República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019015484-1 A2

(22) Data do Depósito: 31/01/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/04/2020

(54) Título: LIGANTES DE CEREBLON E COMPOSTOS BIFUNCIONAIS COMPREENDENDO OS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07D 401/04; A61K 31/454; A61K 31/4725; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 31/01/2017 US 62/452,972.

(71) Depositante(es): ARVINAS OPERATIONS, INC..

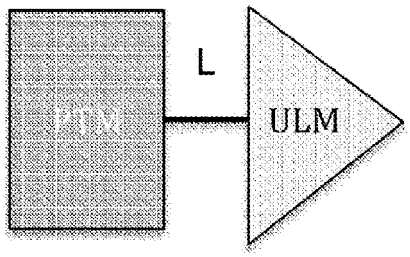
(72) Inventor(es): CREW, ANDREW, P.; BERLIN, MICHAEL; DONG, HANQING; HORNBERGER, KIETH, R.; QIAN, YIMIN; SNYDER, LAWRENCE, B.; WANG, JING; ZIMMEERMANN, KURT.

(86) Pedido PCT: PCT US2018016315 de 31/01/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/144649 de 09/08/2018

(85) Data da Fase Nacional: 27/07/2019

(57) Resumo: O relatório descritivo refere-se a compostos de ligação da ligase E3 de cereblon, incluindo compostos bifuncionais compreendendo os mesmos, que encontram utilidade como moduladores da ubiquitinação direcionada, especialmente inibidores de uma variedade de polipeptídeos e outras proteínas que são degradadas e/ou inibidas de outra forma por compostos bifuncionais de acordo com a presente divulgação. Em particular, o relatório descritivo fornece compostos que contêm, em uma extremidade, um ligante que se liga à ubiquitina ligase E3 de cereblon e, na outra extremidade, uma fração que se liga a uma proteína alvo, de modo que a proteína alvo seja colocada em proximidade à ubiquitina ligase para efetuar a degradação (e inibição) dessa proteína. Podem ser sintetizados compostos que apresentem uma ampla gama de atividades farmacológicas consistentes com a degradação/inibição dos polipeptídeos visados de praticamente qualquer tipo.



Relatório descritivo da patente de invenção para "LIGANTES DE CEREBLON E COMPOSTOS BIFUNCIONAIS COMPREENDENDO OS MESMOS"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] A presente divulgação reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/452,972, depositado em 31 de janeiro de 2017, que é incorporado neste documento por referência na sua totalidade.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0002] O Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 15/230,354, depositado em 5 de agosto de 2016, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. de Nº 2017/0065719; e Pedido de Pantente U.S. de Nº de Série 15/801,243, depositado em 1 de novembro de 2017; e Pedido de Patente U.S. 15/206,497, depositado em 11 de julho de 2016; e Pedido de Patente U.S. 15/209,648, depositado em 13 de julho de 2016; e Pedido de Patente U.S. Nº de Série 15/730,728, depositado em 11 de outubro de 2017; e Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 15/829,541, depositado em 1 de dezembro de 2017; Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 15/881,318, depositado em 26 de janeiro de 2018; e o Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 14/686,640, depositado em 14 de abril de 2015, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. de Nº 2015/0291562; e Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 14/792,414, depositado em 6 de julho de 2015, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. de Nº 2016/0058872; e Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 14/371,956, depositado em 11 de julho de 2014, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. de Nº 2014/0356322; e Pedido de Patente U.S. de Nº de Série 15/074,820, depositado em 18 de março de 2016, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. de Nº 2016/0272639, são incorporados neste documento por referência na sua totalidade. Além disso, todas as referências citadas neste documento são incorporadas por referência neste documento na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0003] A descrição fornece compostos à base de imida, incluindo

compostos bifuncionais que compreendem a mesma, e métodos de uso associados. Os compostos bifuncionais são úteis como moduladores da ubiquitinação direcionada, especialmente em relação a uma variedade de polipeptídeos e outras proteínas, que são degradadas e/ou então inibidas por compostos bifuncionais de acordo com a presente divulgação.

FUNDAMENTOS

[0004] A maioria das drogas de moléculas pequenas se liga a enzimas ou receptores em bolsas apertadas e bem definidas. Por outro lado, as interações proteína-proteína são notoriamente difíceis de se direcionar usando moléculas pequenas devido a suas grandes superfícies de contato e os sulcos rasos ou interfaces planas envolvidas. As ligases de ubiquitina E3 (das quais centenas são conhecidas em seres humanos) conferem especificidade de substrato para a ubiquitinação e, portanto, são alvos terapêuticos mais atrativos do que inibidores gerais do proteassoma devido à sua especificidade para certos substratos proteicos. O desenvolvimento de ligantes de E3 ligases provou-se um verdadeiro desafio, em parte, devido ao fato de que eles devem interromper as interações proteína-proteína. No entanto, desenvolvimentos recentes forneceram ligantes específicos que se ligam a essas ligases. Por exemplo, desde a descoberta das nutlinas, os primeiros inibidores de E3 ligase de molécula pequena, foram relatados outros compostos que visam as E3 ligases, mas o campo permanece sem desenvolvimento.

[0005] Uma ligase E3 com potencial terapêutico é o supressor de tumor de von Hippel-Lindau (VHL). VHL compreende a subunidade de reconhecimento de substrato/VCB do complexo de ligase E3, que inclui elonginas B e C, e um complexo incluindo Cullin-2 e Rbx1. O substrato primário de VHL é o Fator Induzível por Hipoxia 1α (HIF-1α), um fator de transcrição que regula ascendentemente genes tais como o fator de crescimento pró-angiogênico VEGF e a eritropoietina de citosina indutora de células vermelhas do sangue em resposta a baixos níveis de oxigênio. Nós geramos os primeiros ligantes de molécula pequena de Von Hippel Lindau (VHL) à subunidade de reconhecimento de substrato da ligase E3, VCB, um alvo importante no câncer, anemia crônica e

isquemia, e as estruturas cristalinas foram obtidas confirmando que o composto imita o modo de ligação do fator de transcrição HIF-1α, o principal substrato de VHL.

[0006] Cereblon é uma proteína que em seres humanos é codificada pelo gene CRBN. Os ortólogos de CRBN são altamente conservados de plantas a humanos, o que ressalta sua importância fisiológica. O cereblon forma um complexo de E3 ubiquitina ligase com a proteína de ligação a DNA danificado 1 (DDB1), Culina-4A (CUL4A) e regulador de culinas 1 (ROC1). Este complexo provoca a ubiquitinação de uma série de outras proteínas. Através de um mecanismo que não foi completamente elucidado, a ubquitinação de cereblon das proteínas alvo resulta em níveis aumentados do fator de crescimento de fibroblastos 8 (FGF8) e fator de crescimento de fibroblastos 10 (FGF10). O FGF8, por sua vez, regula uma série de processos de desenvolvimento, como a formação dos membros e da vesícula auditiva. O resultado líquido é que este complexo da ubiquitina ligase é importante para o crescimento dos membros em embriões. Na ausência do cereblon, o DDB1 forma um complexo com DDB2 que funciona como uma proteína de ligação a danos de DNA.

[0007] A talidomida, que foi aprovada para o tratamento de diversas indicações imunológicas, também foi aprovada para o tratamento de certas doenças neoplásicas, incluindo mieloma múltiplo. Além do mieloma múltiplo, a talidomida e vários de seus análogos também estão atualmente sob pesquisa para uso no tratamento de uma variedade de outros tipos de câncer. Embora o mecanismo preciso da atividade antitumoral de talidomida ainda não seja completamente compreendido, sabe-se que ela inibe a angiogênese. A literatura recente que discute a biologia das imidas inclui Lu et al Science 343, 305 (2014) e Krönke et al Science 343, 301 (2014).

[0008] Significativamente, a talidomida e seus análogos, por exemplo, pomolinamiodo e lenalinomida, são conhecidos por ligar-se a cereblon. Esses agentes se ligam ao cereblon, alterando a especificidade do complexo para induzir a ubiquitinação e degradação de Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3), fatores de transcrição essenciais para o crescimento do mieloma múltiplo. De fato, a

expressão mais elevada de cereblon foi ligada a um aumento na eficácia de drogas imidas no tratamento de mieloma múltiplo.

[0009] O BRD4 capturou atenção considerável do setor acadêmio e da indústria farmacêutica de forma semelhante devido a seu grande potencial como um alvo novo em cenários de doença múltiplos, particularmente em câncer. BRD4 pertence ao bromodomínio e à família de domínio extraterminal (BET), que é caracterizada por dois bromodomínios (domínio BD) no N-terminal e um domínio extraterminal (domínio ET) no C-terminal (J. Shi, etal.*Molecular cell*, 54 (2014) 728-736 e A.C. Belkina, et al.*Nat. Rev. Cancer*, 12 (2012) 465-477). Os dois domínios BD reconhecem e interagem com resíduos de lisina acetilada na cauda N-terminal da proteína histona; o domínio ET ainda não é totalmente caracterizado e é amplamente considerado para servir a uma função de andaime no recrutamento de diversos reguladores transcricionais. Portanto, o BRD4 desempenha um papel fundamental na regulação da expressão gênica ao recrutar moduladores de transcrição relevantes para loci genômicos específicos. Vários estudos estabeleceram que o BRD4 está preferencialmente localizado em regiões superaprimoradoras, que muitas vezes residem a montante de oncogenes importantes, tais como c-MYC, Bcl-Xl e BCL-6, e realizam um papel fundamental na regulação de suas expressões (J. Loven, et al.*Cell*, 153 (2013) 320-334 e B. Chapuy, et al.*Cancer Cell*, 24 (2013) 777-790.). Devido à sua função principal na modulação da expressão de oncogenes essenciais, o BRD4 emerge como um alvo terapêutico promissor em múltiplos tipos de câncer, incluindo carcinoma de linha média, AML, MM, BL e câncer de próstata (J. Loven, et al.*Cell*, 153 (2013) 320-334; J. Zuber, et al.*Nature*, 478 (2011) 524-528; J.E. Delmore, et al.*Cell*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al.*PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; A. Wyce, et al.*Oncotarget*, 4(2013) 2419-2429; I.A. Asangani, et al.*Nature*, 510 (2014) 278-282; e C.A. French, et al.*Oncogene*, 27 (2008) 2237-2242). A alta ocupação de loci genômicos de BRD4 é proximal a oncogenes específicos fornece uma janela terapêutica potencial que permitirá direcionamento específico das células tumorais ao mesmo tempo em que se propaga tecidos normais. Particularmente, BRD4 pode servir como uma

estratégia alternativa de direcionamento de c-MYC, o que contribui para o desenvolvimento e manutenção da maioria dos cânceres humanos, mas permaneceu resistente a drogas (J.E. Delmore, et al., *Célula*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al., *PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; M.G. Baratta, et al., *PNAS*, 112 (2015) 232-237; e M. Gabay, et al., *Harb Trançado da Cold Spring, med.* (2014) 4:a014241).

[0010] O desenvolvimento de inibidores de BRD4 de molécula pequena, tais como JQ1, IbET e OTX15, demonstrou potencial terapêutico promissor em modelos preclínicos de vários tipos de câncer, incluindo BL (J. Loven, et al.*Cell*, 153 (2013) 320-334; B. Chapuy, et al.*Cancer Cell*, 24 (2013) 777-790; J.E. Delmore, et al.*Cell*, 146 (2011) 904-917; J.A. Mertz, et al.*PNAS*, 108 (2011) 16669-16674; I.A. Asangani, et al.*Nature*, 510 (2014) 278-282; M.G. Baratta, et al.*PNAS*, 112 (2015) 232-237; M. Boi, et al.*Clin. Cancer Res.*, (2015) 21(7):1628-38; e A. Puissant, et al.*Cancer discovery*, 3 (2013) 308-323). De fato, inibidores de BRD4 têm mostrado várias atividades antitumorais com boa tolerabilidade em diferentes modelos de tumor de camundongo e, não surpreendentemente, alta sensibilidade aos inibidores de BRD4, tais como JQ1, foi associada com alto nível de c-MYC e N-MYC em diferentes tipos de tumor, incluindo BL orientado por c-MYC. Quase todos os casos BL contêm translocação do gene c-myc que o coloca sob controle de um superintensificador localizado a montante da Igh, conduzindo, assim, um nível anormalmente elevado de expressão de c-MYC, desenvolvimento e manutenção do tumor (K. Klapproth, et al.*British journal of haematology*, 149 (2010) 484-497).

[0011] Atualmente, quatro inibidores de bromodomínio BET estão em ensaio clínico de fase I com foco em grande parte no carcinoma de linha média e malignidades hematológicas (CPI-0610, NCT01949883; GSK525762, NCT01587703; OTX015, NCT01713582; TEN-010, NCT01987362). Os estudos preclínicos com inibidores de BRD4 demonstram seu valor na supressão de c-MYC e proliferação em linhagens celulares BL, embora com valores de IC_{50} frequentemente na faixa de 100nM a 1uM (J.A. Mertz, et al.*PNAS*, 108 (2011) 16669-16674 e M. Ceribelli, et al.*PNAS*, 111 (2014) 11365-11370). Portanto,

apesar do rápido progresso dos inibidores de BRD4, o efeito da inibição de BRD4 tem sido encorajador, mas menos do que o ideal, pois o efeito é principalmente citostático e requer uma concentração relativamente alta de inibidores.

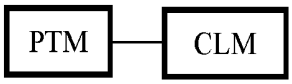
[0012] Existe uma necessidade contínua na técnica de tratamentos eficazes para a doença, especialmente hiperplasias e cânceres, tais como mieloma múltiplo. No entanto, efeitos não específicos e a incapacidade de visar e modular certas classes de proteínas, como fatores de transcrição, permanecem como obstáculos para o desenvolvimento de agentes anticancerígenos eficazes. Como tal, os agentes terapêuticos de moléculas pequenas que aproveitam ou potencializam a especificidade do substrato de cereblon e, ao mesmo tempo, são "ajustáveis" de modo que uma ampla faixa de classes de proteína pode ser direcionada e modulada com especificidade seria muito útil como um agente terapêutico.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0013] A presente divulgação descreve compostos bifuncionais, que funcionam para recrutar proteínas endógenas para uma Ubiquitina Ligase E3 para degradação e métodos de uso dos mesmos. Particularmente, a presente divulgação fornece compostos bifuncionais ou quiméricos direcionados à proteólise (PROTAC), que são úteis como moduladores de ubiquitinação direcionada de uma variedade de polipeptídeos e outras proteínas, que são então degradadas e/ou então inibidas pelos compostos bifuncionais conforme descritos neste documento. Uma vantagem dos compostos fornecidos neste documento é que uma ampla faixa de atividades farmacológicas é possível, consistente com a degradação/inibição de polipeptídeos direcionados de praticamente qualquer classe ou família de proteínas. Além disso, a descrição fornece métodos de uso de uma quantidade eficaz dos compostos conforme descritos neste documento para o tratamento ou melhoria de uma condição de doença, tal como câncer, por exemplo, mieloma múltiplo.

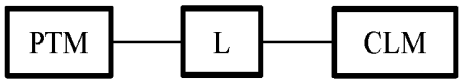
[0014] Como tal, em um aspecto, a divulgação fornece novos compostos à base de imida conforme descritos neste documento.

[0015] Em um aspecto adicional, a divulgação fornece compostos bifuncionais ou PROTAC, que compreendem uma fração de ligação da E3 Ubiquitina Ligase (isto é, um ligante para um grupo de E3 Ubiquitina Ligases ou "ULM"), e uma fração que se liga a uma proteína alvo (isto é, um grupo ligante de direcionamento a proteína/polipeptídeo ou grupo "PTM") de tal modo que a proteína/polipeptídeo alvo é colocado em proximidade da ubiquitina ligase para efetuar a degradação (e inibição) desta proteína. Em uma modalidade preferida, a ULM é uma fração de ligação da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon (isto é, uma "CLM"). Por exemplo, a estrutura do composto bifuncional pode ser representada como:



[0016] As respectivas posições das frações PTM e CLM, bem como seu número conforme ilustrado neste documento, são fornecidas a título de exemplo apenas e não se destinam a limitar os compostos de forma alguma. Como seria entendido por aqueles versados na técnica, os compostos bifuncionais conforme descritos neste documento podem ser sintetizados de modo que o número e a posição das respectivas frações funcionais possam ser variados conforme desejado.

[0017] Em certas modalidades, o composto bifuncional compreende adicionalmente um ligante peptídico químico ("L"). Neste exemplo, a estrutura do composto bifuncional pode ser representada como:



onde a PTM é uma fração de direcionamento a proteínas/polipeptídeos, o L é um ligante e CLM é uma fração de ligação da ubiqutina ligase E3 de cereblon.

[0018] Em certas modalidades preferenciais, a E3 Ubiquitina Ligase é cereblon. Assim, em certas modalidades adicionais, a CLM do composto bifuncional compreende produtos químicos tais como frações derivadas de imida, amida, tioamida, tioimida. Em modalidades adicionais, a CLM compreende um

grupo ftalimida ou um análogo ou derivado do mesmo. Em outras modalidades adicionais, a CLM compreende um grupo ftalimida-glutarimida ou um análogo ou derivado do mesmo. Em ainda outras modalidades, a CLM compreende um membro do grupo que consiste em talidomida, lenalidomida, pomalidomida e análogos ou derivados das mesmas.

[0019] Em certas modalidades, os compostos conforme descritos neste documento compreendem múltiplas CLMs, múltiplos PTMs, múltiplos ligantes químicos ou uma combinação dos mesmos.

[0020] Em qualquer specto ou modalidade descritos neste documento, a ULM (modulador da ligase de ubiquitinação) pode ser fração de ligação (VLM) de ubiquitina ligase E3 de Von Hippel-Lindau (VHL) ou uma fração de ligação de ubiquitina ligase E3 (CLM) ou uma fração de ligação de ubiquitina ligase E3 (MLM) de homólogo 2 duplo-minuto de camundongo (MDM2) ou uma fração de ligação de ubiquitina ligase E3 de IAP (isto é, "ILM"). Em qualquer aspecto ou modalidades descritas neste documento, o composto bifuncional inclui pelo menos uma fração de ligação de ligase E3 adicional selecionada dentre o grupo que consiste em VLM, VLM', CLM, CLM', MLM, MLM', ILM, ILM', ou uma combinação destes. Por exemplo, pode haver pelo menos 1, 2, 3, 4 ou 5 frações de ligação de ligase E3 adicionais.

[0021] Em um aspecto adicional, a descrição fornece composições terapêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto conforme descrito neste documento ou sua forma de sal, e um carreador farmaceuticamente aceitável. As composições terapêuticas modulam a degradação proteica em um paciente ou sujeito, por exemplo, um animal, tal como um humano, e podem ser usadas para tratar ou melhorar estados ou condições de doenças que são moduladas através da proteína degradada. Em certas modalidades, as composições terapêuticas, conforme descritas neste documento, podem ser usadas para efetuar a degradação de proteínas de interesse para o tratamento ou melhora de uma doença, por exemplo, câncer. Em ainda outro aspecto, a presente divulgação fornece um método de ubiquitinização/degradação de uma proteína alvo em uma célula. Em certas

modalidades, o método compreende a administração de um composto bifuncional conforme descrito neste documento compreendendo uma CLM e um PTM, preferencialmente ligados através de uma fração do ligante peptídico, conforme descrito de outra forma neste documento, em que a CLM é acoplada ao PTM e em que a CLM reconhece uma proteína de via de ubiquitina (por exemplo, uma ubiquitina ligase, preferencialmente uma E3 ubiquitina ligase tal como, por exemplo, cereblon) e o PTM reconhece a proteína alvo de modo que a proteína alvo seja colocada em proximidade da ubiquitina ligase, resultando assim na degradação/inibição dos efeitos da proteína alvo e no controle de níveis de proteína. O controle dos níveis de proteína gerados pela presente divulgação fornece tratamento de um estágio de doença ou condição, que é modulado através da proteína alvo ao reduzir o nível de tal proteína nas células de um paciente.

