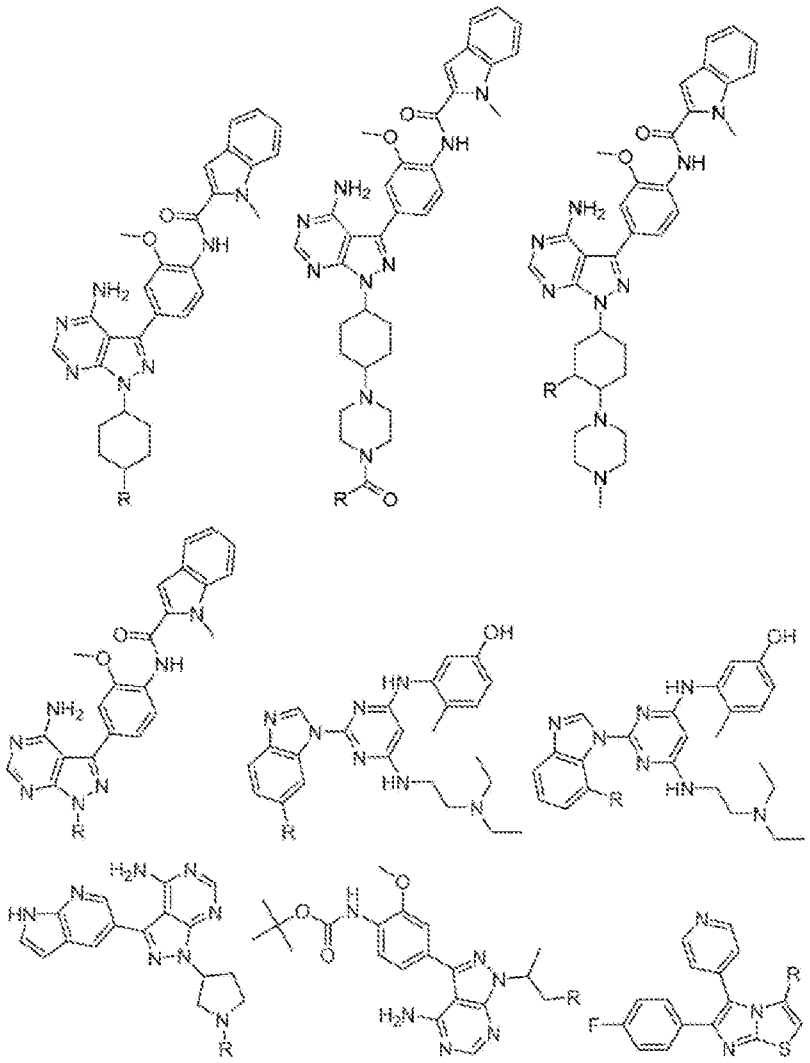


FIG. 8ZZZZZ

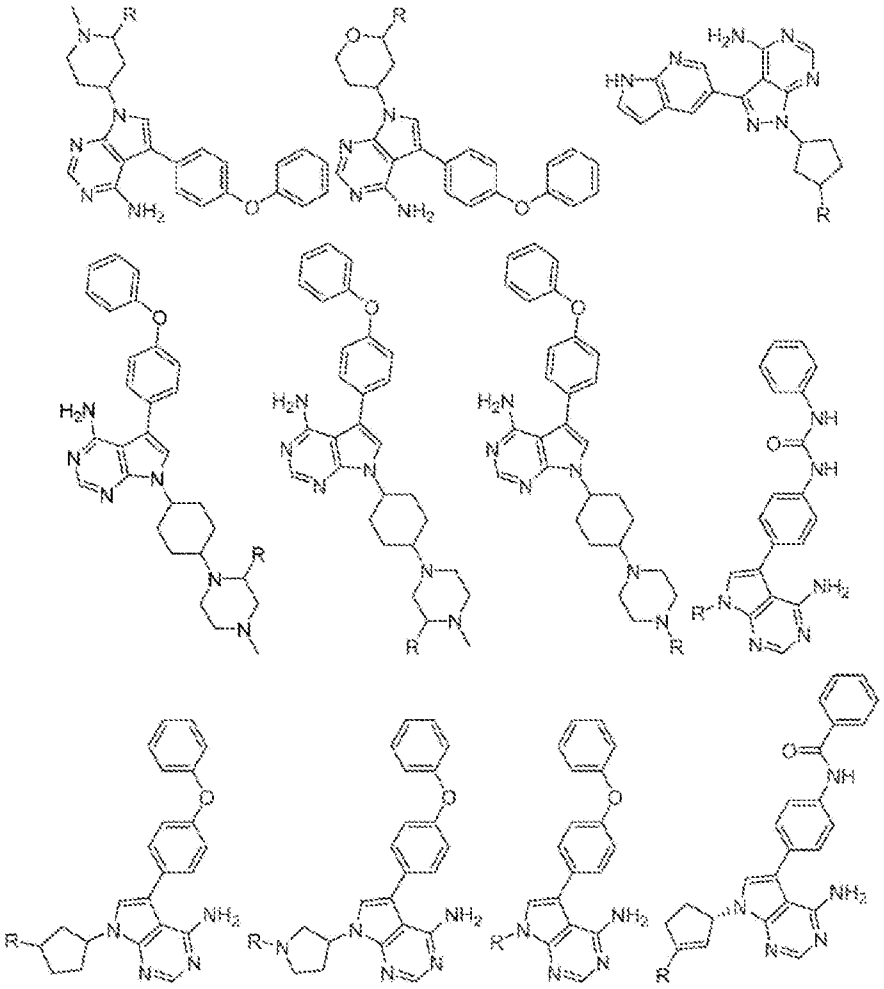


FIG. 8AAAAA

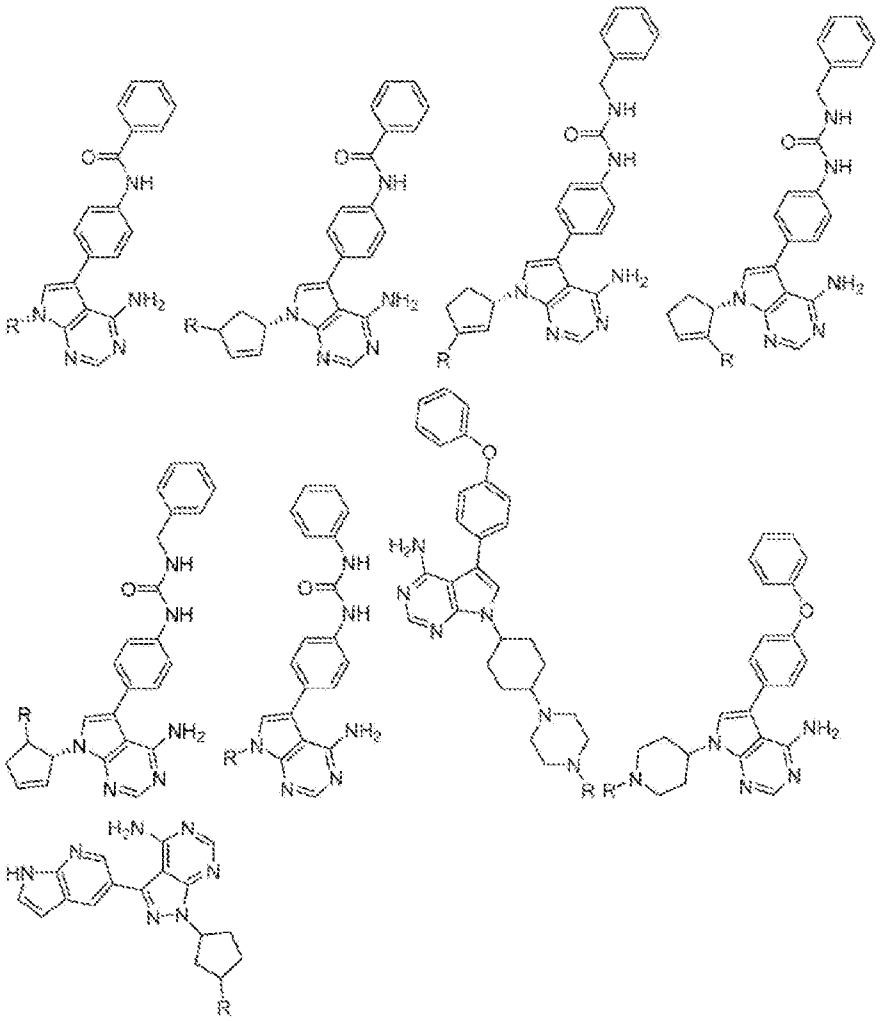


FIG. 8BBBBB