[0022] Em um aspecto adicional, a descrição fornece um método para avaliar (isto é, determinar e/ou medir) a afinidade de ligação de uma CLM. Em certas modalidades, o método compreende fornecer um agente de teste ou composto de interesse, por exemplo, um agente ou composto com uma fração de imida, por exemplo, um grupo ftalimida, grupo ftalimida-glutarimida, talidomida derivada, lenalidomida derivada ou pomalidomida derivada, e comparar a afinidade de ligação ao cereblon e/ou atividade inibitória do agente ou composto de teste em comparação a um agente ou composto conhecido por ligar-se e/ou inibir a atividade do cereblon.

[0023] Em ainda outro aspecto, a descrição fornece métodos para tratar ou induzir uma doença, distúrbio ou sintoma do mesmo em um sujeito ou um paciente, por exemplo, um animal, tal como um humano, compreendendo administrar a um sujeito em necessidade da mesma uma composição compreendendo uma quantidade eficaz, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz, de um composto conforme descrito neste documento ou sua forma de sal, e um carreador farmaceuticamente aceitável, em que a composição é eficaz para tratar ou melhorar a doença ou distúrbio ou sintoma do mesmo no sujeito.

[0024] Em outro aspecto, a descrição fornece métodos para identificar os efeitos da degradação de proteínas de interesse em um sistema biológico usando compostos de acordo com a presente divulgação.

[0025] As áreas gerais de utilidade anteriores são dadas a título de exemplo apenas e não se destinam a ser limitantes no escopo da presente divulgação e reivindicações anexas. Os objetos e vantagens adicionais associados às composições, métodos e processos da presente divulgação serão apreciados por aqueles versados na técnica tendo em conta as reivindicações, descrição e exemplos imediatos. Por exemplo, os vários aspectos e modalidades da invenção podem ser utilizados em inúmeras combinações, todas as quais são expressamente contempladas pela presente descrição. Estas vantagens, objetos e modalidades adicionais estão expressamente incluídos no escopo da presente divulgação. As publicações e outros materiais usados neste documento para esclarecer os fundamentos da invenção, e em casos particulares, para fornecer detalhes adicionais que respeitem a prática, são incorporados por referência.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0026] Os desenhos anexos, que são incorporados e formam uma parte do relatório descritivo, ilustram várias modalidades da presente divulgação e, juntamente com a descrição, servem para explicar os princípios da invenção. As figuras são apenas para fins de ilustração de uma modalidade da invenção e não devem ser interpretadas como limitantes da invenção. Outros objetos, recursos e vantagens da invenção se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada feita em conjunto com as figuras anexas que mostram modalidades ilustrativas da invenção, em que:

[0027] Figura 1A e 1B. Ilustração do princípio geral para a função PROTAC. (**A**) Os exemplos de PROTAcs compreendem uma fração de direcionamento de proteína (PTM; *retângulo sombreado escuro*), uma fração de ligação da ubiquitina ligase (ULM; *triângulo levemente sombreado*) e, opcionalmente, uma fração de ligante (L; *linha preta*) acoplar ou submeter a PTM à ULM. (**B**) Ilustra o uso funcional dos PROTACs, conforme descrito neste

documento. Brevemente, a ULM reconhece e se liga a uma ligase específica da Ubiquitina Ligase E3, e a PTM liga e recruta uma proteína alvo, trazendo-a em estreita proximidade com a Ubiquitina Ligase E3. Normalmente, a ubiquitina ligase E3 é complexada com uma proteína de conjugação de ubiquitina E2, e sozinha ou através da proteína E2 catalisa a ligação da ubiquitina (*círculos escuros*) para uma lisina na proteína alvo através de uma ligação isopeptídica. A proteína poli-ubiquitinada (*à extrema direita*) é então direcionada para degradação pela maquinaria proteossomal da célula.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0028] A seguir está uma descrição detalhada fornecida para auxiliar aqueles versados na técnica na prática da presente divulgação. Aqueles versados na técnica podem fazer modificações e variações nas modalidades descritas neste documento sem se afastar do espírito ou escopo da presente divulgação. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, figuras e outras referências mencionadas neste documento são expressamente incorporadas por referência na sua totalidade.

[0029] São descritas neste documento composições e métodos que são relacionados à descoberta surpreendente e inesperada de que a proteína ubiquitina ligase E3, por exemplo, cereblon, ubiqutina uma proteína alvo uma vez que esta e a proteína alvo são colocadas em proximidade por um construto bifuncional ou quimérico que liga a proteína de Ubiquitina Ligase E3 e a proteína alvo. Em conformidade, a presente divulgação fornece tais compostos e composições compreendendo uma fração de ligação de Ubiquitina Ligase E3 ("ULM") acoplada a uma fração de ligação de direcionamento da proteína ("PTM"), o que resulta na ubiquitinação de uma proteína alvo escolhida, que leva à degradação da proteína alvo pela proteassoma (*ver* **Figuras 1A e 1B**). A presente divulgação também fornece uma biblioteca de composições e uso da mesma.

[0030] Em alguns aspectos, a presente divulgação fornece compostos que compreendem um ligante, por exemplo, um ligante de molécula pequena (isto é, tendo um peso molecular de abaixo de 2.000, 1.000, 500 ou 200 Daltons), que é

capaz de se ligar a uma ubiquitina ligase, tal como IAP, VHL, MDM2 ou cereblon. Os compostos também compreendem uma fração que é capaz de se ligar à proteína alvo, de tal modo que a proteína alvo é colocada na proximidade da ubiquitina ligase para efetuar a degradação (e/ou inibição) dessa proteína. A molécula pequena pode significar, além do que foi descrito acima, que a molécula é não peptidil, isto é, não é considerada um peptídeo em geral, por exemplo, compreende menos do que 4, 3 ou 2 aminoácidos. De acordo com a presente descrição, a molécula PTM, ULM ou PROTAC pode ser uma molécula pequena.

[0031] Salvo definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado comumente entendido por aqueles versados na técnica à qual esta invenção pertence. A terminologia usada na descrição é apenas para descrever modalidades particulares e não se destina a ser limitante da invenção.

[0032] Onde quer que um intervalo de valores for fornecido, entende-se que cada valor interveniente, até o décimo da unidade do limite inferior, a menos que o contexto indique claramente o contrário (tal como no caso de um grupo contendo um número de átomos de carbono, em que cada número de átomos de carbono que fica dentro do intervalo é fornecido), entre o limite superior e inferior daquele intervalo e qualquer outro valor declarado ou interveniente naquele intervalo indicado é englobado dentro da invenção. Os limites superior e inferior destes intervalos menores podem ser independentemente incluídos nos intervalos menores também englobados dentro da invenção, sujeitos a qualquer limite especificamente excluído no intervalo indicado. Onde quer que o intervalo indicado inclua um ou ambos os limites, intervalos excluindo ambos os limites incluídos também estão incluídos na invenção.

[0033] Os termos a seguir são usados para descrever a presente invenção. Nos casos em que um termo não é especificamente definido neste documento, a esse termo é dado um significado reconhecido pela técnica por aqueles com habilidade comum aplicando aquele termo no contexto a seu uso na descrição da presente invenção.

[0034] Os artigos "um" e "uma", conforme usado neste documento e nas reivindicações anexas, são usados neste documento para se referir a um ou a mais de um (ou seja, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo, a menos que o contexto indique claramente o contrário. A título de exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais de um elemento.

[0035] A frase "e/ou", como usado neste documento, no relatório descritivo e nas reivindicações, deve ser entendida como significando "um ou ambos" os elementos em tal conjunto, ou seja, elementos que estão presentes de forma conjuntiva em alguns casos e de forma disjuntiva em outros casos. Vários elementos listados com "e/ou" devem ser interpretados da mesma forma, ou seja, "um ou mais" dos elementos em tal conjunto. Outros elementos podem opcionalmente estar presentes além dos elementos especificamente identificados pela cláusula "e/ou", quer estejam relacionados ou não a esses elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitante, uma referência a "A e/ou B", quando usada em conjunto com a linguagem aberta, tal como "compreendendo" pode se referir, em uma modalidade, a somente A (opcionalmente incluindo elementos diferentes de B); em outra modalidade, a B apenas (opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); em ainda outra modalidade, tanto a A quanto a B (opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[0036] Conforme usado neste documento, no relatório descritivo e nas reivindicações, "ou" deve ser entendido como tendo o mesmo significado como "e/ou" conforme definido acima. Por exemplo, ao separar itens em uma lista, "ou" ou "e/ou" deve ser interpretado como sendo inclusivo, isto é, a inclusão de pelo menos um, mas também incluindo mais de um, de um número ou lista de elementos e, opcionalmente, itens adicionais não listados. Apenas termos claramente indicados ao contrário, como "apenas um de" ou "exatamente um de", ou, quando usados nas reivindicações, "consistindo em" referem-se à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. Em geral, o termo "ou" usado neste documento só deve ser interpretado como indicando alternativas exclusivas (ou seja, "um ou outro, mas não ambos")

quando precedido por termos de exclusividade, tais como "ou", "um de", "apenas um de" ou "exatamente um de".

[0037] Nas reivindicações, bem como no relatório descritivo acima, todas as expressões transitórias tais como "compreendendo", "incluindo", "carregando", "tendo", "contendo", "envolvendo", "mantendo", "composto por" e similares devem ser entendidas como abertas, isto é, como significando incluindo, mas não limitado a. Apenas as frases de transição "consistindo em" e "consistindo essencialmente em" devem ser frases de transição fechadas ou semi-fechadas, respectivamente, conforme estabelecido em United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures (Manual Oficial de Procedimentos para o Exame de Pedidos de Patente dos Estados Unidos), Seção 2111.03.

[0038] Conforme usado neste documento, no relatório descritivo e nas reivindicações, a frase "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elementos, deve ser entendida como significando pelo menos um elemento selecionado dentre qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não necessariamente incluindo pelo menos um dentre cada elemento e não excluindo qualquer combinação de elementos na lista de elementos. Esta definição também permite que outros elementos, além dos elementos especificamente identificados dentro da lista de elementos aos quais a frase "pelo menos um" refere-se, possam opcionalmente estar presentes, quer estejam relacionados ou não a esses elementos especificamente identificados. Assim, como um exemplo não limitante, "pelo menos um dentre A e B" (ou, equivalentemente, "pelo menos um dentre A ou B" ou, equivalentemente "pelo menos um dentre A e/ou B") pode se referir, em uma modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, sem presença de B (e, opcionalmente, incluindo elementos diferentes de B); em outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B, e sem presença de A (e, opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); em em mais uma modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, A, e pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[0039] Também deve ser entendido que, em certos métodos descritos neste documento que incluem mais de uma etapa ou ato, a ordem das etapas ou atos do método não está necessariamente limitada à ordem em que as etapas ou atos do método são relatados a menos que o contexto indique o contrário.

[0040] Os termos "co-administração" e "co-administrar" ou "terapia de combinação" referem-se tanto a administração simultânea (administração de dois ou mais agentes terapêuticos ao mesmo tempo) quanto a administração variada em tempo (administração de um ou mais agentes terapêuticos em um tempo diferente da administração de um agente ou agentes terapêuticos adicionais), desde que os agentes terapêuticos estejam presentes no paciente até certa medida, preferencialmente em quantidades eficazes, ao mesmo tempo. Em certos aspectos preferenciais, um ou mais dos presentes compostos descritos neste documento são coadministrados em combinação com pelo menos um agente bioativo adicional, especialmente incluindo um agente anticancerígeno. Em aspectos particularmente preferenciais, a coadministração de compostos resulta em atividade e/ou terapia sinérgica, incluindo atividade anticancerígena.

[0041] O termo "composto", conforme usado neste documento, a menos que indicado o contrário, refere-se a qualquer composto químico específico divulgado neste documento e inclui tautômeros, regioisômeros, isômeros geométricos e, quando aplicável, estereoisômeros, incluindo isômeros ópticos (enantiômeros) e outros estereoisômeros (diastereômeros), bem como sais e derivados farmaceuticamente aceitáveis incluindo formas de pró-drogas e/ou deuteradas, onde aplicável, no contexto. As moléculas pequenas deuteradas contempladas são aquelas em que um ou mais átomos de hidrogênio contidos na molécula da droga foram substituídos pelo deutério.

[0042] Dentro de seu uso no contexto, o termo composto geralmente se refere a um único composto, mas também pode incluir outros compostos, tais como estereoisômeros, regioisômeros e/ou isômeros óticos (incluindo misturas racêmicas), bem como enantiômeros específicos ou misturas enriquecidas enantiomericamente de compostos divulgados. O termo também se refere, no

contexto a formas de proteção de compostos que foram modificados para facilitar a administração e distribuição de compostos a um sítio de atividade. Observa-se que, ao descrever os presentes compostos, inúmeros substituintes e variáveis associados aos mesmos, entre outros, são descritos. Entende-se por aqueles versados na técnica que as moléculas que são descritas neste documento são compostos estáveis, conforme descrito neste documento de modo geral. Quando a ligação é mostrada, tanto uma ligação dupla quanto uma ligação simples são representadas ou entendidas dentro do contexto das regras mostradas e bem conhecidas do composto para interações de valência.

[0043] O termo "Ubiquitina Ligase" refere-se a uma família de proteínas que facilitam a transferência de ubiquitina para uma proteína de substrato específico, Visando a proteína do substrato para a degradação. Por exemplo, o cereblon é uma proteína E3 Ubiquitina Ligase que sozinha ou em combinação com uma enzima conjugadora da E2 ubiquitina provoca a ligação da ubiquitina a uma lisina em uma proteína alvo e, subsequentemente, direciona os substratos de proteína específicos para a degradação pelo proteassoma. Assim, a E3 ubiquitina ligase sozinha ou em complexo com uma enzima conjugadora da E2 ubiquitina é responsável pela transferência de ubiquitina para proteínas alvo. Em geral, a ubiquitina ligase está envolvida na polubiquitinação de modo que uma segunda ubiquitina esteja ligada à primeira; uma terceira é ligada à segunda, e assim por diante. A poliubiquitinação marca proteínas para a degradação pelo proteassoma. No entanto, existem alguns eventos de ubiquitinação que estão limitados a monoubiquitinação, em que apenas uma única ubiquitina é adicionada pela ubiquitina ligase a uma molécula de substrato. As proteínas mono-ubiquitinadas não são direcionadas ao proteassoma para a degradação, mas podem, em vez disso, ser alteradas em sua localização ou função celular, por exemplo, através da ligação a outras proteínas que têm domínios capazes de ligar a ubiquitina. Complicando ainda mais a situação, diferentes lisinas na ubiquitina podem ser direcionadas por uma E3 para formar cadeias. A lisina mais comum é Lys48 na cadeia de ubiquitina. Esta é a lisina usada para fazer a poliubiquitina, que é reconhecida pelo proteassoma.

[0044] O termo "paciente" ou "sujeito" é usado em todo o relatório descritivo para descrever um animal, preferencialmente um animal humano ou domesticado, a quem o tratamento, incluindo o tratamento profilático, com as composições de acordo com a presente divulgação é fornecido. Para o tratamento dessas infecções, condições ou estados de doença que são específicos para um animal específico, tal como um paciente humano, o termo paciente refere-se a aquele animal específico, incluindo um animal domesticado, tal como um cão ou gato ou um animal de fazenda, tal como um cavalo, vaca, ovelhas, etc. Em geral, na presente divulgação, o termo paciente refere-se a um paciente humano, salvo indicação em contrário ou implícito a partir do contexto do uso do termo.

[0045] O termo "eficaz" é usado para descrever uma quantidade de um composto, composição ou componente que, quando usado dentro do contexto de seu uso pretendido, afeta um resultado pretendido. O termo eficaz subsoma todas as outras quantidades eficazes ou termos de concentração eficazes, que são descritos ou usados de outra forma no presente pedido.

Compostos e Composições

[0046] Em um aspecto, a descrição fornece compostos que compreendem uma fração de ligação da Ubiquitina Ligase E3 ("ULM") que é uma fração de ligação da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon ("CLM"). Em uma modalidade, a CLM é acoplada a um ligante peptídico químico (L) de acordo com a estrutura:

(I) L-CLM

em que L é um grupo ligante químico e CLM é uma fração de ligação da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon. O número e/ou posições relativas das frações nos compostos ilustrados neste documento são fornecidos a título de exemplo apenas. Como seria entendido por aqueles versados na técnica, os compostos descritos neste documento podem ser sintetizados com qualquer número e/ou posição relativa desejada das respectivas frações funcionais.

[0047] Os termos ULM e CLM são usados em seu sentido inclusivo, a menos que o contexto indique o contrário. Por exemplo, o termo ULM inclui todas as ULMs, incluindo aquelas que se ligam ao cereblon (isto é, CLMs). Além

disso, o termo CLM inclui todas as frações de ligação da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon possíveis.

[0048] Em outro aspecto, a presente divulgação fornece compostos PROTAC bifuncionais ou multifuncionais úteis para regular atividade de proteínas ao induzir a degradação de uma proteína alvo. Em certas modalidades, o composto compreende uma CLM acoplada, por exemplo, ligada covalentemente, direta ou indiretamente, a uma fração que se liga a uma proteína alvo (isto é, uma porção de direcionamento de proteína ou uma "PTM"). Em certas modalidades, a CLM e PTM são unidas ou acopladas através de um ligante peptídico químico (L). A CLM reconhece a ubiquitina ligase E3 de cereblon e a PTM reconhece uma proteína alvo e a interação das respectivas frações com seus alvos facilita a degradação da proteína alvo ao colocar a proteína alvo em proximidade com a proteína de ubiquitina ligase. Um composto bifuncional exemplificativo pode ser representado como:

(II) PTM-CLM

[0049] Em certas modalidades, o composto bifuncional compreende adicionalmente um ligante peptídico químico ("L"). Por exemplo, o composto bifuncional pode ser representado como:

(III) PTM-L-CLM

em que a PTM é uma fração de direcionamento a proteínas/polipeptídeos, o L é um ligante peptídico e CLM é uma fração de ligação de ligase E3 de cereblon.

[0050] Em certas modalidades, os compostos conforme descritos neste documento compreendem múltiplas PTMs (Visando alvos de proteína iguais ou diferentes), múltiplas CLMs, uma ou mais ULMs (isto é, frações que se ligam especificamente a outra Ubiquitina Ligase E3, por exemplo, VHL) ou uma combinação destes. Em qualquer um dos aspectos das modalidades descritas neste documento, as PTMs, CLMs e ULMs podem ser acopladas diretamente ou através de um ou mais ligantes químicos ou uma combinação destes. Em modalidades adicionais, onde um composto tem múltiplas ULMs, as ULMs podem ser para a mesma E3 Ubiquintina Ligase ou cada respectiva ULM pode

ligar-se especificamente a uma E3 Ubiquitina Ligase diferente. Em ainda outras modalidades, onde um composto tem múltiplos PTMs, os PTMs podem ligar-se à mesma proteína alvo ou cada PTM respectivo pode ligar-se especificamente a uma proteína alvo diferente.

[0051] Em outra modalidade, a descrição fornece um composto que compreende uma pluralidade de CLMs acopladas diretamente ou através de uma fração de ligante químico (L). Por exemplo, um composto com duas CLMs pode ser representado como:

(IV) CLM-CLM ou

(V) CLM-L-CLM

[0052] Em certas modalidades, em que o composto compreende múltiplas CLMs, as CLMs são idênticas. Em modalidades adicionais, o composto que compreende uma pluralidade de CLMs compreende ainda pelo menos um PTM acoplado a uma CLM diretamente ou através de um ligante químico (L) ou ambos. Em certas modalidades adicionais, o composto que compreende uma pluralidade de CLMs compreende ainda múltiplos PTMs. Em modalidades adicionais, os PTMs são iguais ou, opcionalmente, diferentes. Em ainda outras modalidades, em que os PTMs são diferentes, os respectivos PTMs podem ligar-se ao mesmo alvo de proteína ou ligar-se especificamente a um alvo de proteína diferente.