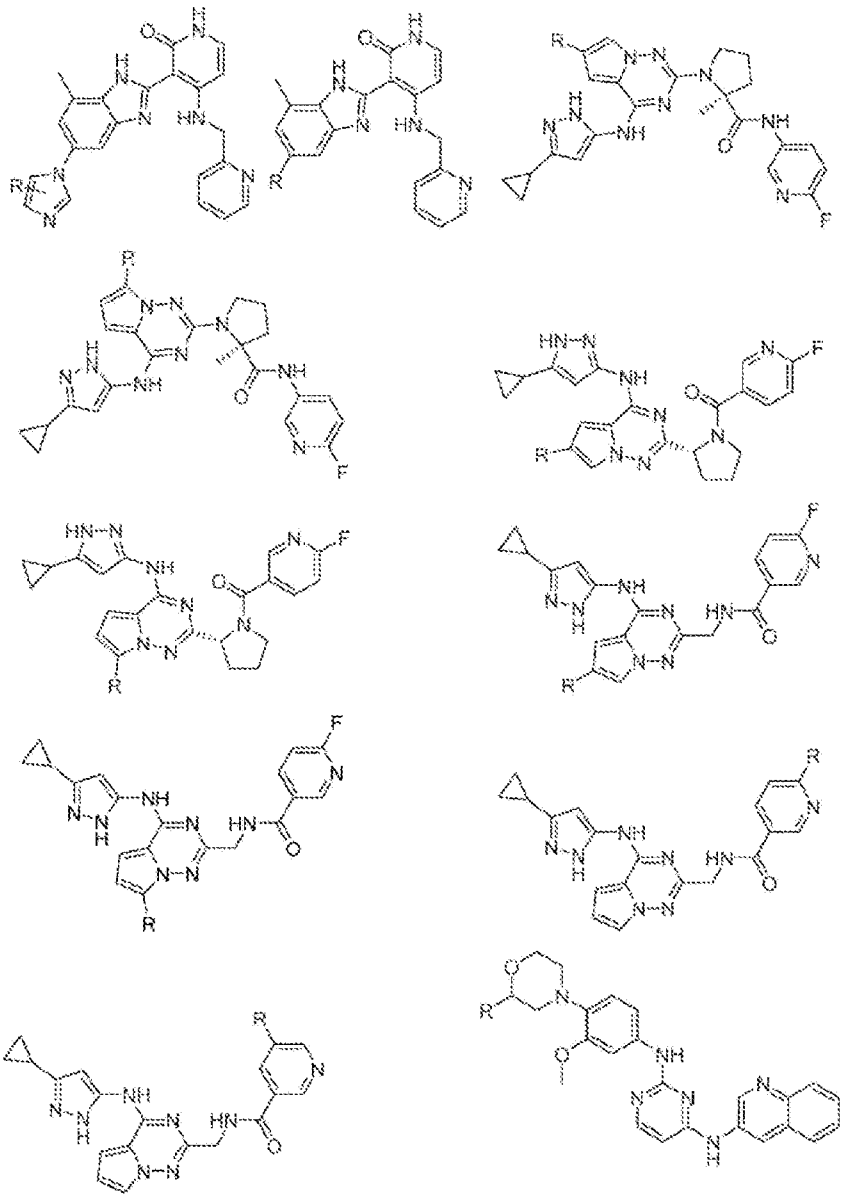


FIG. 8CCCCC

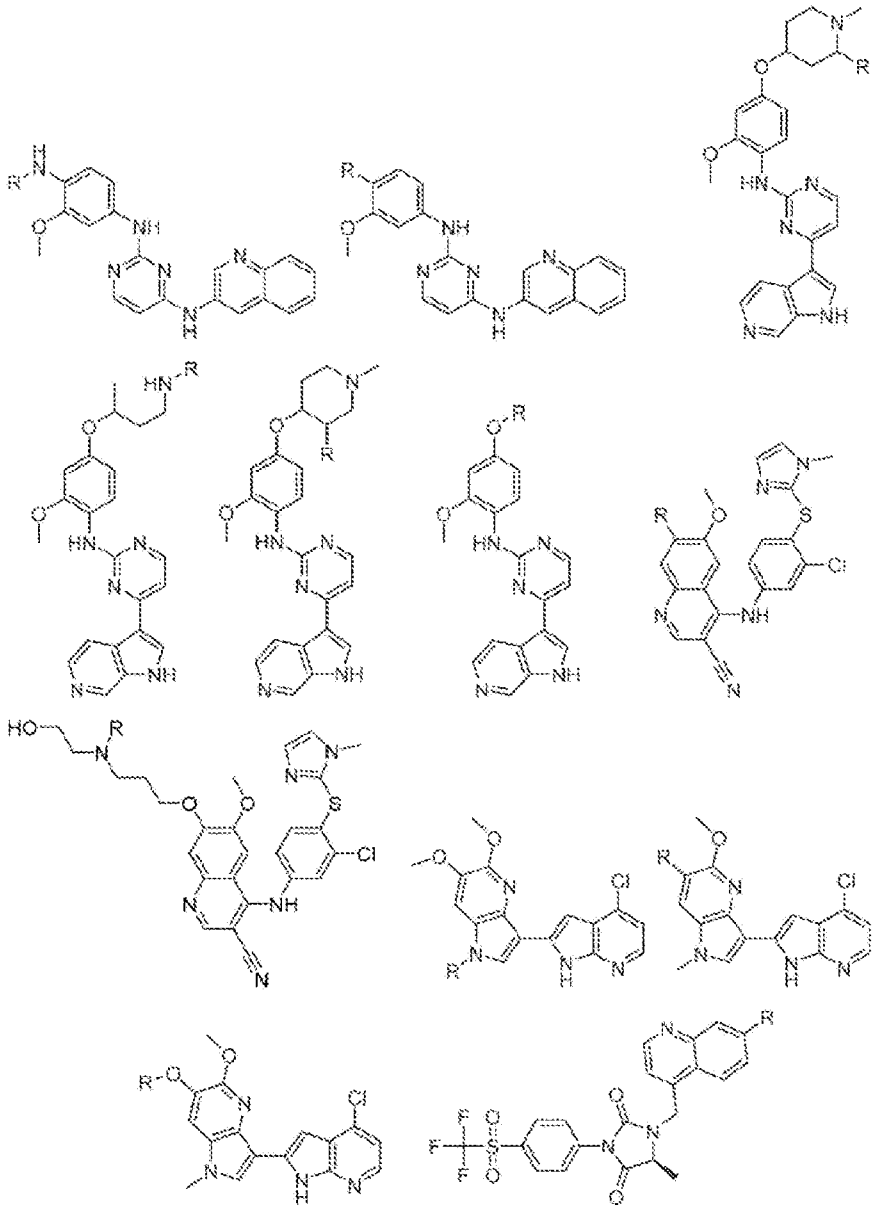


FIG. 8DDDDD

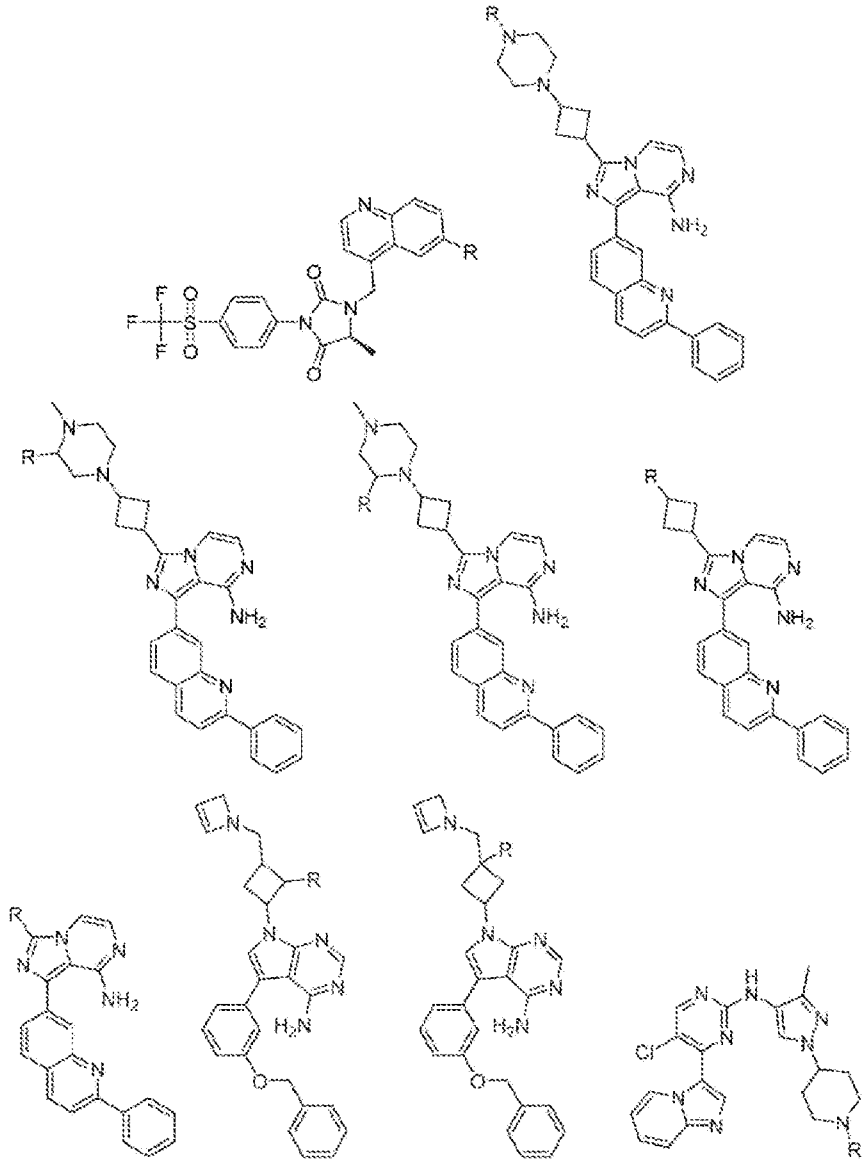


FIG. 8EEEEE

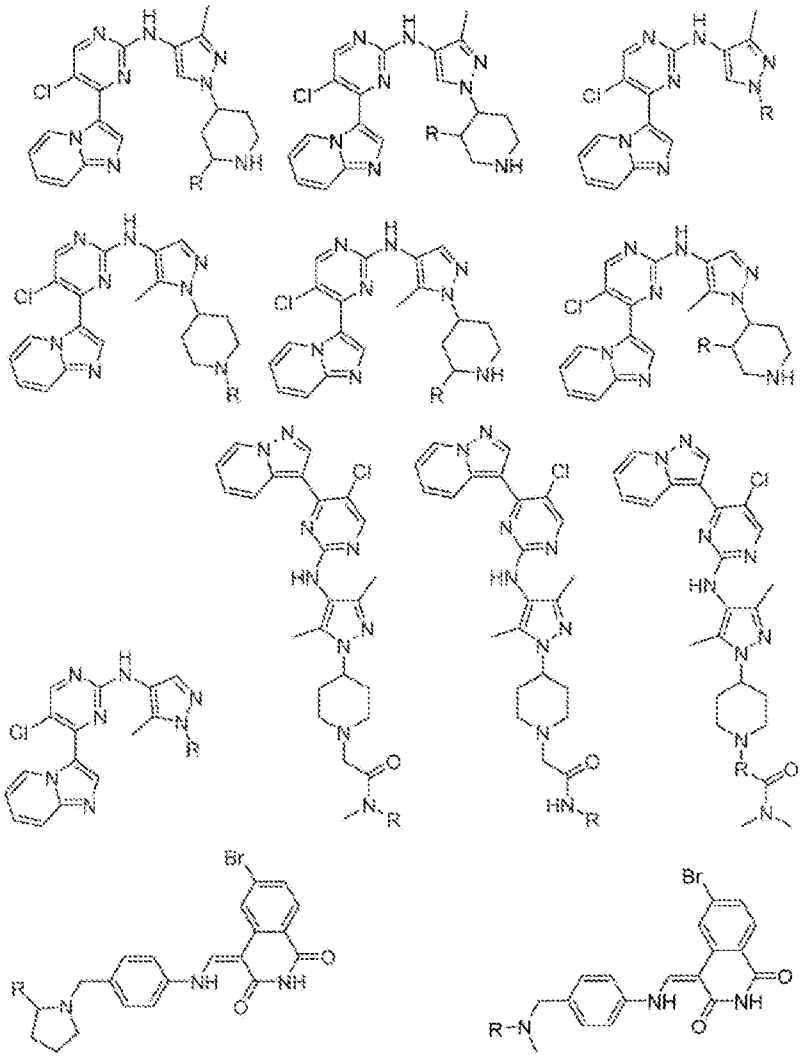


FIG. 8FFFFF

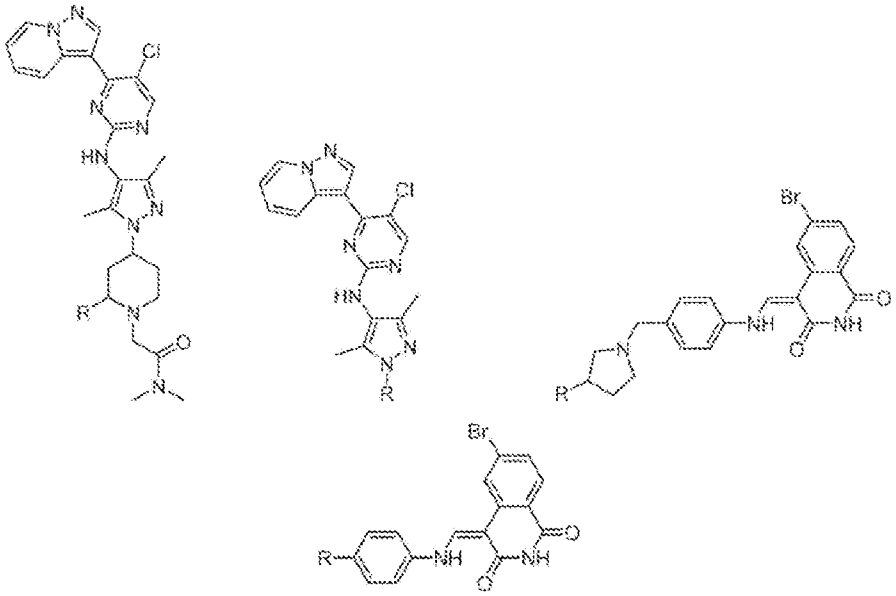


FIG. 8GGGGG

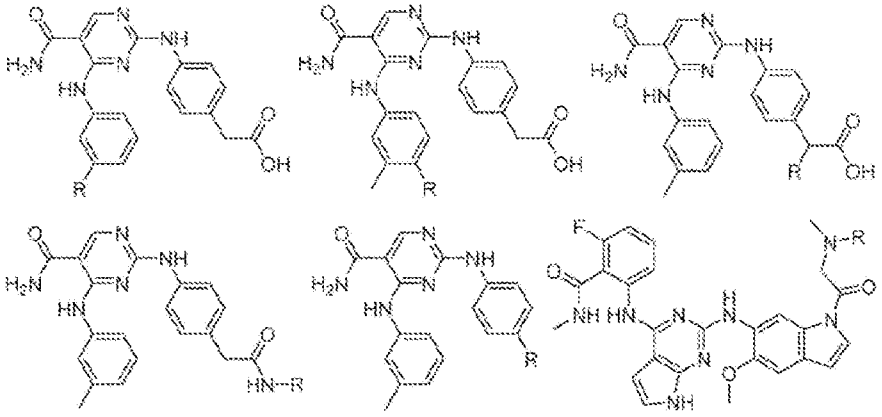


FIG. 8HHHHH

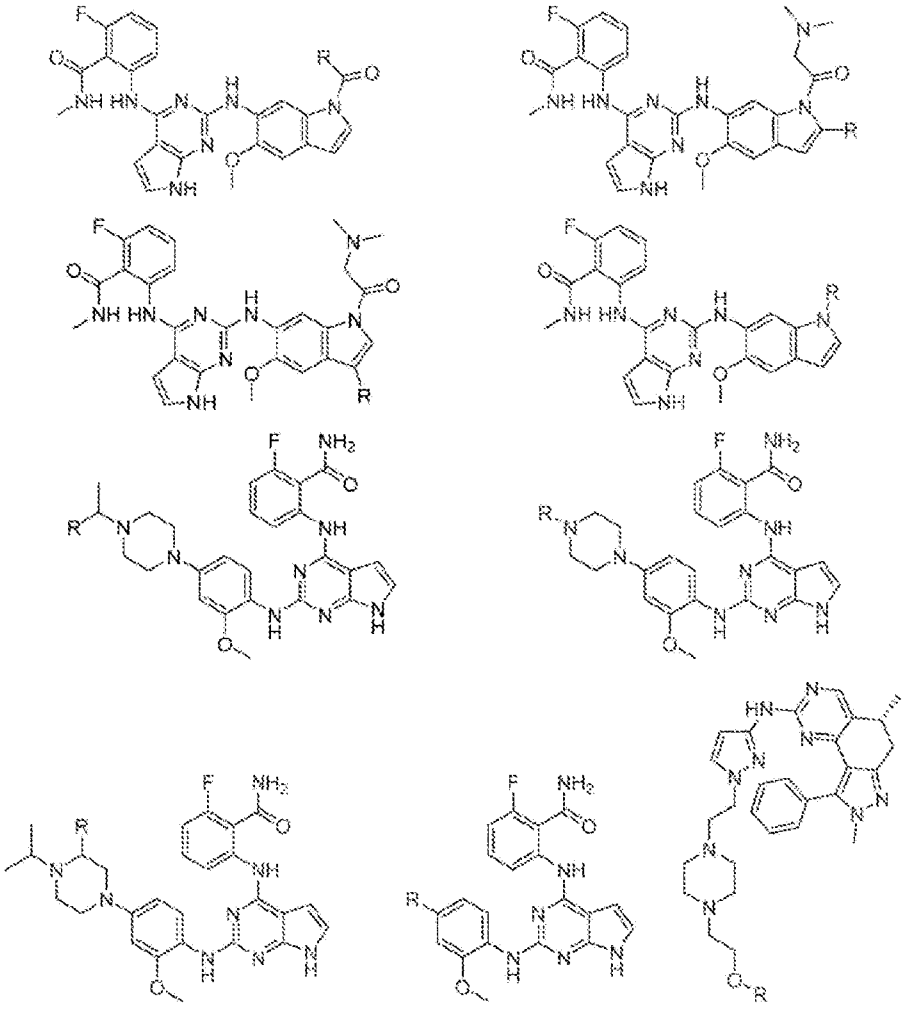


FIG. 8IIII