[0053] Em modalidades adicionais, a descrição fornece um composto que compreende pelo menos duas CLMs diferentes acopladas diretamente ou através de um ligante químico (L) ou ambos. Por exemplo, tal composto com duas CLMs diferentes pode ser representado como:

(VI) CLM-CLM' ou

(VII) CLM-L-CLM'

em que CLM' indica uma fração de ligação da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon que é estruturalmente diferente da CLM. Em certas modalidades, o composto pode compreender uma pluralidade de CLMs e/ou uma pluralidade de CLM's. Em outras modalidades, o composto que compreende pelo menos duas CLMs diferentes, uma pluralidade de CLMs e/ou uma pluralidade de CLM's

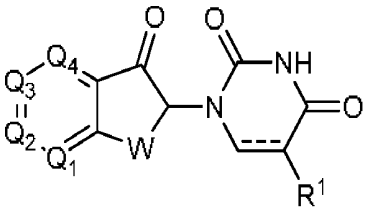
compreende ainda pelo menos um PTM acoplado a uma CLM ou uma CLM' diretamente ou através de um ligante químico ou ambos. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, um composto que compreende pelo menos duas CLMs diferentes pode compreender ainda múltiplos PTMs. Em modalidades adicionais, os PTMs são iguais ou, opcionalmente, diferentes. Em ainda outras modalidades, em que os PTMs são diferentes, os respectivos PTMs podem ligar-se ao mesmo alvo de proteína ou ligar-se especificamente a um alvo de proteína diferente. Em ainda outras modalidades, a própria PTM é uma ULM ou CLM (ou ULM' ou CLM')

[0054] Em uma modalidade preferida, a CLM compreende uma fração que é um ligante da Ubiquitina Ligase E3 de cereblon (CRBN). Em certas modalidades, a CLM compreende um biotipo da classe "imida" das moléculas. Em certas modalidades adicionais, a CLM compreende um grupo ftalimida ou um análogo ou derivado do mesmo. Em outras modalidades adicionais, a CLM compreende um grupo ftalimida-glutarimida ou um análogo ou derivado do mesmo. Em ainda outras modalidades, a CLM compreende um membro do grupo que consiste em talidomida, lenalidomida, pomalidomida e análogos ou derivados das mesmas.

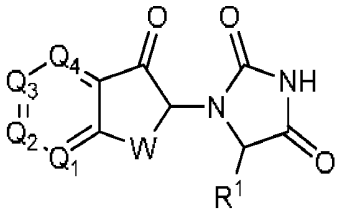
[0055] Em modalidades adicionais, a descrição fornece os compostos descritos neste documento incluindo seus enantiômeros, diastereômeros, solvatos e polimorfos, incluindo formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, por exemplo, formas de sal de ácido e base.

[0056] **Ligação de Cereblon Exemplificativa e/ou Compostos de Inibição**

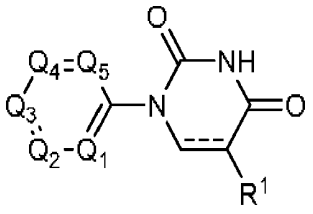
[0057] Em um aspecto, a descrição fornece compostos úteis para ligar-se e/ou inibir a fração de ligação da Ubiquitin Ligase E3 de cereblon. Em certas modalidades, o composto tem uma estrutura química que inclui pelo menos um dentre (por exemplo, o composto tem uma estrutura química selecionada dentre o grupo que consiste em):



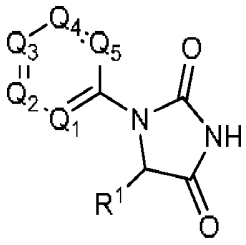
(a)



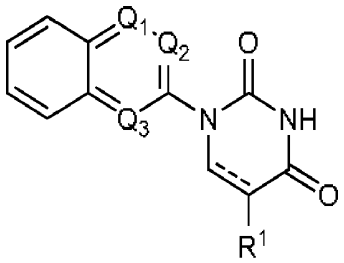
(b)



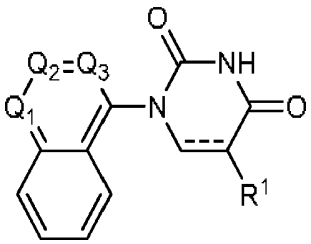
(c)



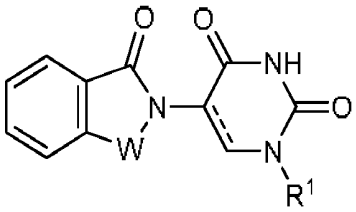
(d)



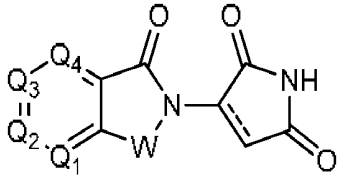
(e)



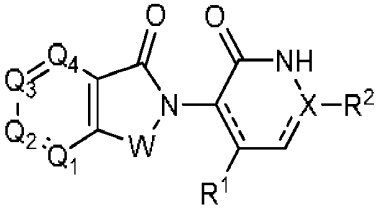
(f)



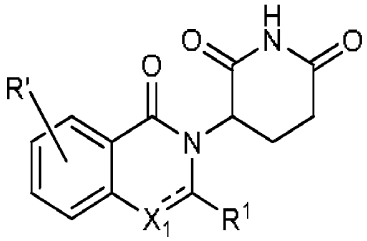
(g)



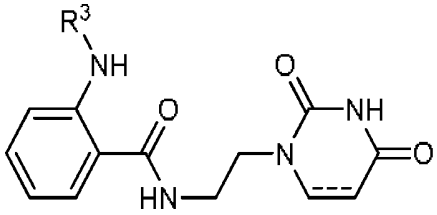
(h)



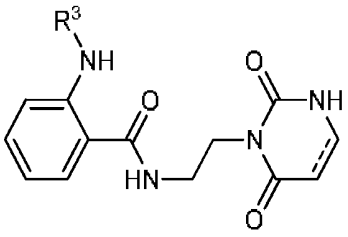
(i)



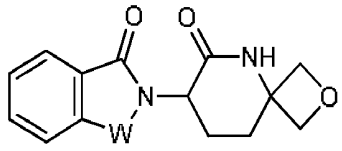
(j)



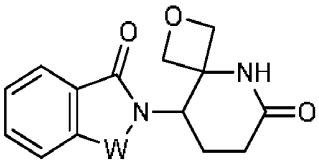
(k)



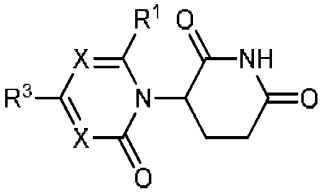
(l)



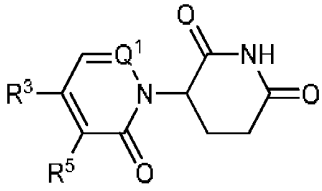
(m)



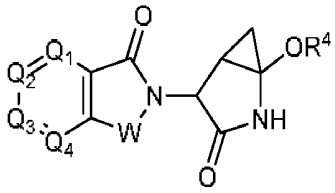
(n)



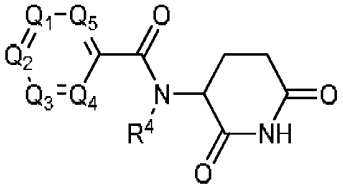
(o)



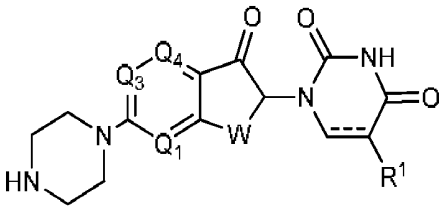
(p)



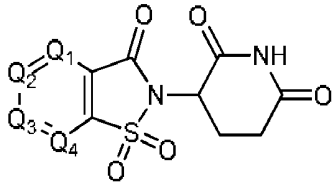
(q)



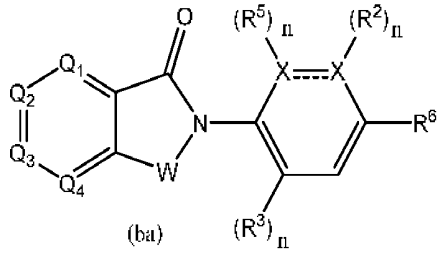
(r)



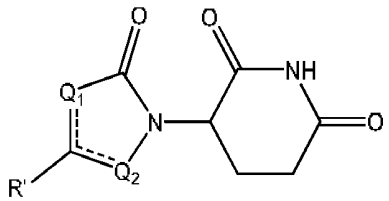
(s)



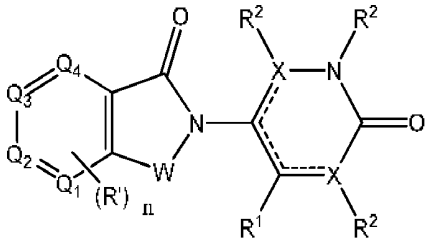
(t)



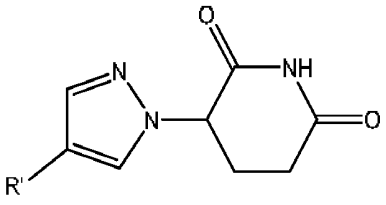
(ba)



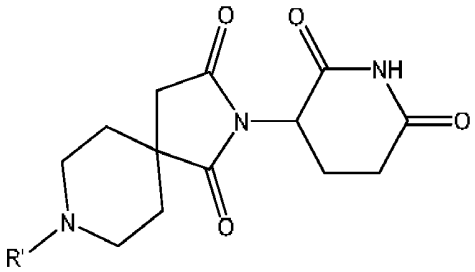
(bc)



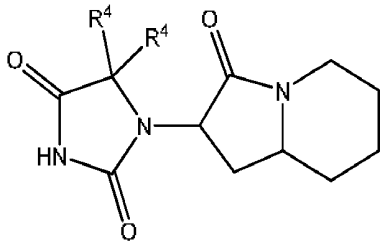
(bb)



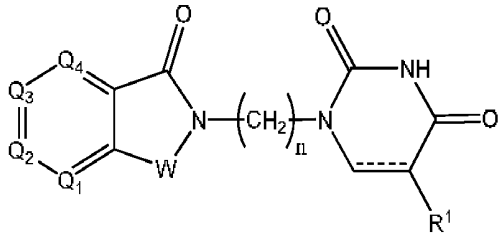
(bd)



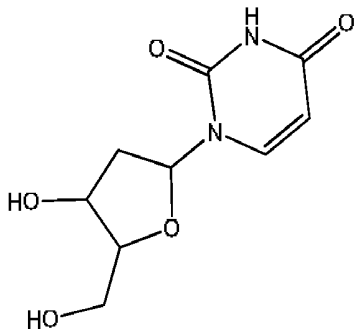
(be)



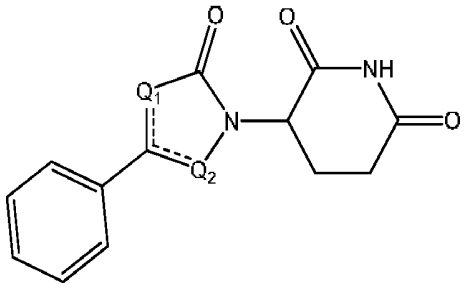
(bf')

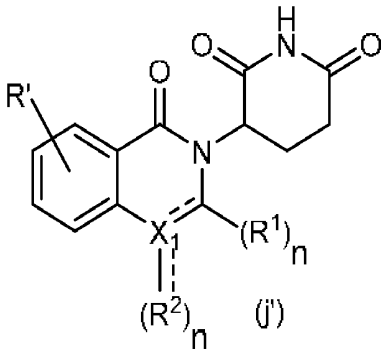


(bg)

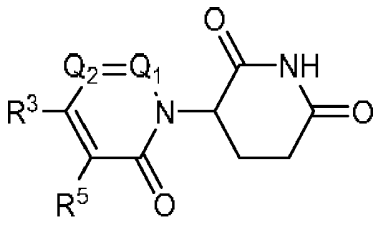


(bh)



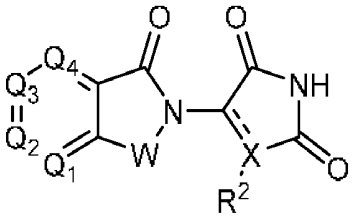


(j')



(p')

,



(h')

em que:

W é independentemente selecionado dentre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 são, cada um, independentemente um carbono C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre R', N ou N-óxido;

R^1 é selecionado dentre ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, C=O;

R^2 é selecionado do grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 é selecionado dentre ausente, H, alquil (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil substituído);

R^4 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente H, halogênio, C(=O)R'; CN, OH, CF_3

X é C, CH, C=O, ou N;

X_1 é C=O, N, CH, ou CH_2;

R' é selecionado dentre H, halogênio, amina, alquil (por exemplo, C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por

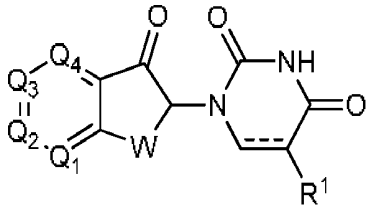
exemplo, C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C3 alcoxil substituído), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenil opcionalmente substituído;

n é 0-4; e

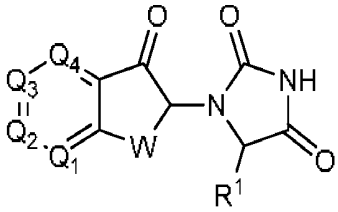
// é uma ligação simples ou dupla.

[0058] **CLMs Exemplificativas**

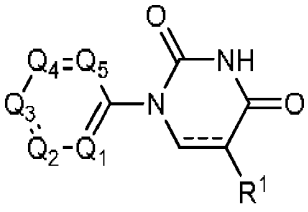
[0059] Em qualquer um dos compostos descritos neste documento, o CLM compreende uma estrutura química selecionada dentre o grupo:



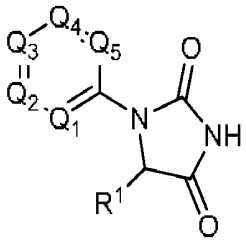
(a)



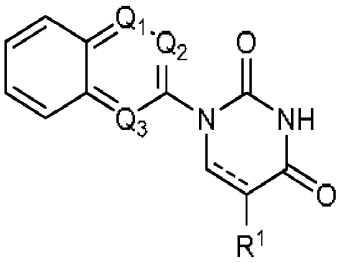
(b)



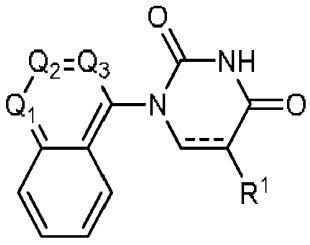
(c)



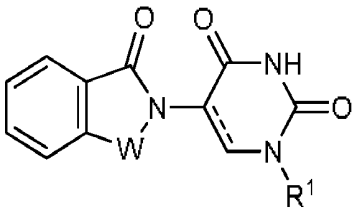
(d)



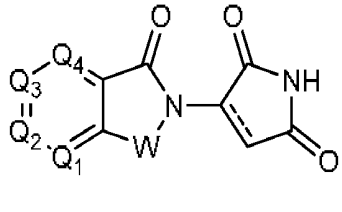
(e)



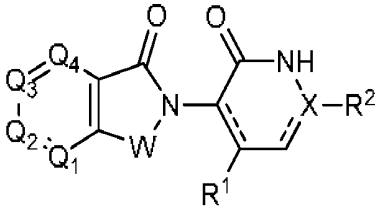
(f)



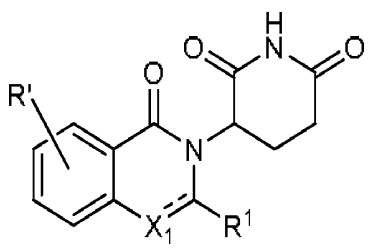
(g)



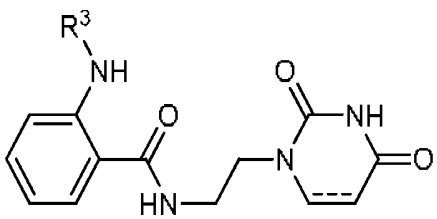
(h)



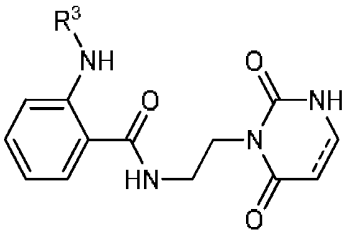
(i)



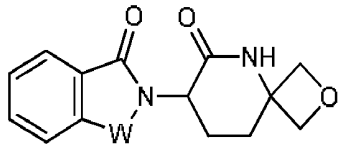
(j)



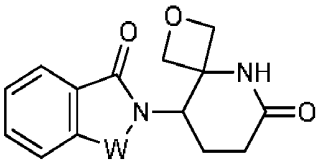
(k)



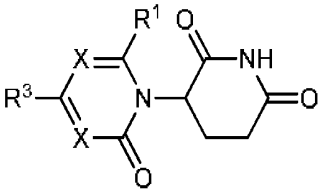
(l)



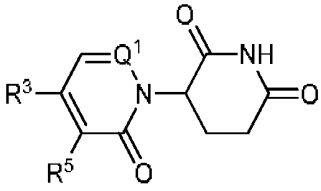
(m)



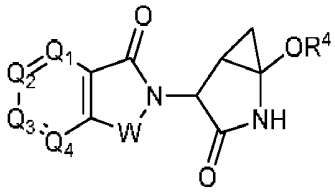
(n)



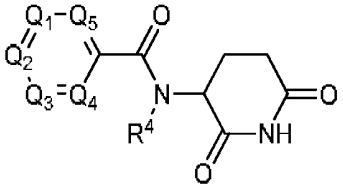
(o)



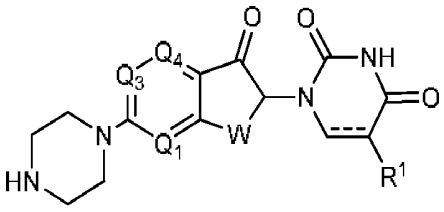
(p)



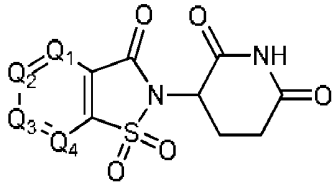
(q)



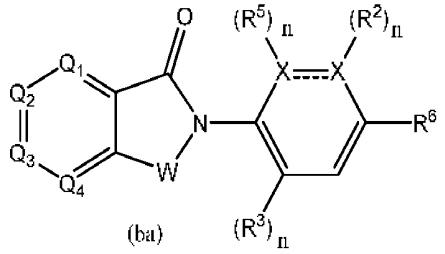
(r)



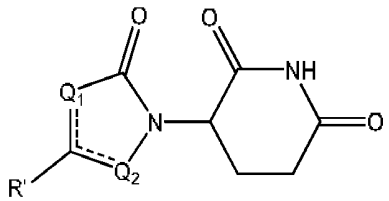
(s)



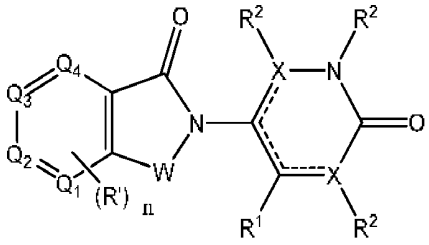
(t)



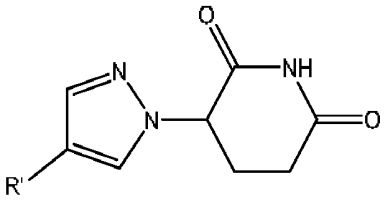
(ba)



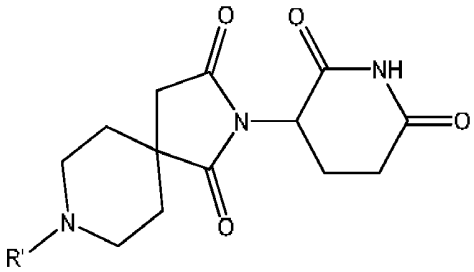
(bc)



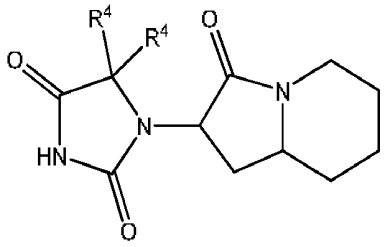
(bb)