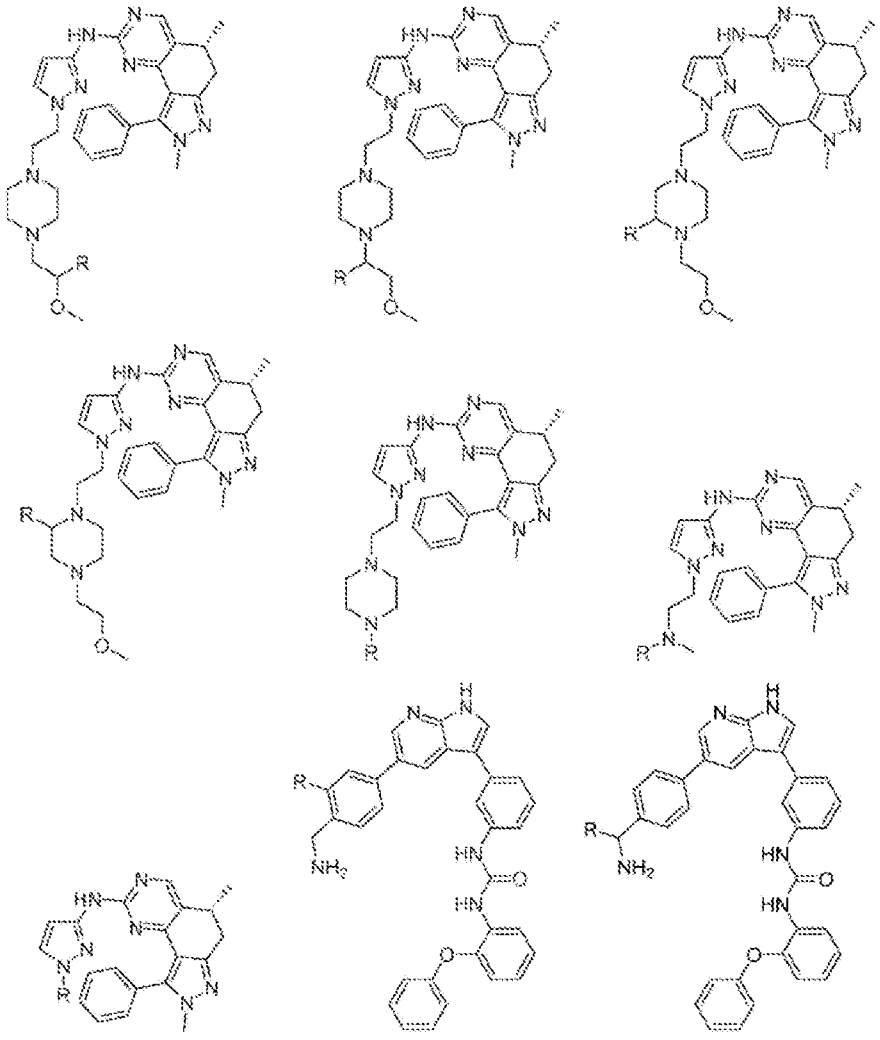


FIG. 8JJJJ

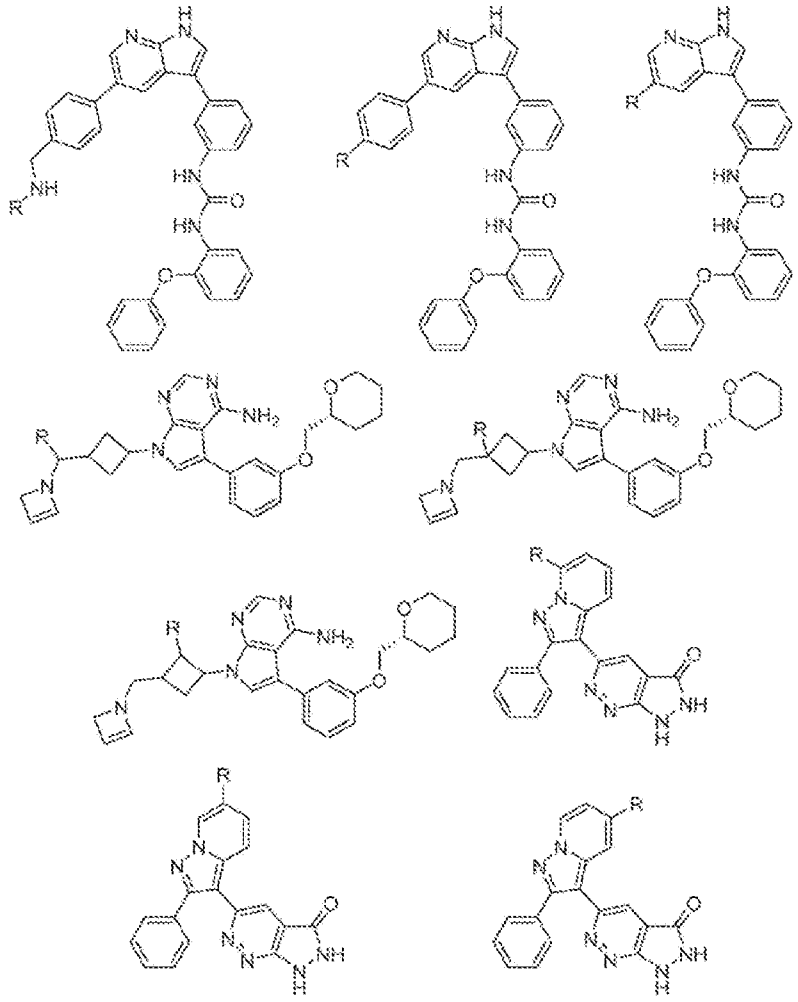


FIG. 8KKKKK

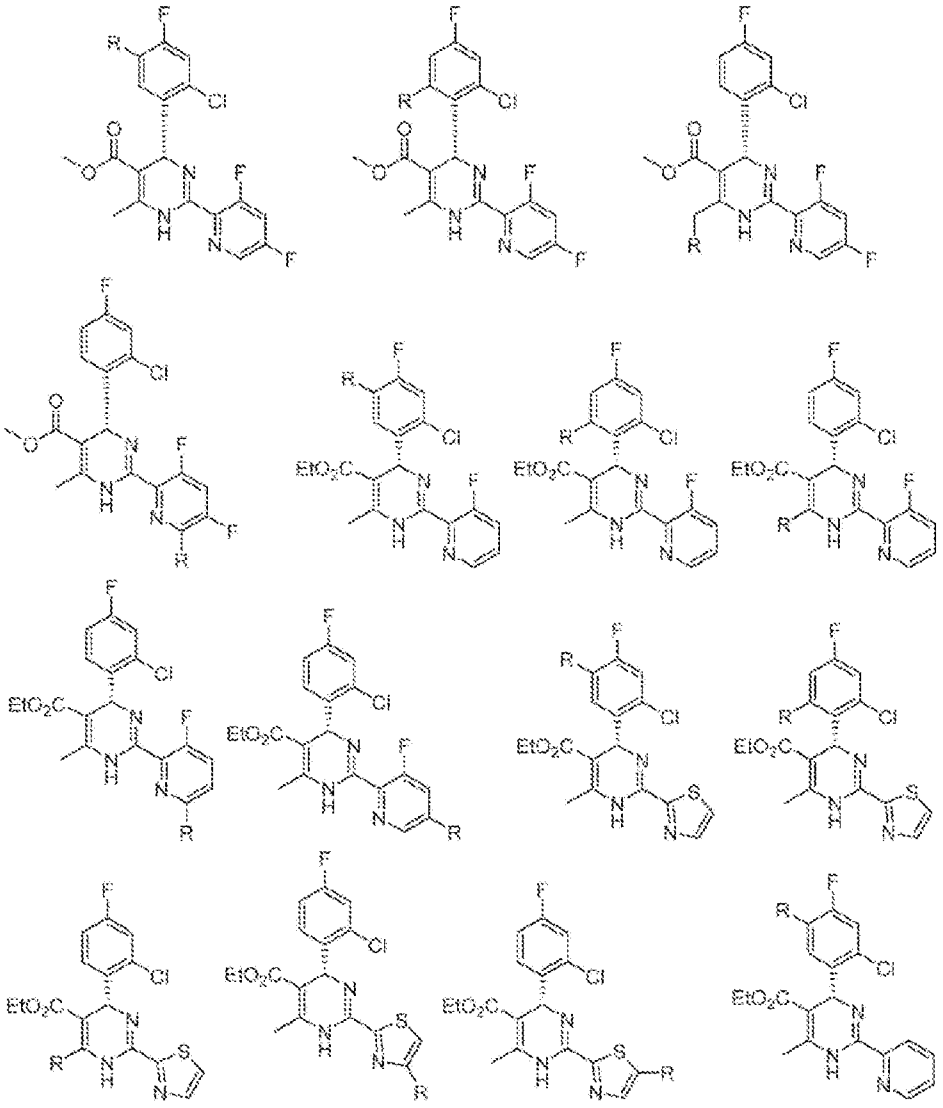


FIG. 8LLLLL

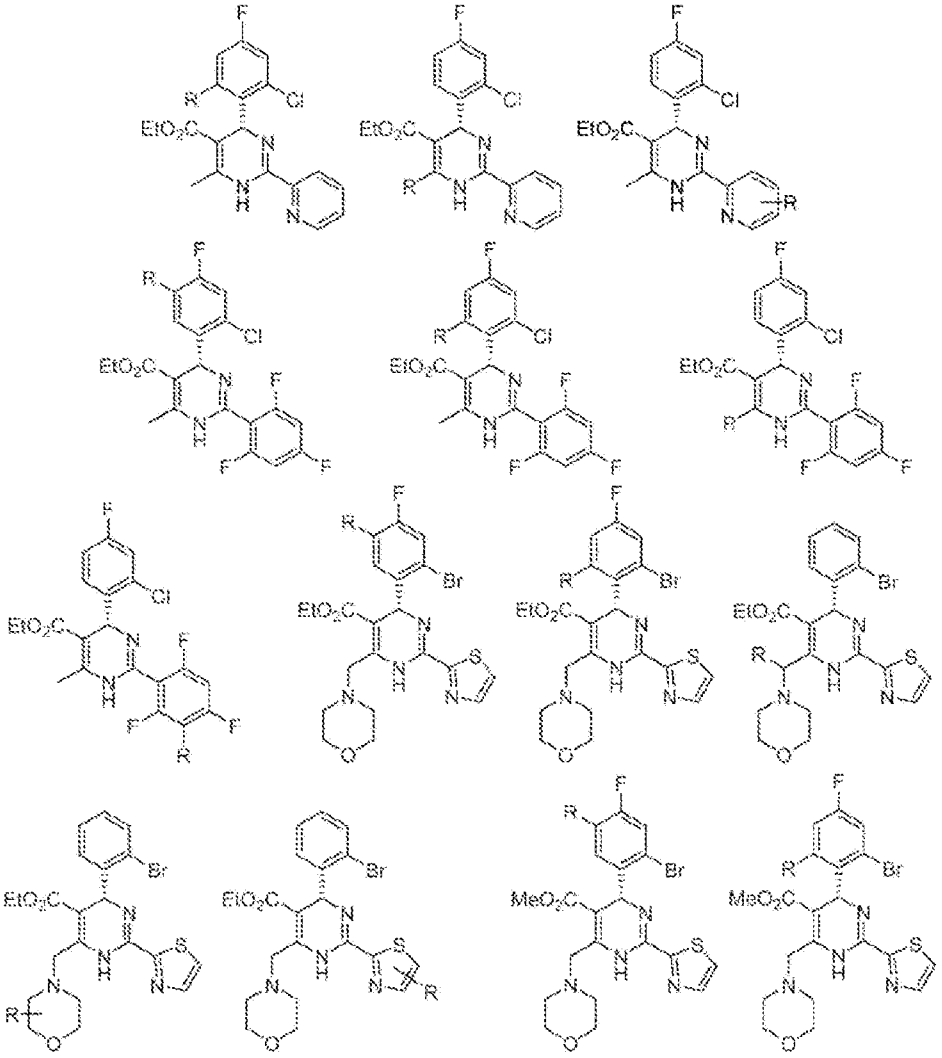


FIG. 8MMMMM

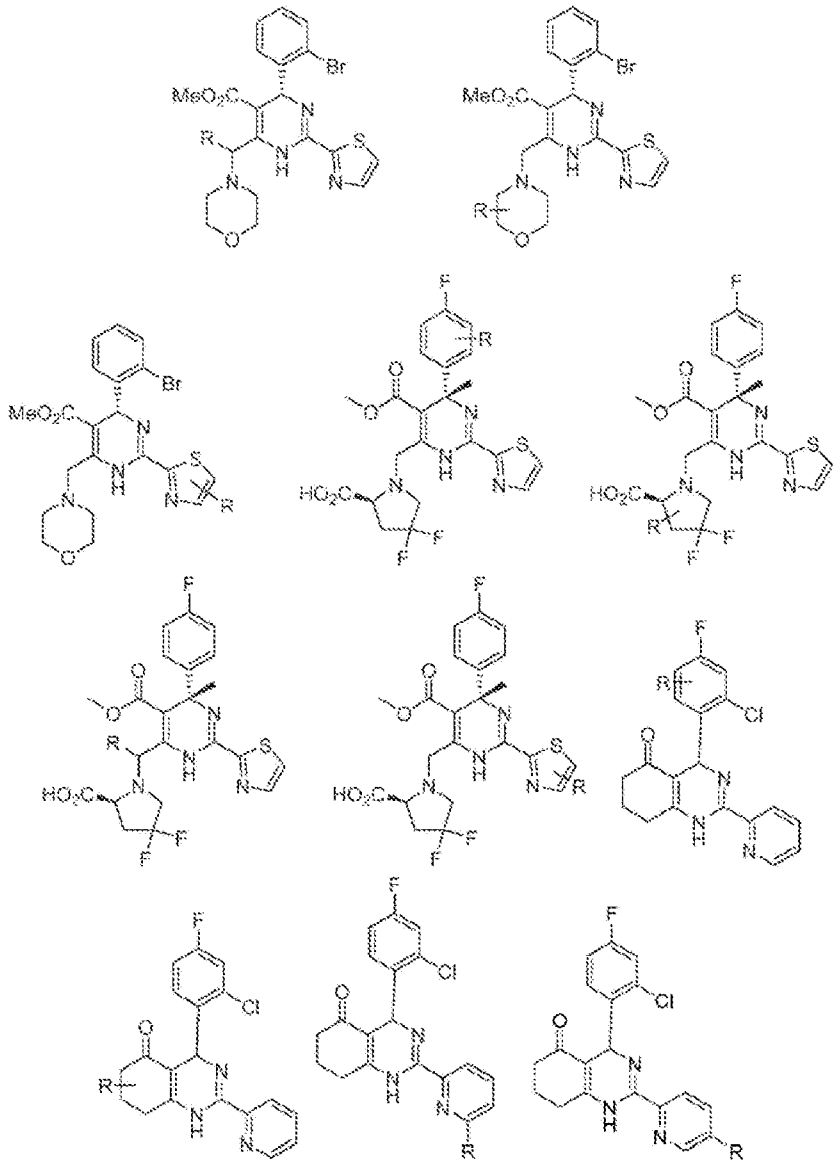


FIG. 8NNNNN

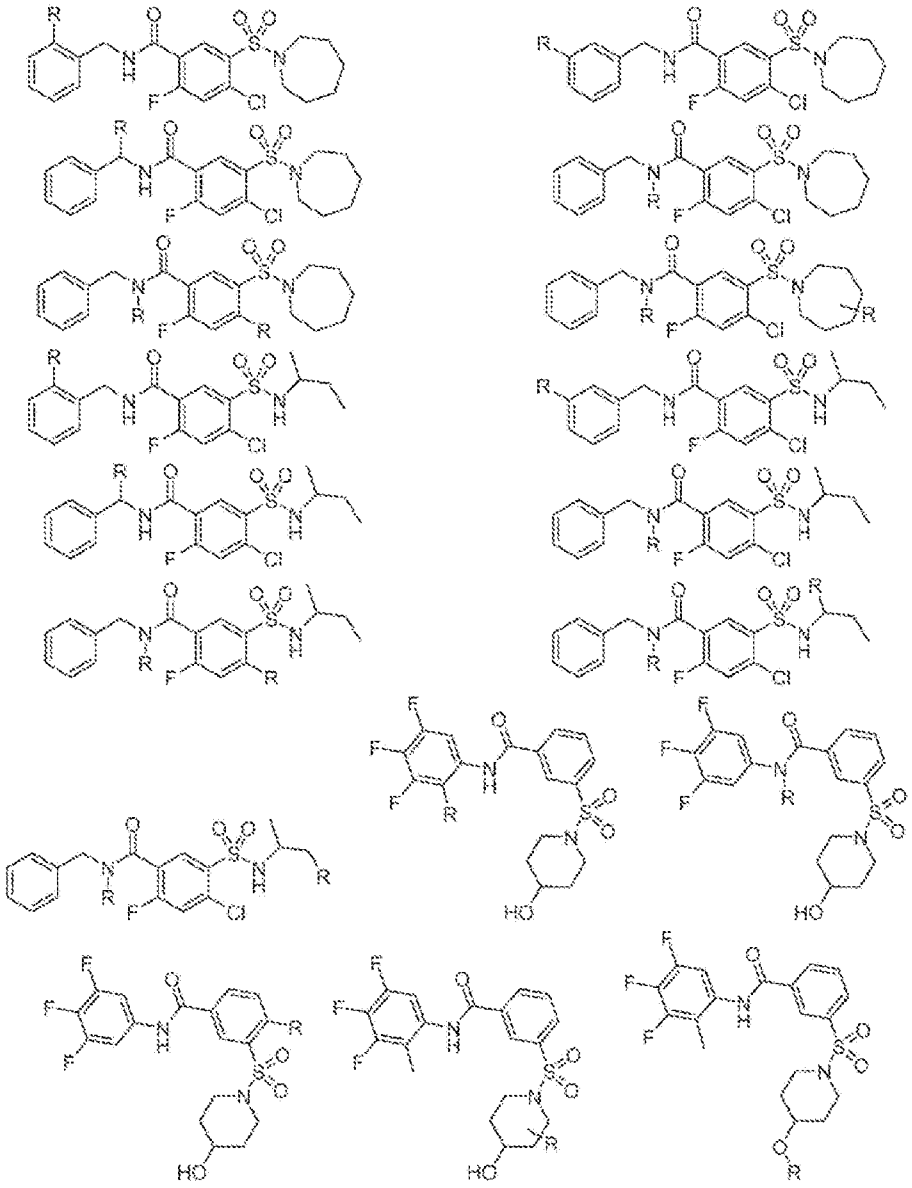


FIG. 8QQQQQ

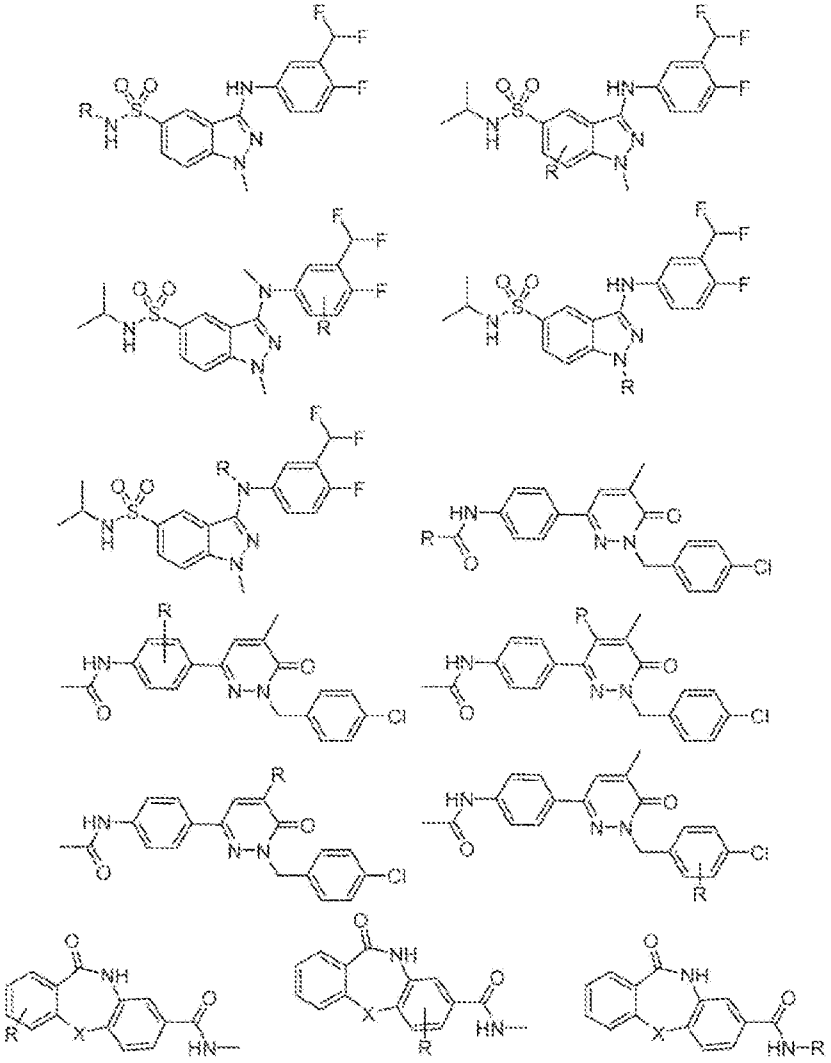