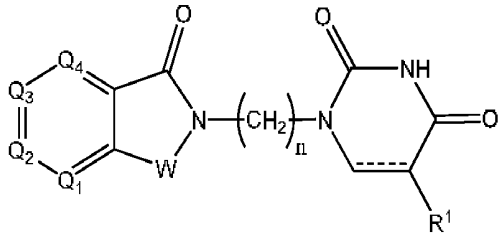
(bd)



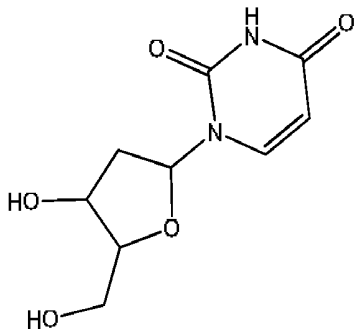
(be)



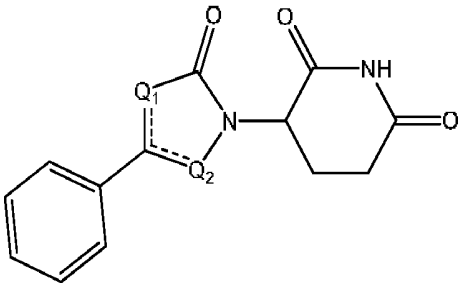
(bf')

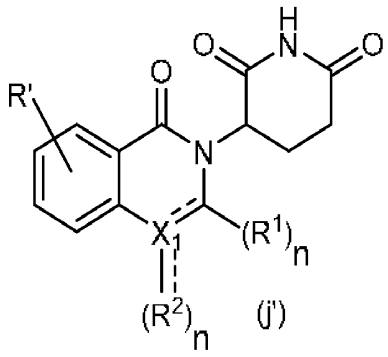


(bg)

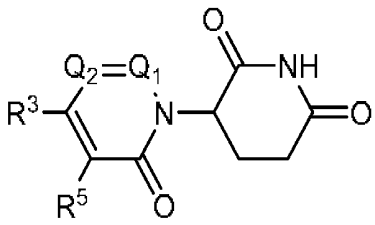


(bh)

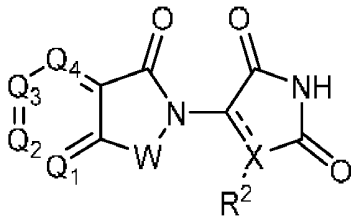




(j')



(p')



(h')

em que:

W é independentemente selecionado dentre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 são, cada um, independentemente um carbono C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre R', N ou N-óxido;

R^1 é selecionado dentre ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, C=O;

R^2 é selecionado dentre o grupo ausente H, OH, CN, C1-C3 alquil, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 é selecionado dentre H, alquil (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil substituído);

R^4 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente H, halogênio, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X é C, CH, C=O, ou N;

X_1 é C=O, N, CH, ou CH_2;

R' é selecionado dentre H, halogênio, amina, alquil (por exemplo, C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C3 alcoxil substituído), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenil opcionalmente substituído;

n é 0-4;

// é uma ligação simples ou dupla; e

a CLM é ligada covalentemente a uma PTM, um grupo do ligante peptídico

químico (L), uma ULM, CLM (ou CLM') ou uma combinação destes.

[0060] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a CLM ou CLM' é ligada covalentemente a um PTM, um grupo do ligante peptídico químico (L), um ULM, um CLM, um CLM', ou uma combinação destes por meio de um grupo R (tal como, R, R^1, R^2, R^3, R^4 ou R'), W, X ou um grupo Q (como Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, ou Q_5).

[0061] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, CLM ou CLM' é ligado covalentemente a um PTM, um grupo do ligante peptídico químico (L), um ULM, um CLM, um CLM' ou uma combinação destes por meio de W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Q_5.

[0062] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Q_5 podem ser independentemente acoplados covalentemente a um ligante peptídico e/ou um ligante peptídico ao qual está ligado a um ou mais grupos PTM, ULM, ULM', CLM ou CLM.

[0063] O termo "independentemente" é usado neste documento para indicar que a variável, que é independentemente aplicada, varia independentemente de aplicação para aplicação.

[0064] O termo "alquil" significa dentro de seu contexto um radical hidrocarboneto ou grupo alquil linear, ramificado ou cíclico totalmente saturado, preferencialmente um C_1-C_{10}, mais preferencialmente, um C_1-C_6, alternativamente, um grupo C_1-C_3 alquil, que pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de grupos alquil são metil, etil, n-butil, sec-butil, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, isopropil, 2-metil-propil, ciclopropil, ciclo-propil-metil, ciclobutil, ciclopentil, ciclotioglicil, ciclo-hexiletil e ciclo-hexil, entre outros. Em certas modalidades, o grupo alquil é tampado com um grupo halogênio (At, Br, Cl, F, ou I). Em certas modalidades preferenciais, os compostos de acordo com a presente divulgação podem ser usados para ligar-se covalentemente às enzimas de-halogenase. Estes compostos geralmente contêm uma cadeia lateral (muitas vezes ligada através de um grupo polietilenoglicol) que termina em um grupo alquil que tem um substituinte halogênio (muitas vezes cloro ou bromo) em sua extremidade distal, o que resulta na ligação covalente do composto contendo tal

fração à proteína.

[0065] O termo "Alcóxi" refere-se a um grupo alquil ligado singularmente ao oxigênio.

[0066] O termo "Alquenil" refere-se aos radicais de hidrocarboneto C_2-C_{10} lineares, ramificados ou cíclicos (preferencialmente C_2-C_6) contendo pelo menos uma ligação C=C.

[0067] O termo "Alquinil" refere-se aos radicais de hidrocarboneto C_2-C_{10} lineares, ramificados ou cíclicos (preferencialmente C_2-C_6) contendo pelo menos uma ligação C≡C.

[0068] O termo "alquileno", quando usado, refere-se a um grupo $–(CH_2)_n-$ (n é um número inteiro geralmente de 0-6), que pode ser opcionalmente substituído. Quando substituído, o grupo alquileno é preferencialmente substituído em um ou mais dos grupos metileno com um grupo alquil C_1-C_6 (incluindo um grupo ciclopropil ou um grupo t-butil), mas também pode ser substituído por um ou mais grupos halo, preferencialmente de 1 a 3 grupos halo ou um ou dois grupos hidroxila, grupos O-(C_1-C_6 alquil) ou cadeias laterais de aminoácidos, conforme divulgado de outra forma neste documento. Em certas modalidades, um grupo alquileno pode ser substituído por um uretano ou grupo alcóxi (ou outro grupo) que é substituído ainda por uma cadeia de polietilenoglicol (de 1 a 10, preferencialmente de 1 a 6, frequentemente de 1 a 4 unidades de etilenoglicol) à qual é substituída (preferencialmente, mas não exclusivamente na extremidade distal da cadeia de polietilenoglicol) uma cadeia de alquil substituída por um único grupo halogênio, preferencialmente um grupo cloro. Em ainda outras modalidades, o grupo alquileno (muitas vezes, um metileno), pode ser substituído por um grupo de cadeia lateral de aminoácidos, tal como um grupo de cadeia lateral de um aminoácido natural ou não natural, por exemplo, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutâmico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptofano ou tirosina.

[0069] O termo "não substituído" significa substituído apenas por átomos de hidrogênio. Uma variedade de átomos de carbono que inclui C_0 significa que

o carbono está ausente e é substituído por H. Assim, uma variedade de átomos de carbono que é C_0-C_6 inclui átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 e para C_0, H fica no lugar de carbono.

[0070] O termo "substituído" ou "opcionalmente substituído" deve significar independentemente (ou seja, onde mais do que o substituinte ocorre, cada substituinte é independente de outro substituinte) um ou mais substituintes (independentemente até cinco substituintes, preferencialmente até três substituintes, com frequência 1 ou 2 substituintes em uma fração em um composto de acordo com a presente divulgação e pode incluir substituintes que ainda podem eles mesmos ser substituídos) em uma posição de carbono (ou nitrogênio) em qualquer ponto de uma molécula dentro do contexto, e inclui como substituintes hidroxil, tiol, carboxil, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halogênio (preferencialmente, 1, 2 ou 3 halogênios, especialmente em um alquil, especialmente um grupo metil, tal como um trifluorometil), um grupo alquil (preferencialmente, C_1-C_{10} maispreferencialmente, C_1-C_6), aril (especialmente fenil e fenil substituído, por exemplo, benzil ou benzoil), grupo alcóxi (preferencialmente, C_1-C_6 alquil ou aril, incluindo fenil e fenil substituído), tioéter (C_1-C_6 alquil ou aril), acil (preferencialmente, C_1-C_6 acil), éster ou tioéster (preferencialmente, C_1-C_6 alquilou aril) incluindo o éster de alquileno (de modo que a ligação esteja no grupo alquileno, em vez da função éster, que é preferencialmente substituída por um grupo C_1-C_6 alquil ou aril), preferencialmente, C_1-C_6 alquil ou aril, halogênio (preferencialmente, F ou Cl), amina (incluindo uma amina alquileno cíclica com cinco ou seis membros, incluindo ainda um C_1-C_6 alquil amina ou um C_1-C_6 dialquil amina cujos grupos alquil podem ser substituídos por um ou dois grupos hidroxil) ou um grupo N(C_0-C_6 alquil)C(O)(O-C_1-C_6 alquil) opcionalmente substituído (que pode ser opcionalmente substituído por uma cadeia de polietilenoglicol à qual é ligada adicionalmente um grupo alquil contendo um único halogênio, preferencialmente substituinte de cloro), hidrazina, amido, que é preferencialmente substituído por um ou dois grupos C_1-C_6 alquil (incluindo uma carboxamida que é opcionalmente substituída por um ou dois grupos C_1-C_6 alquil), alcanol (preferencialmente, C_1-

C_6 alquil ou aril), ou ácido alcananoico (preferencialmente, C_1-C_6 alquil ou aril). Substituintes de acordo com a presente divulgação podem incluir, por exemplo, grupos -$SiR_{1sub}R_{2sub}R_{3sub}$ onde cada um de R_{1sub} e R_{2sub} é conforme descrito de outra forma neste documento e R_{3sub} é H ou um grupo C_1-C_6 alquil, preferencialmente R_{1sub}, R_{2sub}, R_{3sub} neste contexto é um grupo C_1-C_3 alquil (incluindo um grupo isopropil ou t-butil). Cada um dos grupos descritos acima pode ser ligado diretamente à fração substituída ou, alternativamente, o substituinte pode ser ligado à fração substituída (preferencialmente no caso de uma fração de aril ou heteraril) através de um grupo -$(CH_2)_m$- opcionalmente substituído, ou, alternativamente, um grupo -$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$- ou -$(CH_2CH_2O)_m$- opcionalmente substituído, que pode ser substituído por qualquer um ou mais dos substituintes descritos acima. Os grupos alquileno -$(CH_2)_m$- ou grupos -$(CH_2)_n$- ou outras cadeias, tais como cadeias de etilenoglicol, conforme identificado acima, podem ser substituídos em qualquer ponto da cadeia. Os substitutos preferidos em grupos alquileno incluem halogênio ou C_1-C_6 (preferencialmente C_1-C_3) grupos alquil, que podem ser opcionalmente substituídos por um ou dois grupos hidroxil, um ou dois grupos éter (grupos O-C)$_1$-C_6), até três grupos halo (preferencialmente F), ou uma cadeia lateral de um aminoácido conforme descrita de outra forma neste documento e amida opcionalmente substituída (preferencialmente substituída por carboxamida, conforme descrito acima) ou grupos de uretano (muitas vezes com um ou dois C)$_0$-C_6 substituintes de alquil, cujos grupos podem ser adicionalmente substituídos). Em certas modalidades, o grupo alquileno (frequentemente um grupo metileno simples) é substituído por um ou dois grupos C_1-C_6 alquil opcionalmente substituídos, preferencialmente um grupo C_1-C_4 alquil, na maior parte dos casos. grupos metil ou O-metil ou uma cadeia lateral de um aminoácido, conforme descrito de outra forma neste documento. Na presente divulgação, uma fração em uma molécula pode ser opcionalmente substituída por até cinco substituintes, preferencialmente até três substituintes. Mais frequentemente, na presente divulgação, as frações que são substituídas são substituídas por um ou dois substituintes.

[0071] O termo "substituído" (cada substituinte sendo independente de qualquer outro substituinte) também significará dentro de seu contexto de uso C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcóxi, halogênio, amido, carboxamida, sulfona, incluindo sulfonamida, ceto, carbóxi, C_1-C_6 éster (oxiéster ou carboniléster), C_1-C_6 ceto, uretano -O-C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$ ou –N(R_{1sub})-C(O)-O-R_{1sub}nitro, ciano e amina (especialmente incluindo aminas C_1-C_6 alquileno-$NR_{1sub}R_{2sub}$, mono- ou di- C_1-C_6 alquil substituídas que podem ser opcionalmente substituídas por um ou dois grupos hidroxil). Cada um desses grupos contém, salvo indicação em contrário, dentro do contexto, entre 1 e 6 átomos de carbono. Em certas modalidades, os substituintes preferenciais incluirão, por exemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -$(CH_2)_m$- (neste documento, m e n estão no contexto, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6), -S-, -S(O)-, SO_2- ou –NH-C(O)-NH-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, C_1-C_6 alquil, -$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6 alquil), -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6alquil), -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 alquil), -$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6 alquil), -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_{1sub}, -$(CH_2)_n$C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$, -$(OCH_2)_n$OH, -$(CH_2O)_n$COOH, C_1-C_6 alquil, -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 alquil), -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquil), -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_{1sub}, -$(CH_2O)_n$C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$, -$S(O)_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S é C_1-C_6 alquil ou um grupo –$(CH_2)_m$-$NR_{1sub}R_{2sub}$), NO_2, CN ou halogênio (F, Cl, Br, I, preferencialmente F ou Cl), dependendo do contexto do uso do substituinte. R_{1sub} e R_{2sub} são, cada um, dentro do contexto, H ou um grupo C_1-C_6 alquil (que pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos hidroxil ou até três grupos halogênio, preferencialmente fluorina). O termo "substituído" também significará, dentro do contexto químico do composto definido e substituinte usado, um grupo aril ou heteroaril opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído conforme descrito de outra forma neste documento. Os grupos alquileno também podem ser substituídos conforme divulgado de outra forma neste documento, preferencialmente por grupos C_1-C_6 alquil opcionalmente substituídos (metil, etil ou hidroximetil ou hidroxietil são preferidos, fornecendo assim um centro quiral), uma cadeia lateral de um grupo de aminoácidos conforme descrito neste documento, um grupo amido conforme descrito acima, ou um grupo uretano O-C(O)-$NR_{1sub}R_{2sub}$ em que R_{1sub} e R_{2sub} sejam conforme descritos de outra forma

neste documento, embora inúmeros outros grupos também possam ser usados como substituintes. Várias frações opcionalmente substituídas podem ser substituídas por 3 ou mais substituintes, preferencialmente não mais do que 3 substituintes e preferencialmente por 1 ou 2 substituintes. Observa-se que nos casos em que, em um composto em uma posição particular da molécula é necessária uma substituição (principalmente, por causa de valência), mas nenhuma substituição é indicada, então esse substituinte é interpretado ou entendido como sendo H, a menos que o contexto da substituição sugira de outra forma.

[0072] O termo "aril" ou "aromático", no contexto, refere-se a um radical substituído (conforme descrito de outra forma neste documento) ou um radical aromático monovalente não substituído com um anel único (por exemplo, benzeno, fenil, benzil) ou anéis condensados (por exemplo, naftil, antracenil, fenantrenil, etc.) e pode ser ligado ao composto de acordo com a presente divulgação em qualquer posição estável disponível nos anéis ou conforme indicado na estrutura química apresentada. Outros exemplos de grupos aril, no contexto, podem incluir sistemas de anel aromático heterocíclico, grupos "heteroaril" com um ou mais átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel (moncíclico), tais como imidazol, furil, pirrol, furanil, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol ou azaindolizina, benzofurazano, etc., entre outros, que podem ser opcionalmente substituídos conforme descrito acima. Entre os grupos heteroaril que podem ser mencionados incluem grupos heteroaril contendo nitrogênio, tais como pirrol, piridina, piridazina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, di-hidroquinolina, tetra-hidroquinolina, isoquinolina, di-hidroisoquinolina, tetra-hidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, qunoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, benzimidazol, pirrolopiridina e piridopirimidina; heterociclos aromáticos contendo

enxofre tais como tiofeno e benzotiofeno; heterociclos aromáticos contendo oxigênio tais como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; e heterociclos aromáticos compreendendo 2 ou mais heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, enxofre e oxigênio, tais como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina e oxazol, entre outros, todos os quais podem ser opcionalmente substituídos.

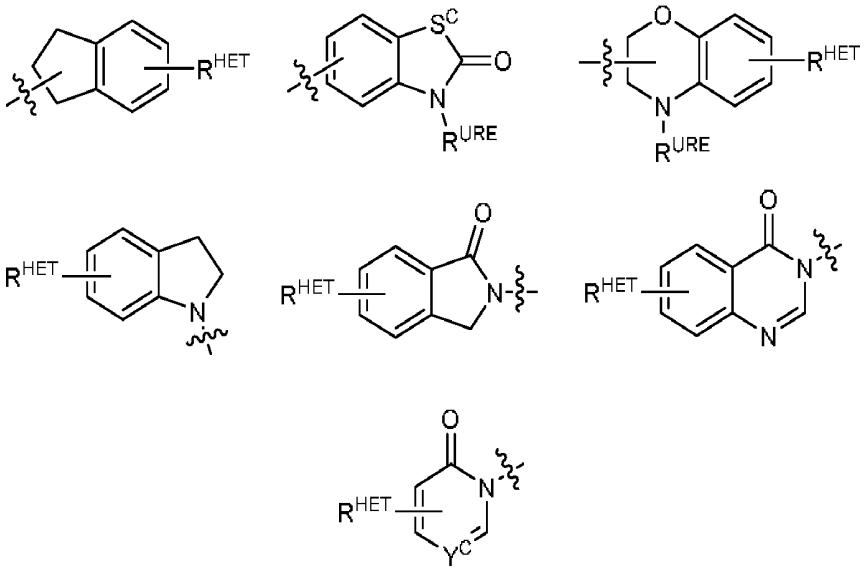
[0073] O termo "aril substituído" refere-se a um grupo carbocíclico aromático composto por pelo menos um anel aromático ou por múltiplos anéis condensados dos quais pelo menos é aromático, em que os anéis são substituídos por um ou mais substituintes. Por exemplo, um grupo aril pode compreender substituintes selecionados dentre: Por exemplo, um grupo aril pode compreender um substituinte selecionado dentre: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$alquil, $-(CH_2)_n-C(O)(C)_0-C_6)$ alquil, $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$alquil, $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$alquil, amina, mono- ou di-(C_1-C_6 alquil) amina em que o grupo alquil na amina é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos hidroxila ou até três grupos halo (preferencialmente F, Cl), OH, COOH, C_1-C_6 alquil, preferencialmente CH_3, CF_3, OME, OCF_3, NO_2, ou grupo CN (cada um dos quais pode ser substituído em posições orto-, meta- e/ou para- do anel fenil, preferencialmente para-), um grupo fenil opcionalmente substituído (o grupo fenil em si é preferencialmente substituído por um grupo ligante conectado a um grupo PTM, incluindo um grupo ULM, via grupo do ligante peptídico), e/ou pelo menos um dentre F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OME, OCF_3, NO_2, ou grupo CN (em posições orto-, meta- e/ou para- do anel fenil, preferencialmente para-), um grupo naftil, que pode ser opcionalmente substituído, um heteroaril opcionalmente substituído, preferencialmente um isoxazol opcionalmente substituído incluindo um isoxazol metilsubstituído, um oxazol opcionalmente substituído incluindo um oxazol metilsubstituído, um tiazol opcionalmente substituído incluindo um tiazol metilsubstituído, um isotiazol opcionalmente substituído incluindo um isotiazol metilsubstituído, um pirrol

opcionalmente substituído incluindo um pirrol metilsubstituído, um imidazol opcionalmente substituído incluindo um metilimidazol, um benzimidazol opcionalmente substituído ou metoxibenzilimidazol, um oximidazol opcionalmente substituído ou metiloximidazol, um grupo diazol opcionalmente substituído incluindo um grupo metildiazol, um grupo triazol opcionalmente substituído incluindo um grupo triazol metilsubstituído, um grupo piridina opcionalmente substituído incluindo grupo piridina halo- (preferencialmente, F) ou metilsubstituído ou um grupo oxapiridina (onde o grupo piridina está ligado ao grupo fenil por um oxigênio), um furano opcionalmente substituído, um benzofurano opcionalmente substituído, um di-hidrobenzofurano opcionalmente substituído, um indol, uma indolizina ou uma azaindolizina (2, 3 ou 4-azaindolizina) opcionalmente substituída, uma quinolina opcionalmente substituído, ou combinações destes.