FIG. 8PPPPP

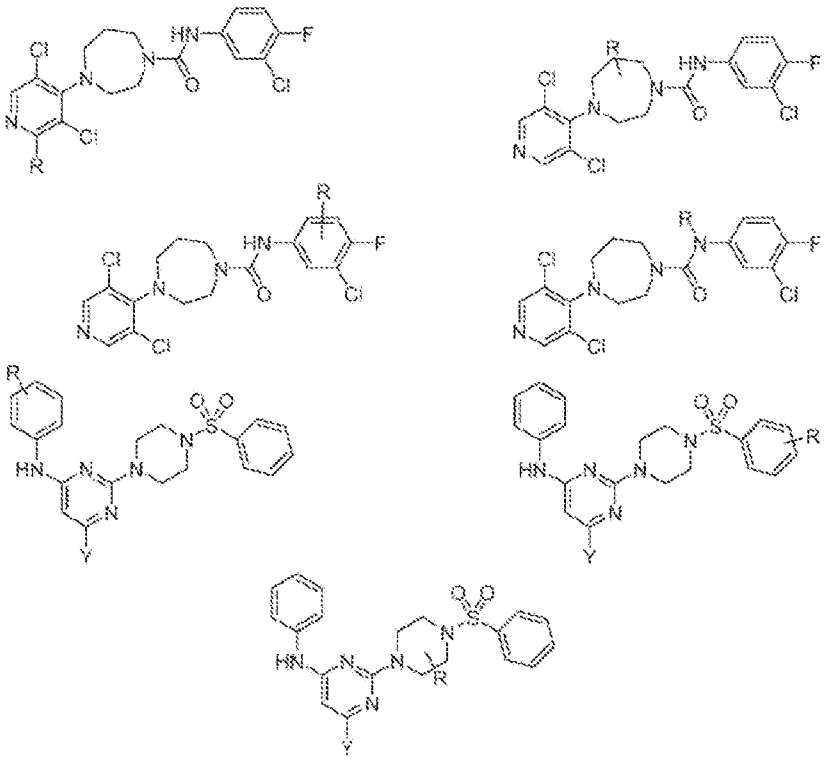
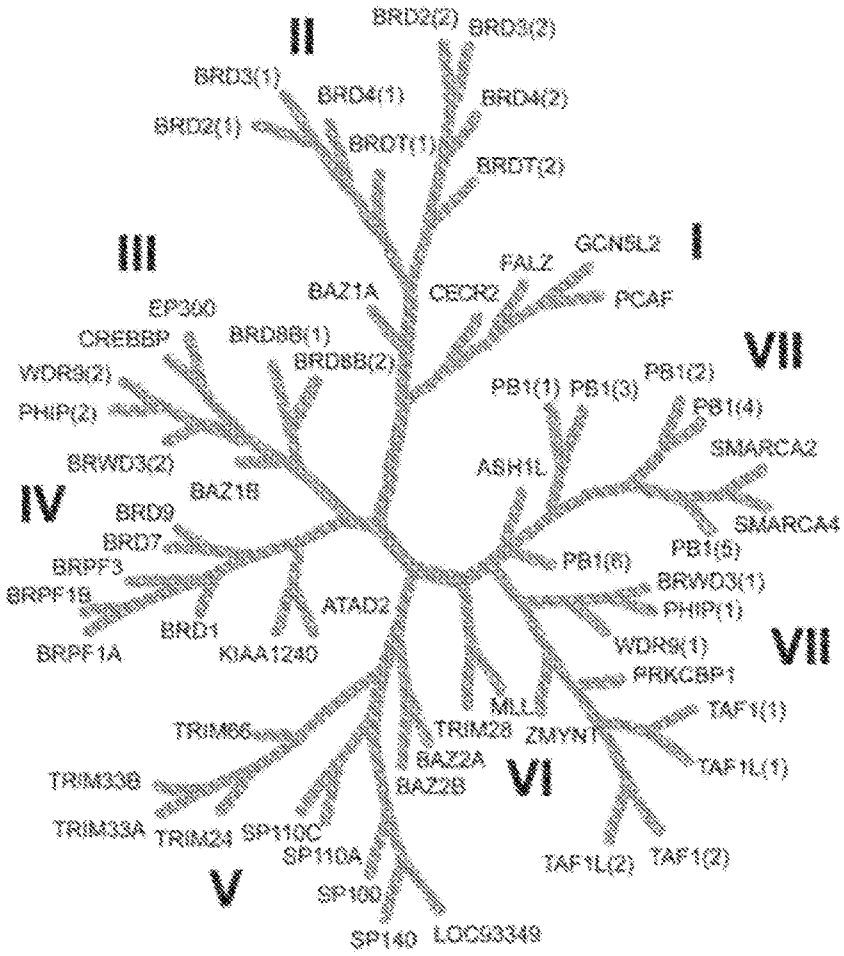


FIG. 9


II
BRD2(2)
BRD3(2)
BRD3(1)
BRD4(1)
BRD4(2)
BRD2(1)
BRDT(1)
BRDT(2)
III
I
GCN5L2
FALZ
BAZ1A
CECR2
PCAF
EP300
CREBBP
BRD8B(1)
BRD8B(2)
VII
WDR9(2)
PHIP(2)
PB1(1)
PB1(3)
PB1(2)
PB1(4)
SMARCA2
BRWD3(2)
ASH1L
IV
BAZ1B
SMARCA4
BRD9
BRD7
PB1(5)
PB1(6)
BRPF3
BRWD3(1)
BRPF1B
ATAD2
PHIP(1)
BRD1
WDR9(1)
VII
BRPF1A
KIAA1240
PRKCBP1
MLL
TAF1(1)
TRIM66
TRIM28
ZMYN1
BAZ2A
TAF1L(1)
TRIM33B
BAZ2B
VI
TRIM33A
TRIM24
SP110C
SP110A
TAF1L(2)
TAF1(2)
V
SP100
SP140
LOC93349