[0074] "Carboxil" denota o grupo --C(O)OR, onde R é hidrogênio, alquil, alquil substituído, aril, aril substituído, heteroaril ou heteroaril substituído, enquanto que estes substituintes genéricos têm significados que são idênticos a definições dos grupos correspondentes definidos neste documento.

[0075] O termo "heteroaril" ou "hetaril" pode significar, mas não está de forma alguma limitada a uma quinolina opcionalmente substituída (que pode ser ligada à farmacopeia ou substituída em qualquer átomo de carbono dentro do anel de quinolina), um indol opcionalmente substituído (incluindo di-hidroindol), uma indolizina opcionalmente substituída, uma azaindolizina opcionalmente substituída (2, 3 ou 4-azaindolizina), um benzimidazol, benzodiazol ou benzoxofurano opcionalmente substituído, um imidazol opcionalmente substituído, um isoxazol opcionalmente substituído, um oxazol opcionalmente substituído (preferencialmente metilsubstituído), um diazol opcionalmente substituído, um triazol opcionalmente substituído, um tetrazol, um benzofurano opcionalmente substituído, um tiofeno opcionalmente substituído, um tiazol opcionalmente substituído (preferencialmente metil e/ou tiolsubstituído), um isotiazol opcionalmente substituído, um triazol opcionalmente substituído (preferencialmente, um 1,2,3-triazol substituído por um grupo metil, um grupo

triisopropilsilil, um grupo -$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído ou um grupo -$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído), uma piridina opcionalmente substituída (2, 3 ou 4-piridina) ou um grupo de acordo com a estrutura química:



em que

S^c é CHR^{SS}, NR^{URE}, ou O;

R^{HET} é H, CN, NO_2, halo (preferencialmente Cl ou F), opcionalmente substituído C_1-C_6 alquil (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo (por exemplo, CF_3), opcionalmente substituído O(C_1-C_6 alquil) (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo) ou um grupo acetilênico opcionalmente substituído –C≡C-R_a onde R_a é H ou um grupo C_1-C_6 alquil (preferencialmente C_1-C_3 alquil);

R^{SS} é H, CN, NO_2, halo (preferencialmente F ou Cl), C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo), opcionalmente substituído O-(C_1-C_6 alquil) (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo) ou um -C(O)(C_1-C_6 alquil) opcionalmente substituído (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo);

R^{URE} é H, um C_1-C_6 alquil (preferencialmente H ou C_1-C_3 alquil) ou um –C(O)(C_1-C_6 alquil), cada um dos quais grupos é opcionalmente substituído por

um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halogênio, preferencialmente grupos flúor, ou um heterociclo opcionalmente substituído, por exemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada um dos quais é opcionalmente substituído, e

Y^C é N ou C-R^{YC}, onde R^{YC} é H, OH, CN, NO_2, halo (preferencialmente Cl ou F) opcionalmente substituído C_1-C_6 alquil (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo (por exemplo, CF_3), opcionalmente substituído O(C_1-C_6 alquil) (preferencialmente substituído por um ou dois grupos hidroxila ou até três grupos halo) ou um grupo acetilênico opcionalmente substituído –C≡C-R_a onde R_a é H ou um grupo C_1-C_6 alquil (preferencialmente C_1-C_3 alquil).

[0076] O termo "Heterociclo" refere-se a um grupo cíclico que contém pelo menos um heteroátomo, por exemplo, N, O ou S, e pode ser aromático (heteroaril) ou não aromático. Portanto, as frações de heteroaril são subsomadas sob a definição de heterociclo, dependendo do contexto de seu uso. Os grupos heteroaril exemplificativos são descritos acima.

[0077] Exemplos de heterociclobos incluem: azetidinil, benzimidazolil, 1,4-benzodioxanil, 1,3-benzodioxolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotienil, di-hidroimidazolil, di-hidropiranil, di-hidrofuranil, dioxanil, dioxolanil, etileneureia, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furil, homopiperidinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, indolil, isoquininil, isotiazolidinil, isotiazolil, isoxazolidinil, isoxazolil, morfolinil, naftiridinil, oxazolidinil, oxazolil, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinil, N-metilpiperazinil, piperidinil, ftalimida, succinimida, pirazinil, pirazolinil, piridil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, quinolinil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidropiranil, tetra-hidroquinolina, tiazolidinil, tiazolil, tienil, tetra-hidrotiofeno, oxano, oxetanil, oxatiolanil, tiano, entre outros.

[0078] Os grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos por um membro selecionado dentre o grupo consistindo em alcóxi, alcóxi substituído, cicloalquil, cicloalquil substituído, cicloalquenil, cicloalquenil substituído, acil, acilamino, acilóxi, amino, amino substituído, aminoacil, aminoacilóxi, oxaminacil, azido, ciano, halogênio, hidroxila, ceto, tioceto, carbóxi,

carboxialquil, tioariloxi, tio-heteroariloxi, tio-heterocicloxi, tiol, tioalcóxi, tioalcóxi substituído, aril, arilóxi, heteroaril, heteroarilóxi, heterocíclico, heterociclóxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-aquil, -SO-alquil substituído, -SO-aril, -SO-heteroaril, -SO2-alquil, -SO2-alquil substituído, -SO2-aril, oxo (=O), e -SO2-heteroaril. Tais grupos heterocíclicos podem ter um anel único ou múltiplos anéis condensados. Exemplos de heterociclos de nitrogênio e heteroarilas incluem, mas não estão limitados a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinil, tetra-hidrofuranil, e similares, bem como N-alcóxi-nitrogênio contendo heterociclos. O termo "heterocíclico" também inclui grupos bicíclicos em que qualquer um dos anéis heterocíclicos é fundido a um anel de benzeno ou um anel de ciclo-hexano ou outro anel heterocíclico (por exemplo, indolil, quinolil, isoquinolil, tetra-hidroquinolil e similares).

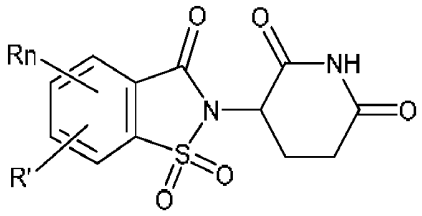
[0079] O termo "cicloalquil" pode significar, mas não está de forma alguma limitado a grupos não univalentes derivados de grupos alquil monocíclicos ou policíclicos ou cicloalcanos, conforme definido neste documento, por exemplo, grupos hidrocarbonetos monocíclicos saturados com três a vinte átomos de carbono no anel, incluindo, mas não limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclo-hexil, ciclo-heptil e similares. O termo "cicloalquil substituído" pode significar, mas não está limitado de forma alguma a um grupo alquil monocíclico ou policíclico sendo substituído por um ou mais substituintes, por exemplo, amino, halogênio, alquil, alquil substituído, carbilóxi, carbilmercapto, aril, nitro, mercapto ou sulfo, enquanto esses grupos substituintes genéricos têm significados que são idênticos às definições dos grupos correspondentes conforme definido nesta legenda.

[0080] O termo "hidrocarbil" significa um composto que contém carbono e hidrogênio e que pode ser totalmente saturado, parcialmente insaturado ou aromático e inclui grupos aril, grupos alquil, grupos alquenil e grupos alquinil.

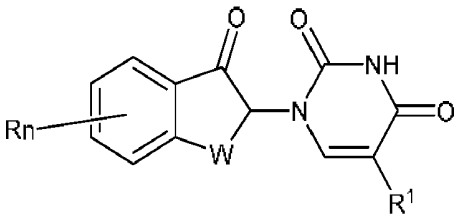
[0081] O termo "alquil inferior" refere-se a metil, etil ou propil

[0082] O termo "alcóxi inferior" refere-se a metóxi, etóxi ou propoxi.

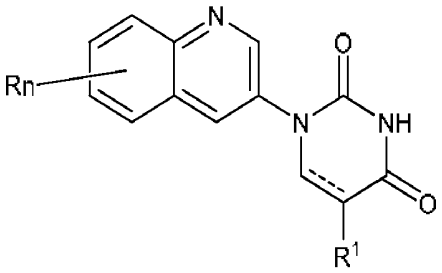
[0083] Mais especificamente, os exemplos não limitativos de CLMs incluem aqueles mostrados abaixo, bem como moléculas "híbridas" ou compostos que surgem da combinação de 1 ou mais características dos seguintes compostos:



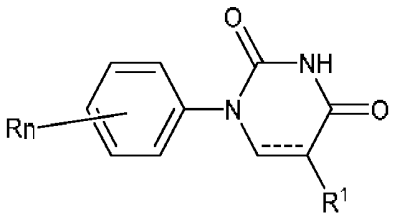
(v)



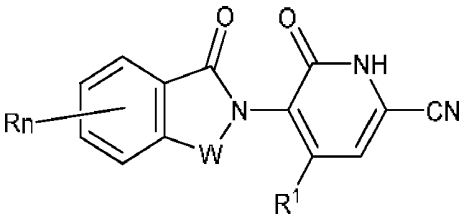
(w)



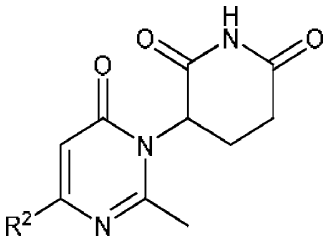
(x)



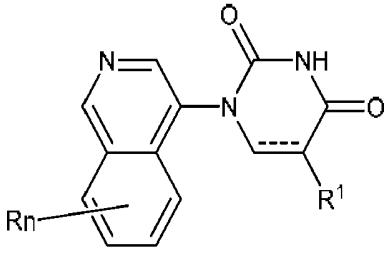
(y)



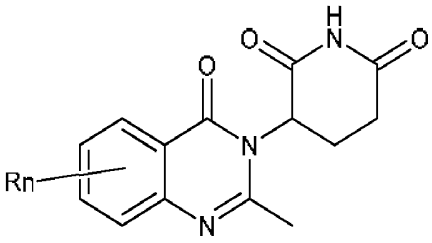
(z)



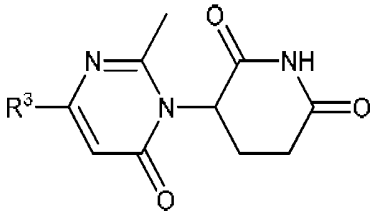
(aa)



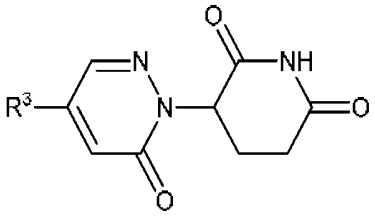
(ab)



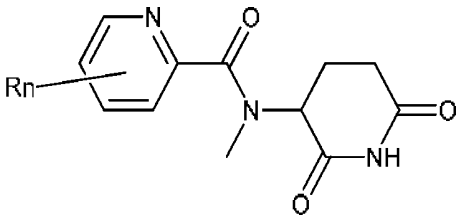
(ac)



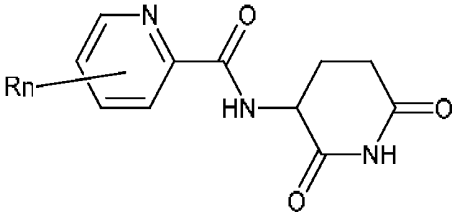
(ad)



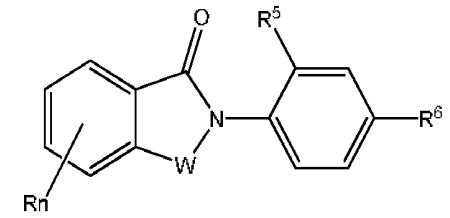
(ae)

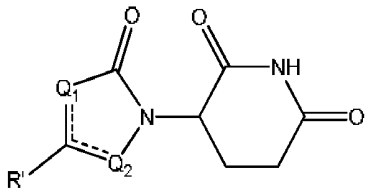


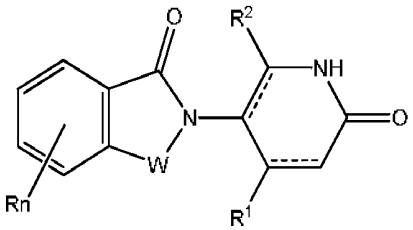
(af)

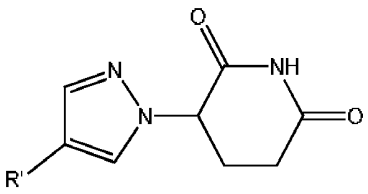


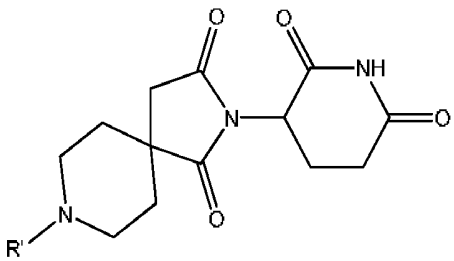
(ag)

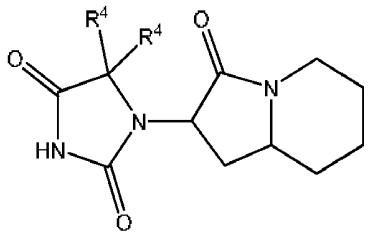


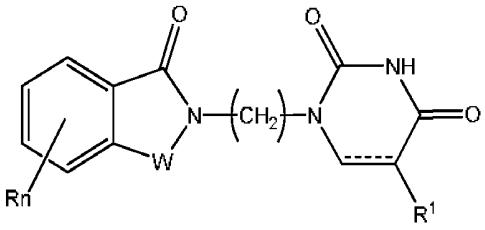


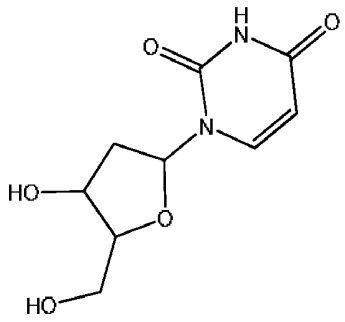












em que:

W é independentemente selecionado do grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

R^1 é selecionado dentre o grupo ausente, H, CH, CN, C1-C3 alquil;

R^2 é H ou um C1-C3 alquil;

R^3 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído;

R^4 é metil ou etil;

R^5 é H ou halo;

R^6 é H ou halo;

R do CLM é H;

R' é H ou um ponto de fixação para uma PTM, uma PTM', um grupo ligante (L), uma ULM, uma CLM, uma CLM',

Q1 e Q2 são, independentemente, C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre H ou C1-C3 alquil;

 é uma ligação simples ou dupla; e

Rn compreende um grupo funcional ou um átomo.

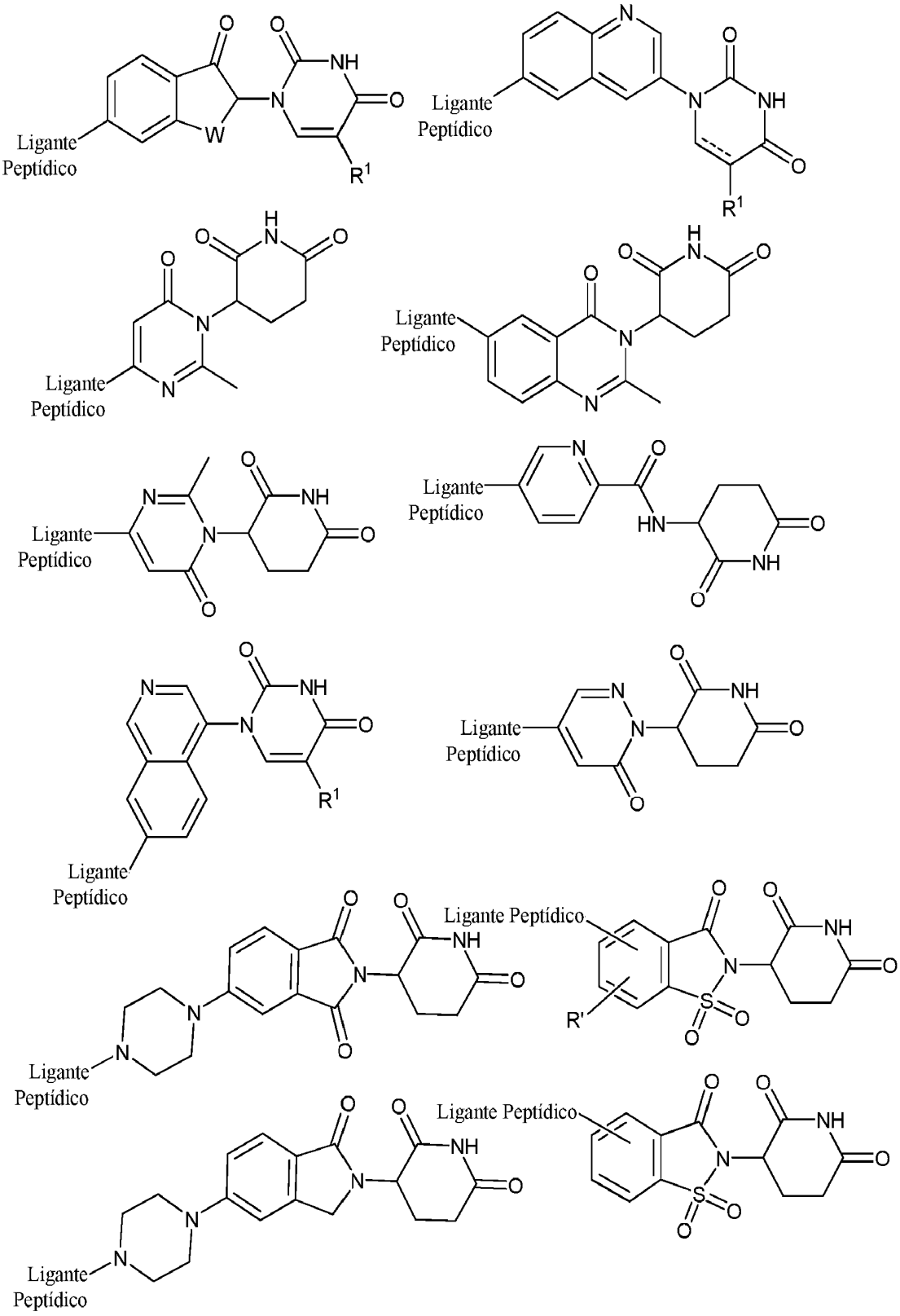
[0084] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, os W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Rn podem ser independentemente acoplados covalentemente a um ligante peptídico e/ou ligante peptídico ao qual é aligado um ou mais grupos PTM, ULM, ULM', CLM ou CLM.

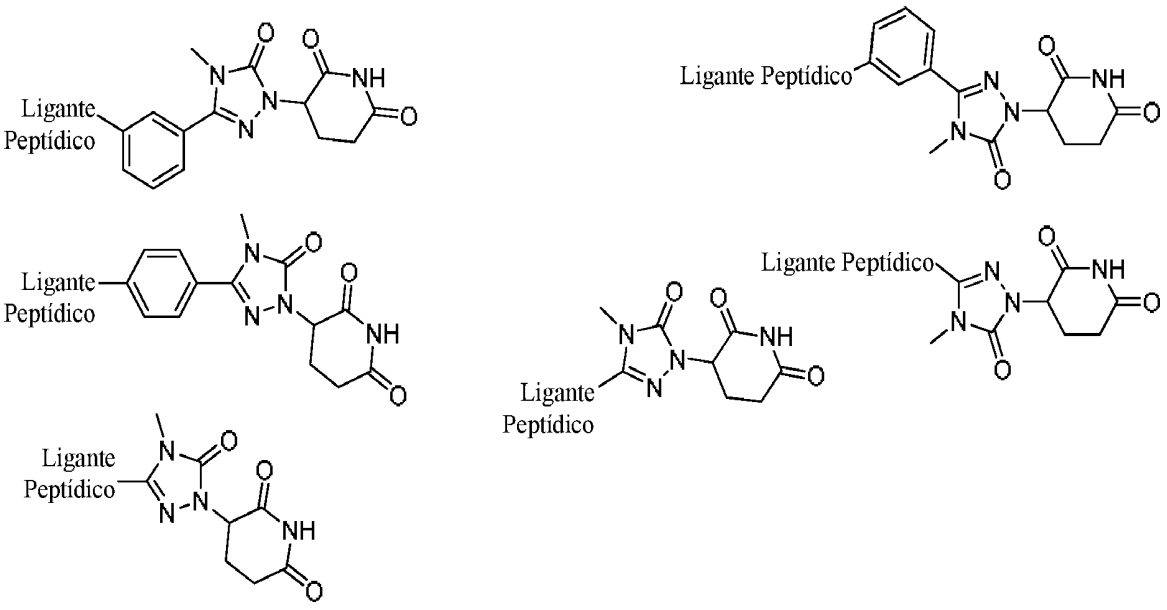
[0085] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Rn podem ser independentemente acoplados covalentemente a um ligante peptídico e/ou a um ligante peptídico ao qual é aligado um ou mais grupos PTM, ULM, ULM', CLM ou CLM.

[0086] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Rn podem ser independentemente acoplados covalentemente a um ligante peptídico e/ou ligante peptídico ao qual é aligado um ou mais grupos PTM, ULM, ULM', CLM ou CLM.

[0087] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, R_n é modificado para ser unido covalentemente ao grupo do ligante peptídico (L), PTM, ULM, um segundo CLM com a mesma estrutura química que CLM, CLM', um segundo ligante peptídico ou qualquer múltipla ou combinação destes.

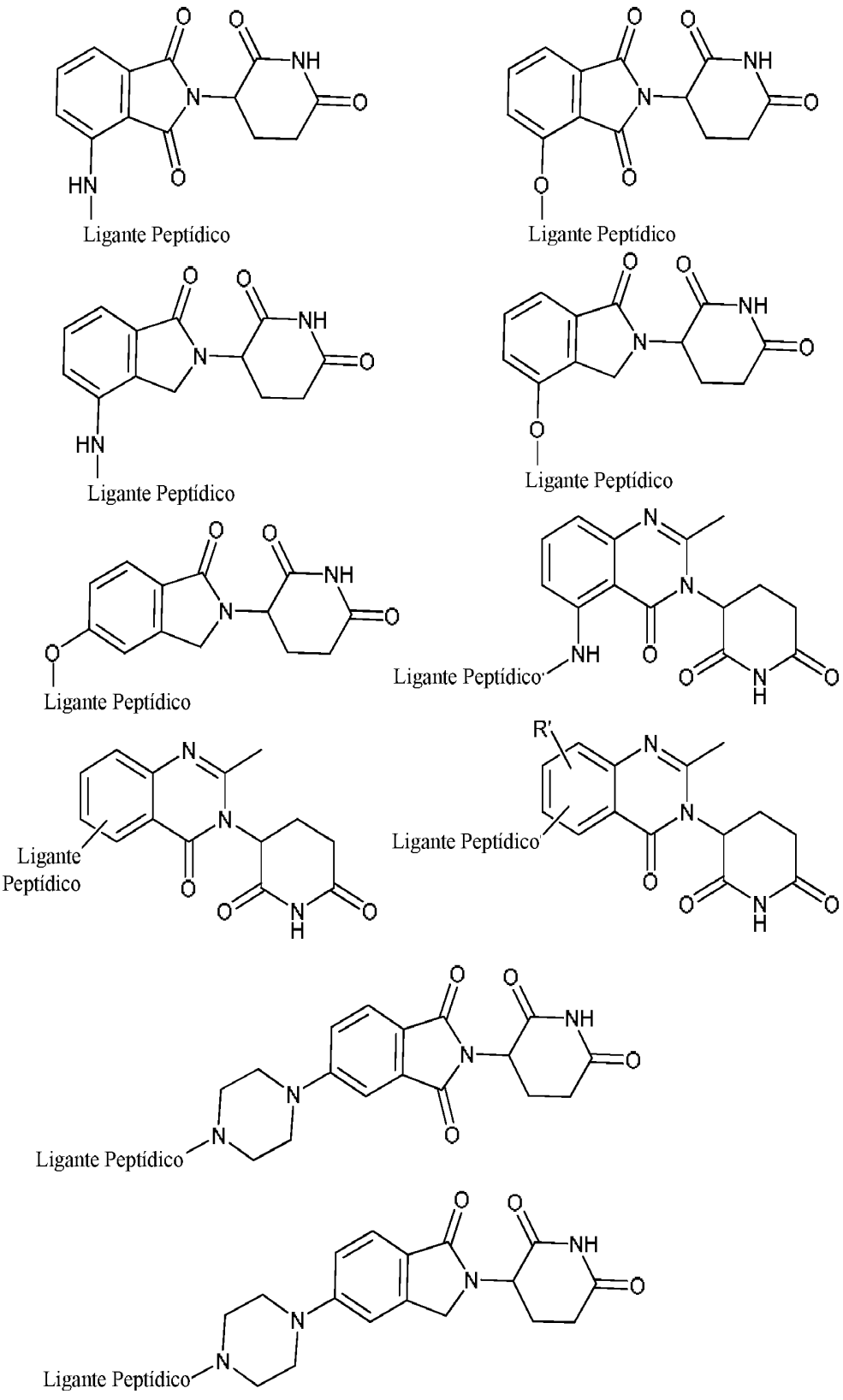
[0088] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita acima, a CLM é selecioanda dentre:


Ligante Peptídico
W
R1
NH
HN
R'
S



em que R' é um halogênio e R^1 é conforme descrito em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento.

[0089] Em certos casos, "CLM" pode ser imidas que se ligam à ligase E3 de cereblon. Estes imidas e pontos de ligação do ligante peptídico podem ser, mas não são limitados às seguintes estruturas:



[0090] **Ligantes Peptídicos Exemplificativos**

[0091] Em certas modalidades, os compostos descritos neste documento incluem uma ou mais CLMs quimicamente ligadas ou acopladas a uma ou mais PTMs (por exemplo, PTM e/ou PTM'), ULMs (por exemplo, ULM, ULM' e/ou

CLM') por meio de um ligante peptídico químico (L). Em certas modalidades, o grupo do ligante peptídico L é um grupo que compreende uma ou mais unidades estruturais covalentemente ligadas (por exemplo, $-A^L_{1...}(A^L)_q-$ ou $-(A^L)_q-$) em que A_1 é um grupo acoplado a PTM, e Aq é um grupo acoplado a pelo menos uma ULM, uma ULM', uma CLM, uma CLM' ou combinação destas. Em certas modalidades, A^L_1 liga uma CLM ou CLM' diretamente a uma outra ULM, PTM, ou combinação destas. Em outras modalidades, A^L_1 liga uma CLM ou CLM indiretamente a outra ULM, PTM ou combinação destas por meio de A_q.

[0092] Em certas modalidades, o grupo do ligante peptídico $-(A^L)_q-$, em que

$(A^L)_q$ é um grupo que está ligado a pelo menos uma dentre uma fração ULM, uma fração PTM, ou uma combinação destas;

q do ligante peptídico é um número inteiro maior ou igual a 1;

cada A^L é independentemente selecionado dentre o grupo que consiste em uma ligação, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11} cicloalquil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, C_{5-13} espirocicloalquil opcionalmente substituído por 0-9 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, C_{3-11} heterociclil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, C_{5-13} espiroheterocicloalquil opcionalmente substituído por 0-8 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, aril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, heteroaril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, em que R^{L1} ou R^{L2}, são, cada um independentemente, opcionalmente ligados a outros grupos para formar uma fração cicloalquil e/ou heterociclil, opcionalmente substituída com 0-4 grupos R^{L5}; e

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} e R^{L5} são, cada um, independentemente, H, halo, C_{1-8}alquil, OC_{1-8}alquil, SC_{1-8}alquil, NHC_{1-8}alquil, $N(C_{1-8}alquil)_2$, C_{3-11}cicloalquil, aril, heteroaril, C_{3-11}heterociclil, OC_{1-8}cicloalquil, SC_{1-8}cicloalquil, NHC_{1-8}cicloalquil, $N(C_{1-8}cicloalquil)_2$, $N(C_{1-8}cicloalquil)(C_{1-8}alquil)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquil, $P(O)(OC_{1-8}alquil)(C_{1-8}alquil)$, $P(O)(OC_{1-8}alquil)_2$, CC-C_{1-8}alquil, CCH, CH=CH(C_{1-

$_{8}$alquil), C(C_{1-8}alquil)=CH(C_{1-8}alquil), C(C_{1-8}alquil)=C(C_{1-8}alquil)$_2$, Si(OH)$_3$, Si(C_{1-8}alquil)$_3$, Si(OH)(C_{1-8}alquil)$_2$, COC_{1-8}alquil, CO_2H, halogênio, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquil, $SO_2N(C_{1-8}$alquil)$_2$, $SONHC_{1-8}$alquil, SON(C_{1-8}alquil)$_2$, $CONHC_{1-8}$alquil, CON(C_{1-8}alquil)$_2$, N(C_{1-8}alquil)CONH(C_{1-8}alquil), N(C_{1-8}alquil)CON(C_{1-8}alquil)$_2$, NHCONH(C_{1-8}alquil), NHCON(C_{1-8}alquil)$_2$, $NHCONH_2$, N(C_{1-8}alquil)$SO_2NH(C_{1-8}$alquil), N(C_{1-8}alquil) $SO_2N(C_{1-8}$alquil)$_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}$alquil), NH $SO_2N(C_{1-8}$alquil)$_2$, NH SO_2NH_2.

[0093] Em certas modalidades, q do ligante peptídico é um número inteiro maior ou igual a 0. Em certas modalidades, q é um número inteiro maior ou igual a 1.

[0094] Em certas modalidades, por exemplo, onde q é maior que 2, A^L_q é um grupo que está ligado a uma ULM ou uma fração ULM' (tal como CLM ou CLM'), e A^L_1 e A^L_q estão ligados através de unidades estruturais do ligante peptídico (L).

[0095] Em certas modalidades, por exemplo, onde q do ligante peptpídico é 2, A^L_q é um grupo que está ligado a A^L_1 e a uma ULM ou uma fração ULM' (tal como CLM ou CLM').

[0096] Em certas modalidades, por exemplo, onde q do ligante peptídico é 1, a estrutura do grupo do ligante peptídico L é $–A^L_1–$, e A^L_1 é um grupo que está conectado a uma ULM ou fração ULM' (tal como CLM ou CLM') e uma fração PTM.

[0097] Em certas modalidades, o ligante peptídico (L) compreende um grupo representado por uma estrutura geral selecionada dentre o grupo consistindo em:

-NR(CH_2)$_n$-(alquil inferior)-, -NR(CH_2)$_n$-(alcoxil inferior)-, -NR(CH_2)$_n$-(alcoxil inferior)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(alcoxil inferior)-(alquil inferior)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(cicloalquil)-(alquil inferior)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(hetero cicloalquil)-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(alquil inferior)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(hetero cicloalquil)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-Aril-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(hetero aril)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(ciclo alquil)-O-(hetero aril)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(ciclo alquil)-O-Aril-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(alquil inferior)-NH-aril-O-CH_2-, -

$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquil inferior)-O-aril-CH_2, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-Aril-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-(heteroaril)l-, -$NR(CH_2CH_2)_n$-(cicloalquil)-O-(heterociclo)-CH_2,-$NR(CH_2CH_2)_n$-(heterociclo)-(heterociclo)-CH_2, -N(R1R2)-(heterociclo)-CH_2; onde

n do ligante peptídico pode ser 0 a 10;

R do ligante peptídico pode ser H, alquil inferior;

R1 e R2 do ligante peptídico podem formar um anel com a conexão N.

[0098] Em certas modalidades, o ligante peptídico (L) compreende um grupo representado por uma estrutura geral selecionada dentre o grupo consistindo em:

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

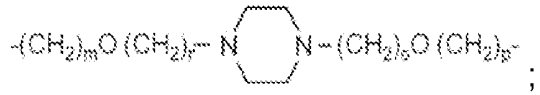
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

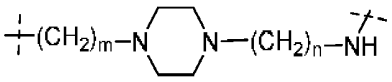
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

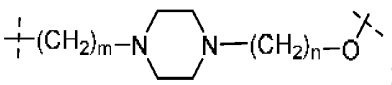
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

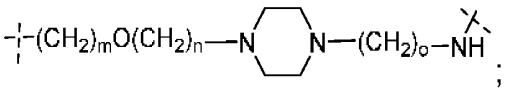
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

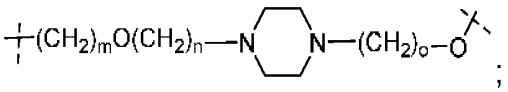
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

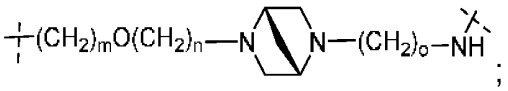

;

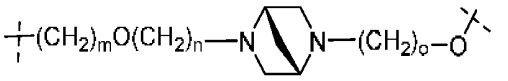

;

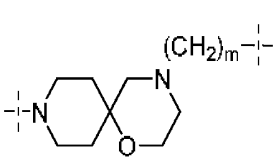
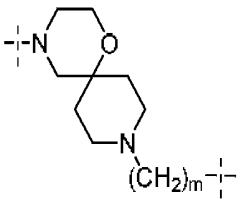
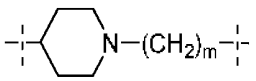
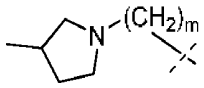
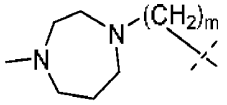

;

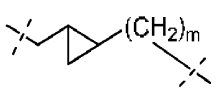
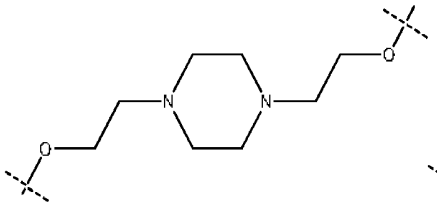
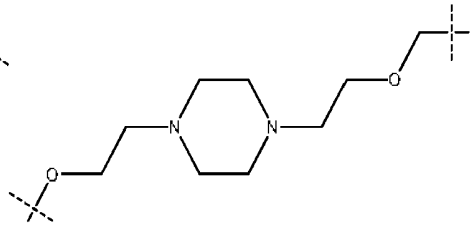
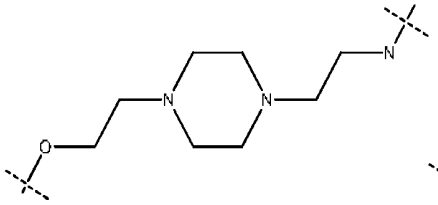
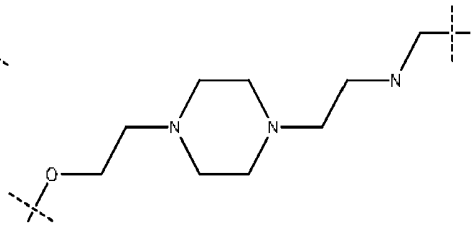
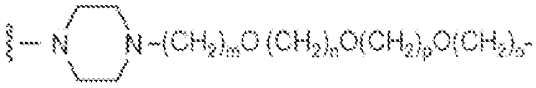
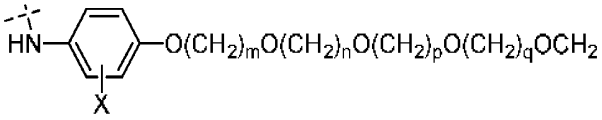
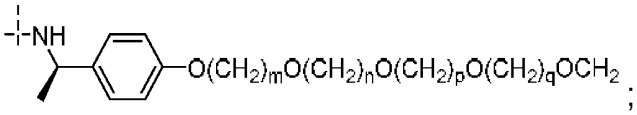
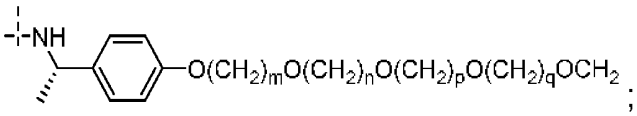
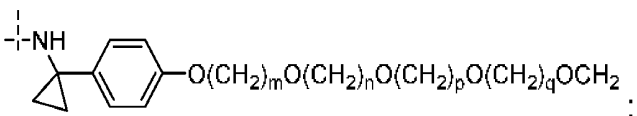
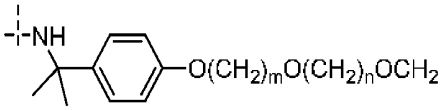

;

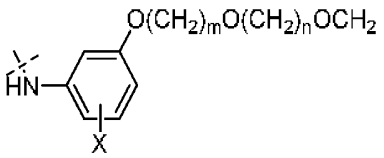

;


;

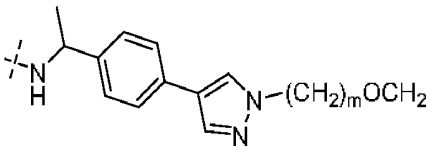




;

;

;


;

;




;

;

;

;

;

;

;



; e



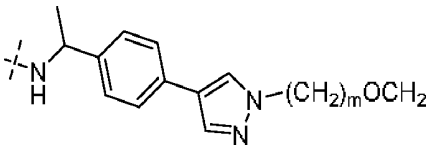
; em que

m, n, o, p, q e r do ligante peptídico são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20;

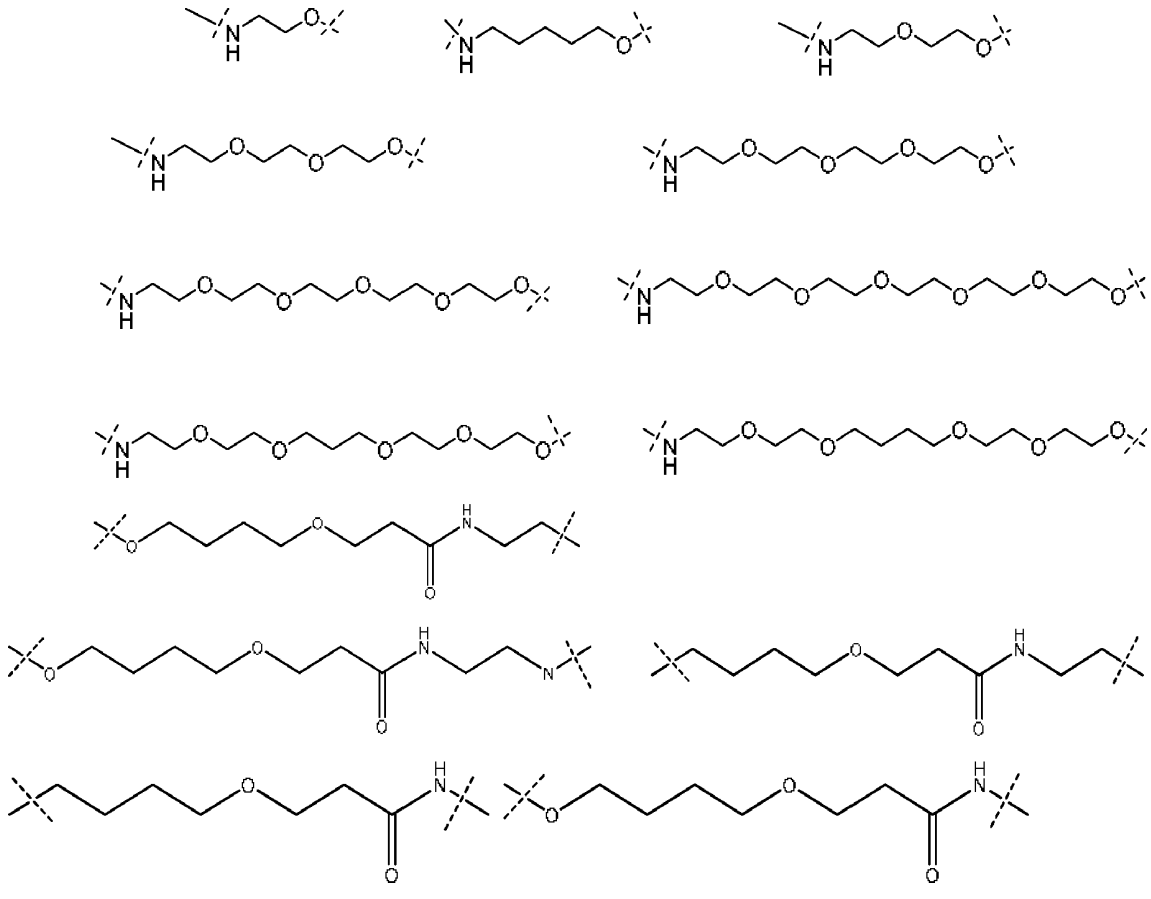
quando o número for zero, não há ligação N-O ou O-O

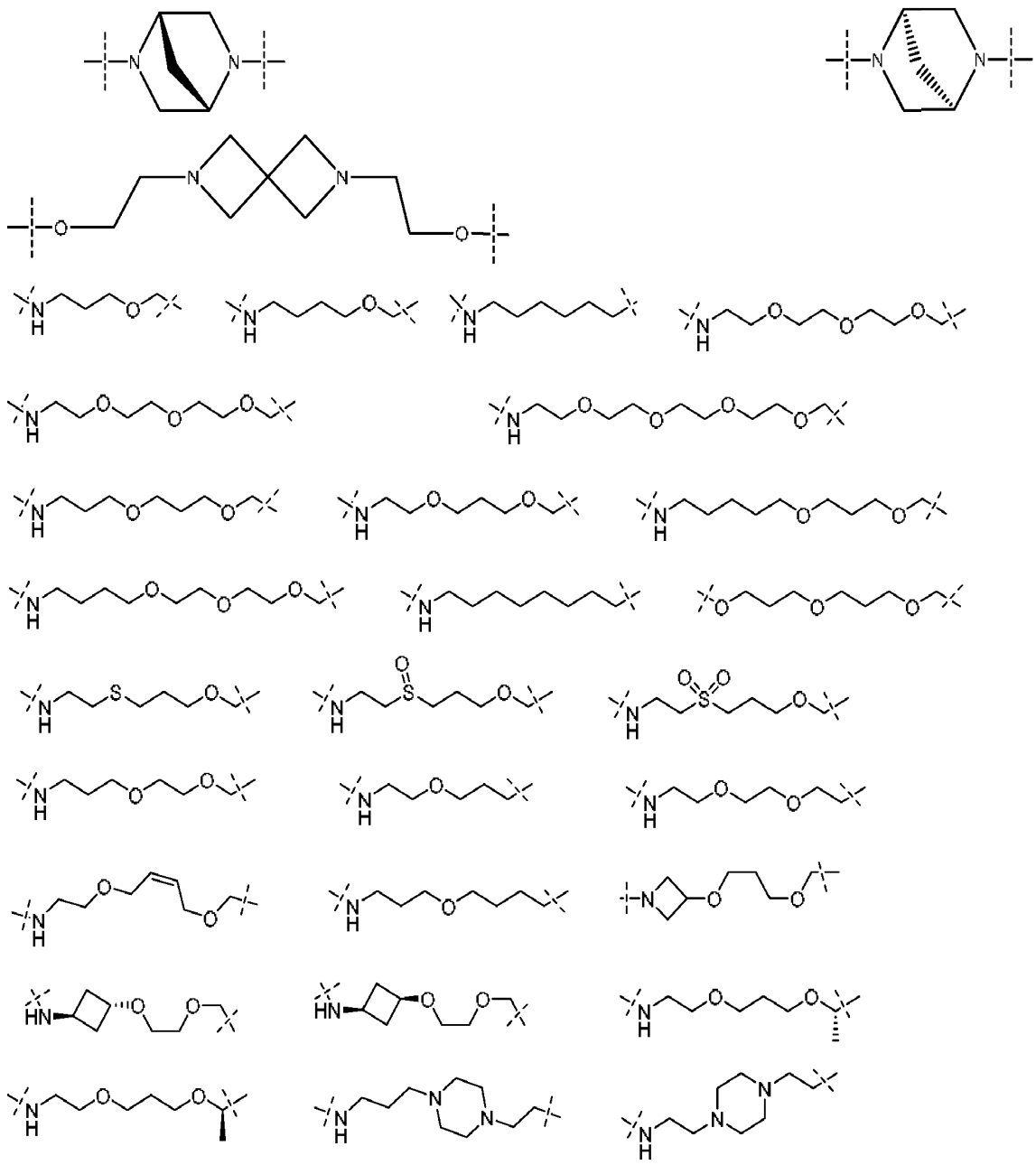
R do ligante peptídico é H, metil e etil;

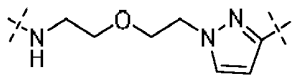
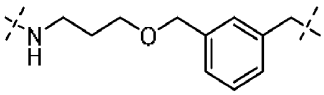
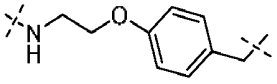
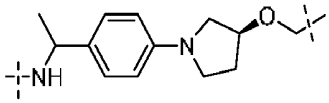
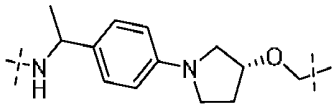
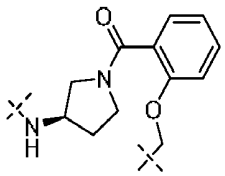
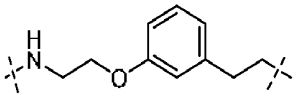
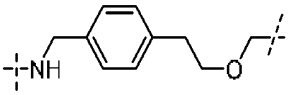
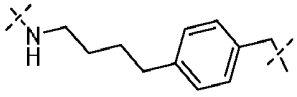
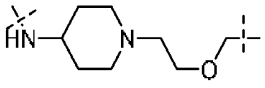
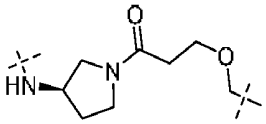
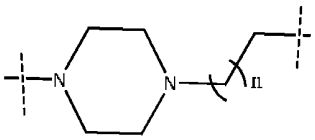
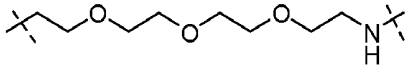
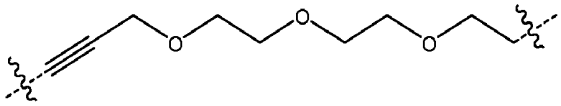
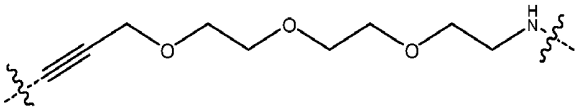
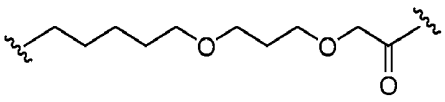
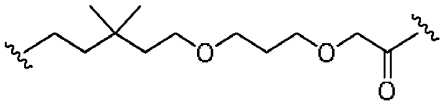
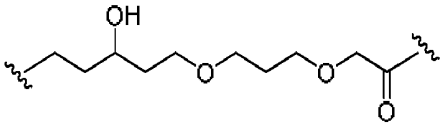
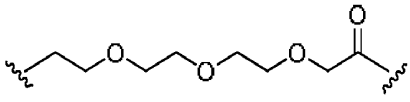
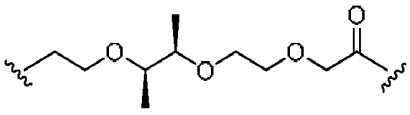
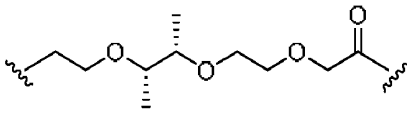
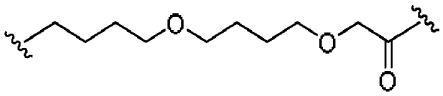
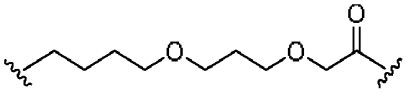
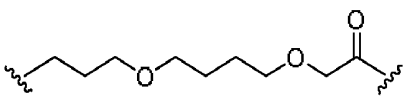
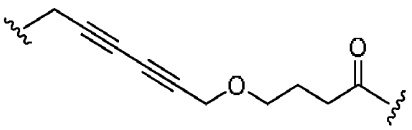
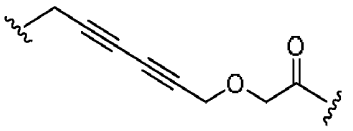
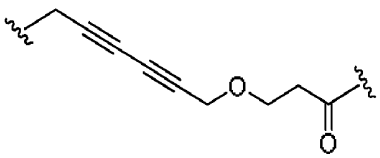
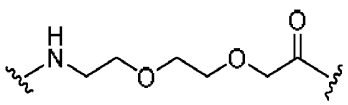
X do ligante peptídico é H e F

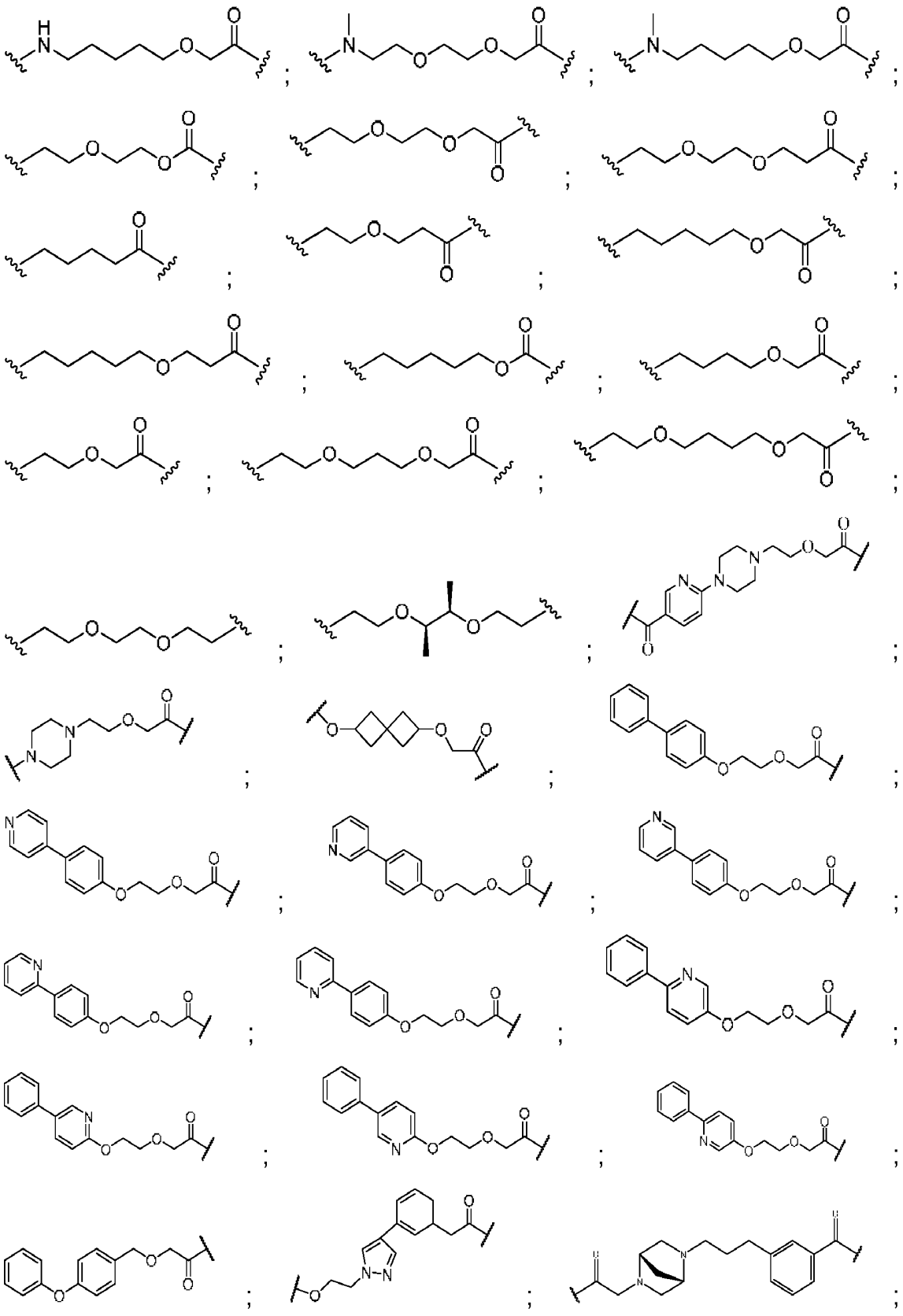


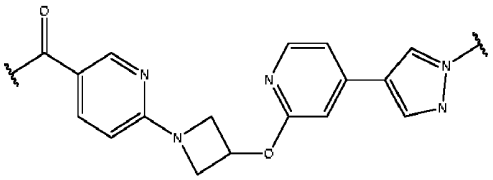
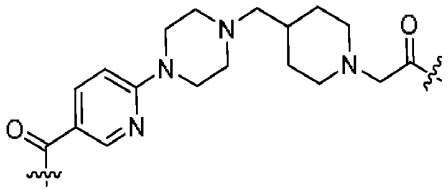
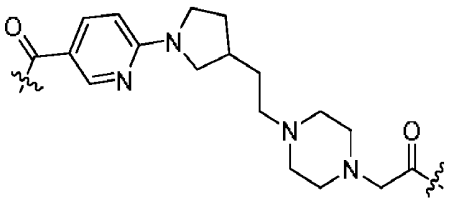
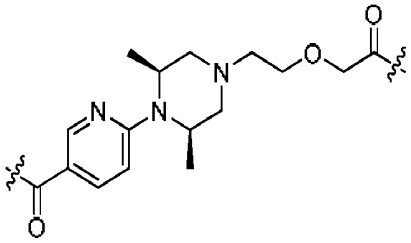
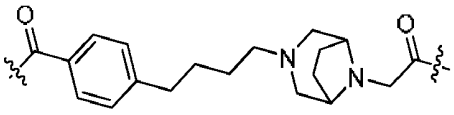
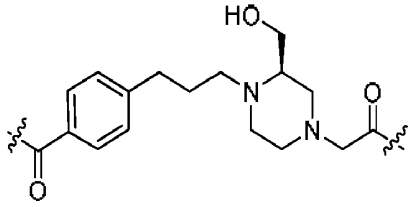
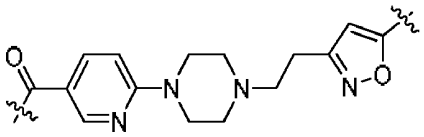
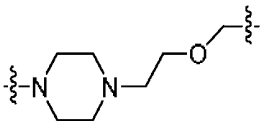
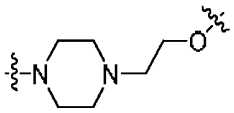
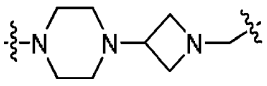
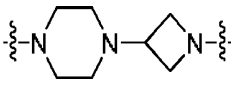
onde m do ligante peptídico pode ser 2, 3, 4, 5

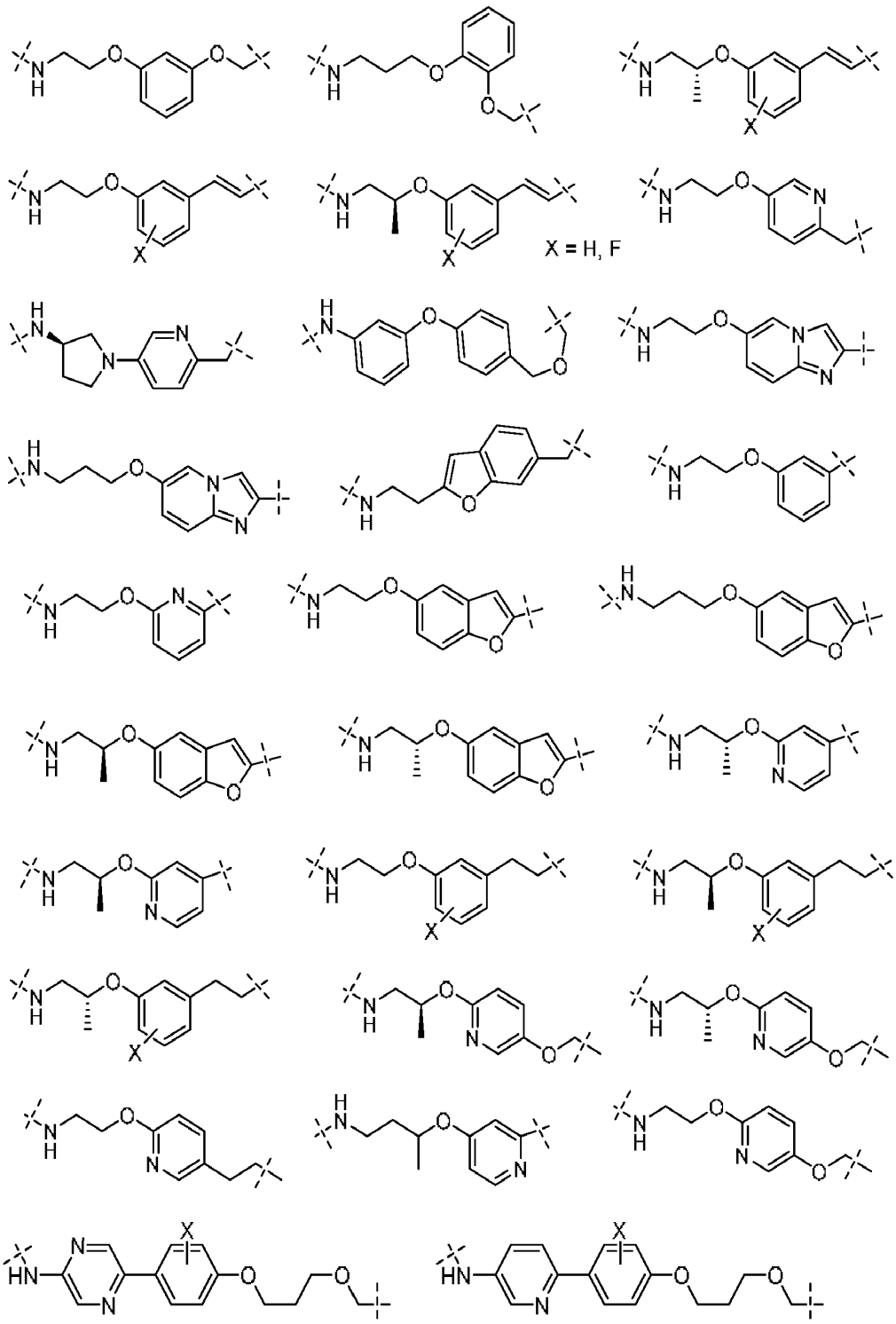


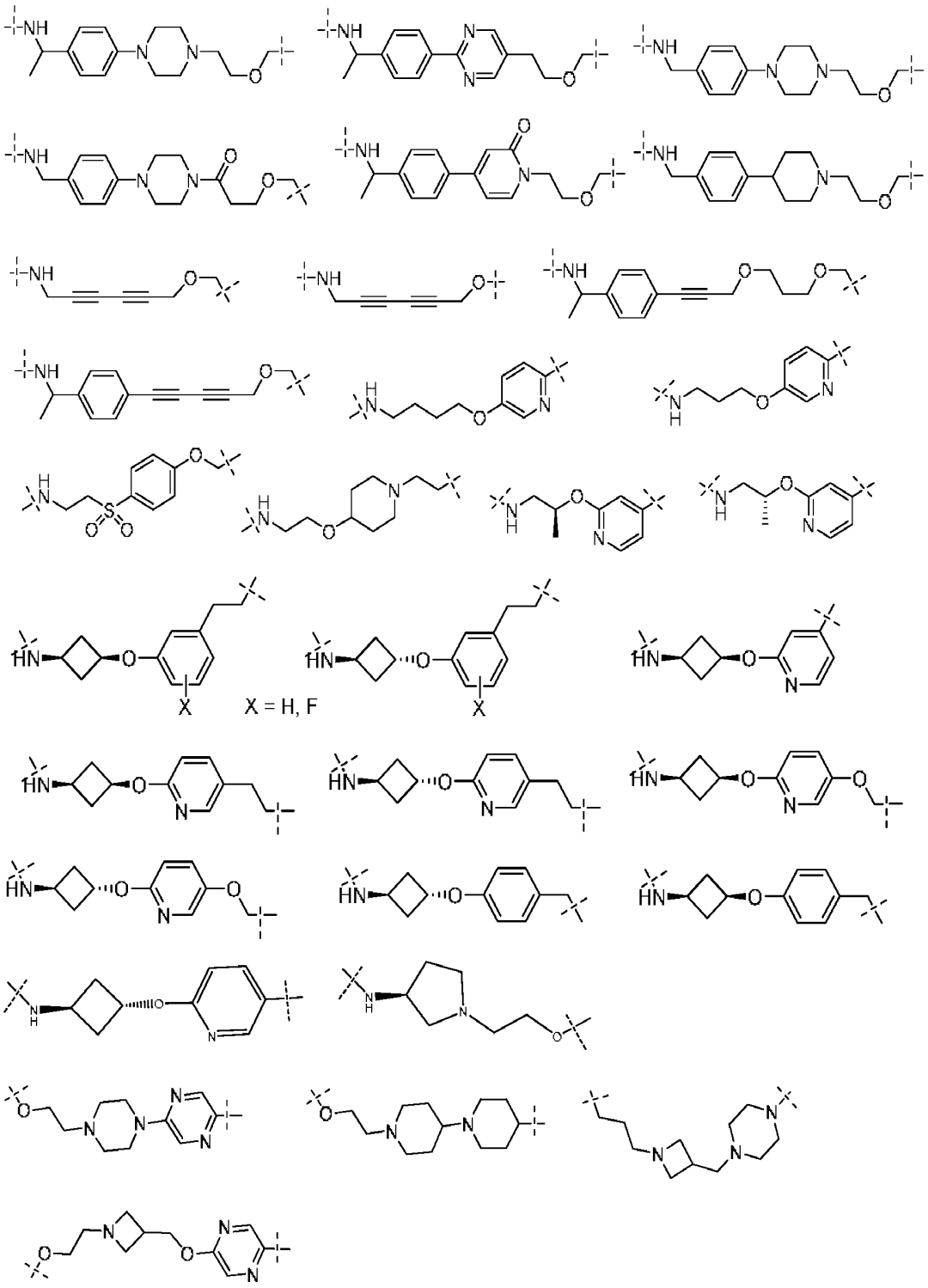


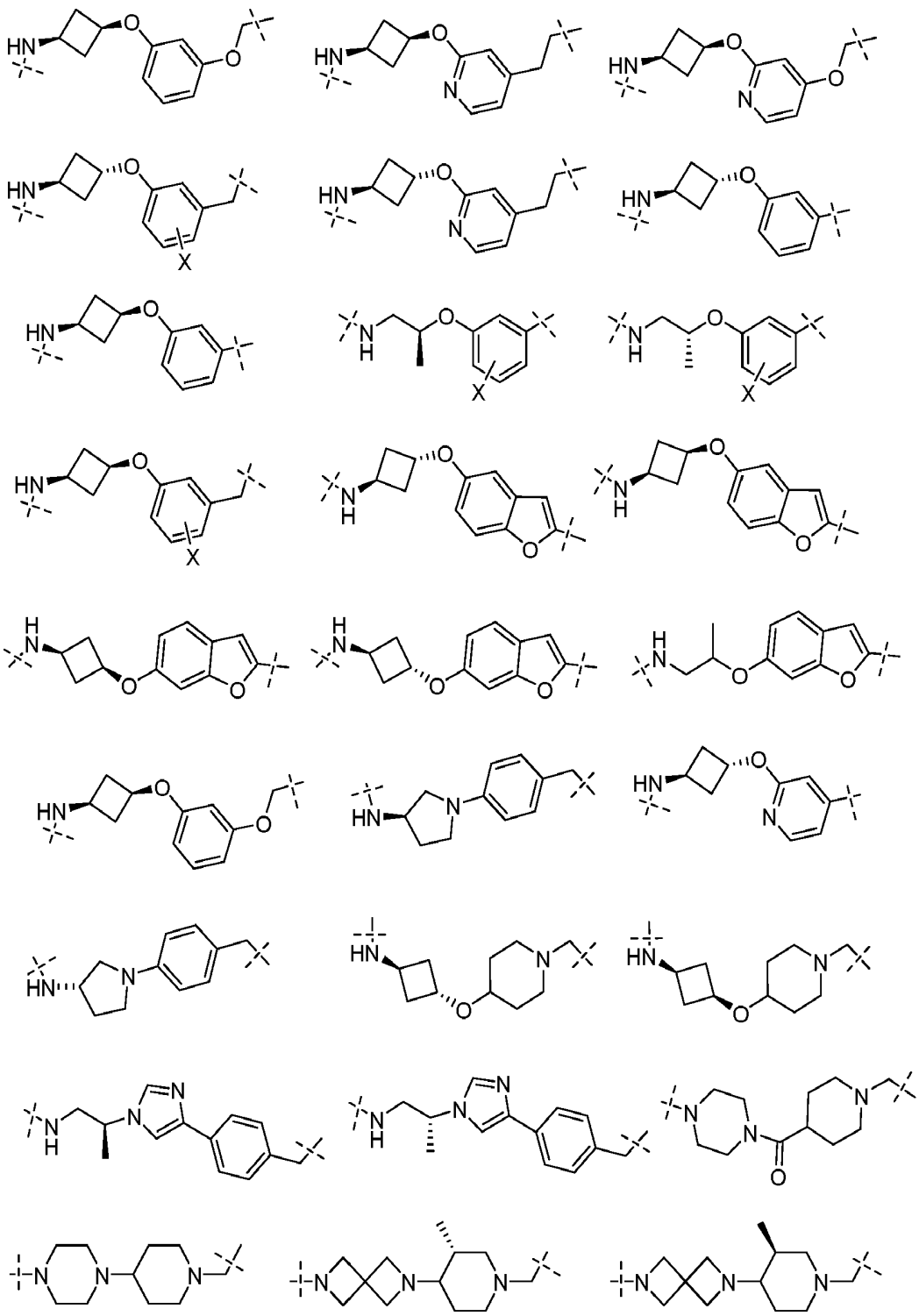














,

,

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

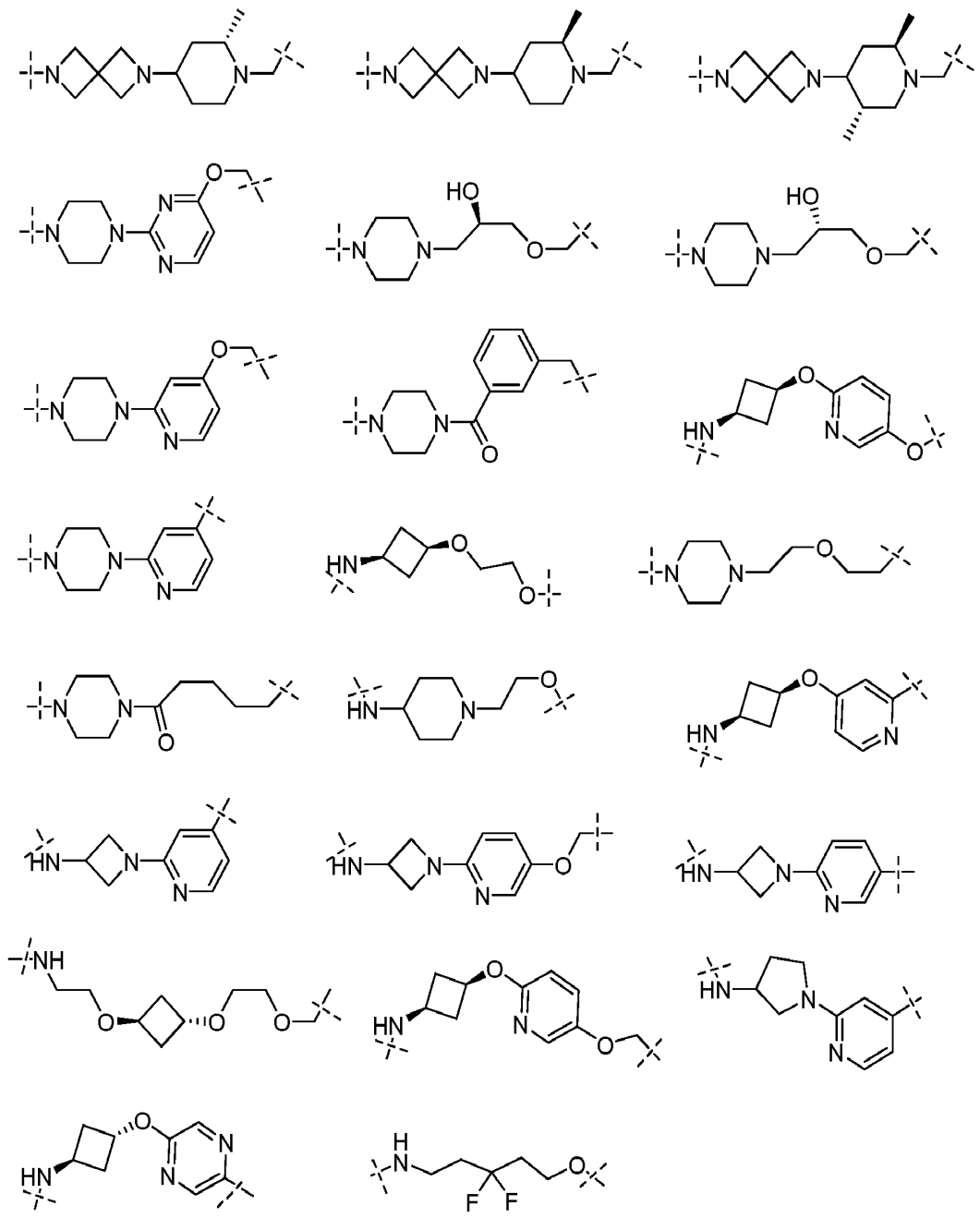



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


X = H, F


X = H, F

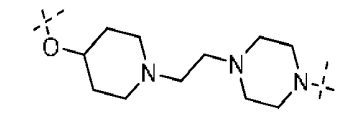
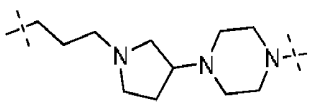
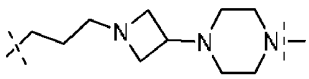
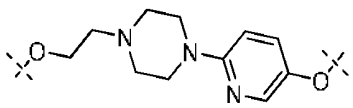
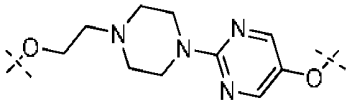
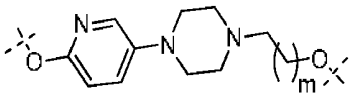
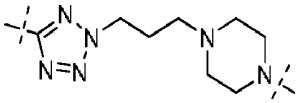
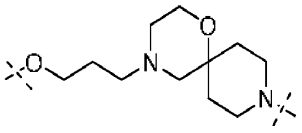
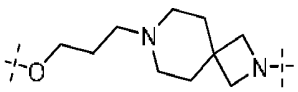
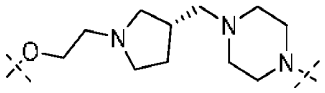
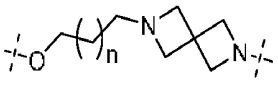
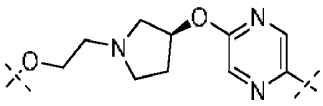
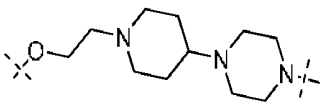
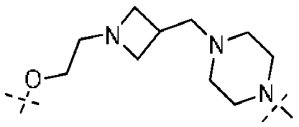
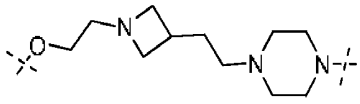
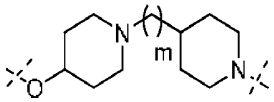
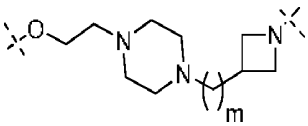
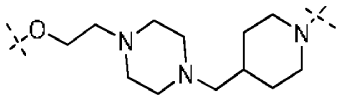
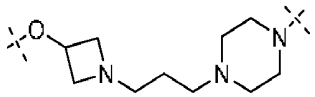
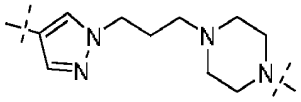
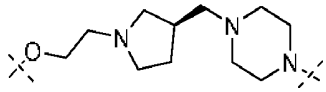
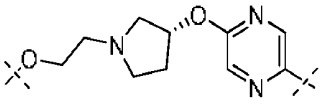
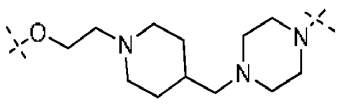
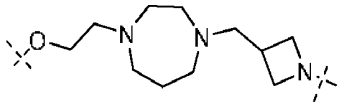
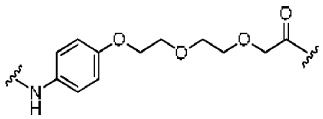
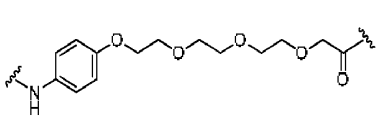
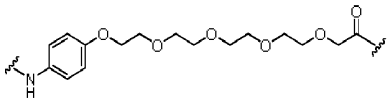
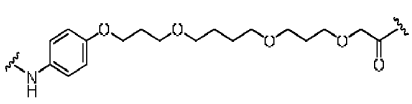
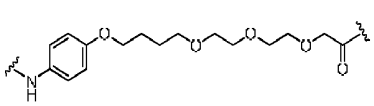
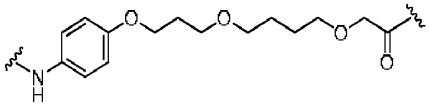
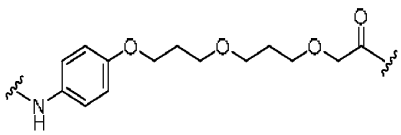
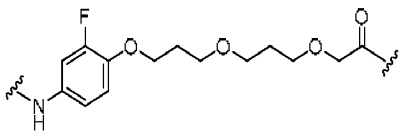


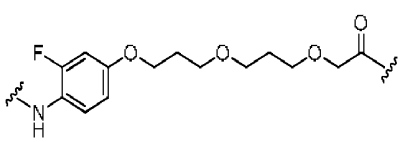
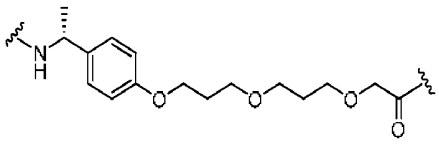
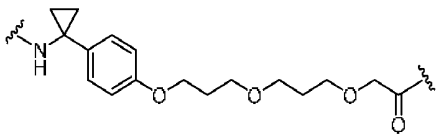
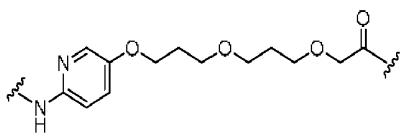
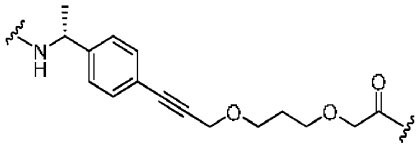
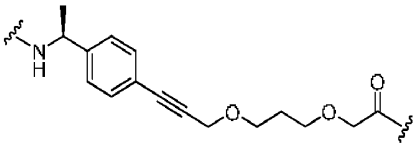
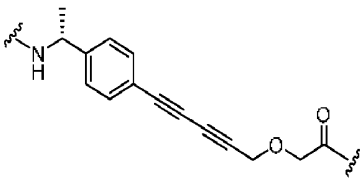
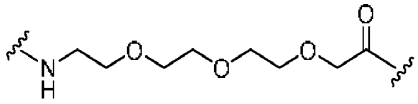
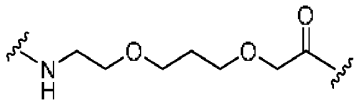
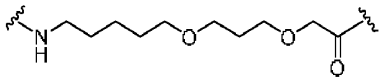
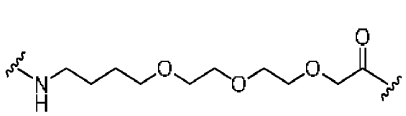
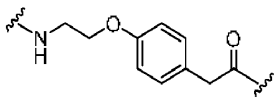
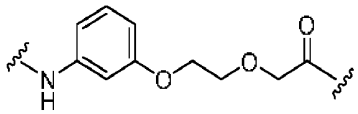
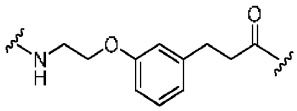
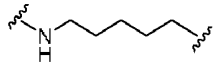
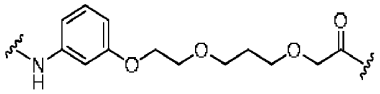
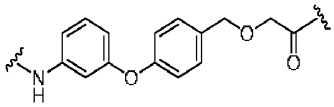
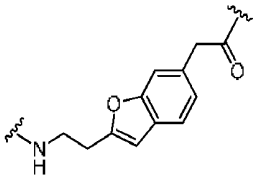
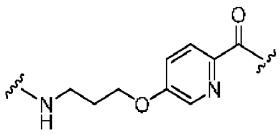
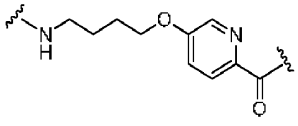
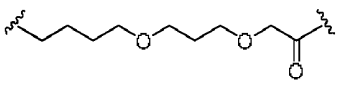
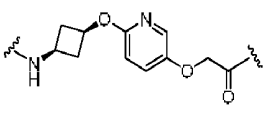
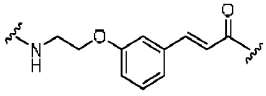
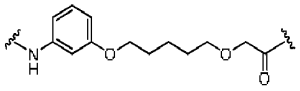
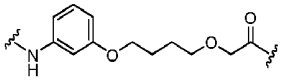
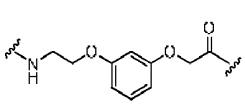
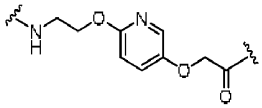
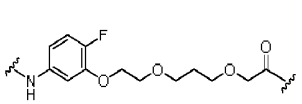
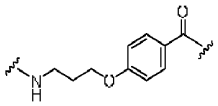
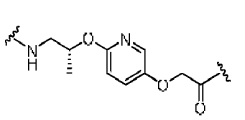
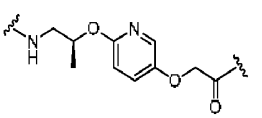
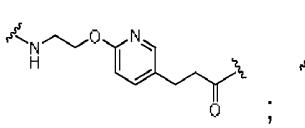
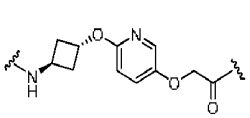


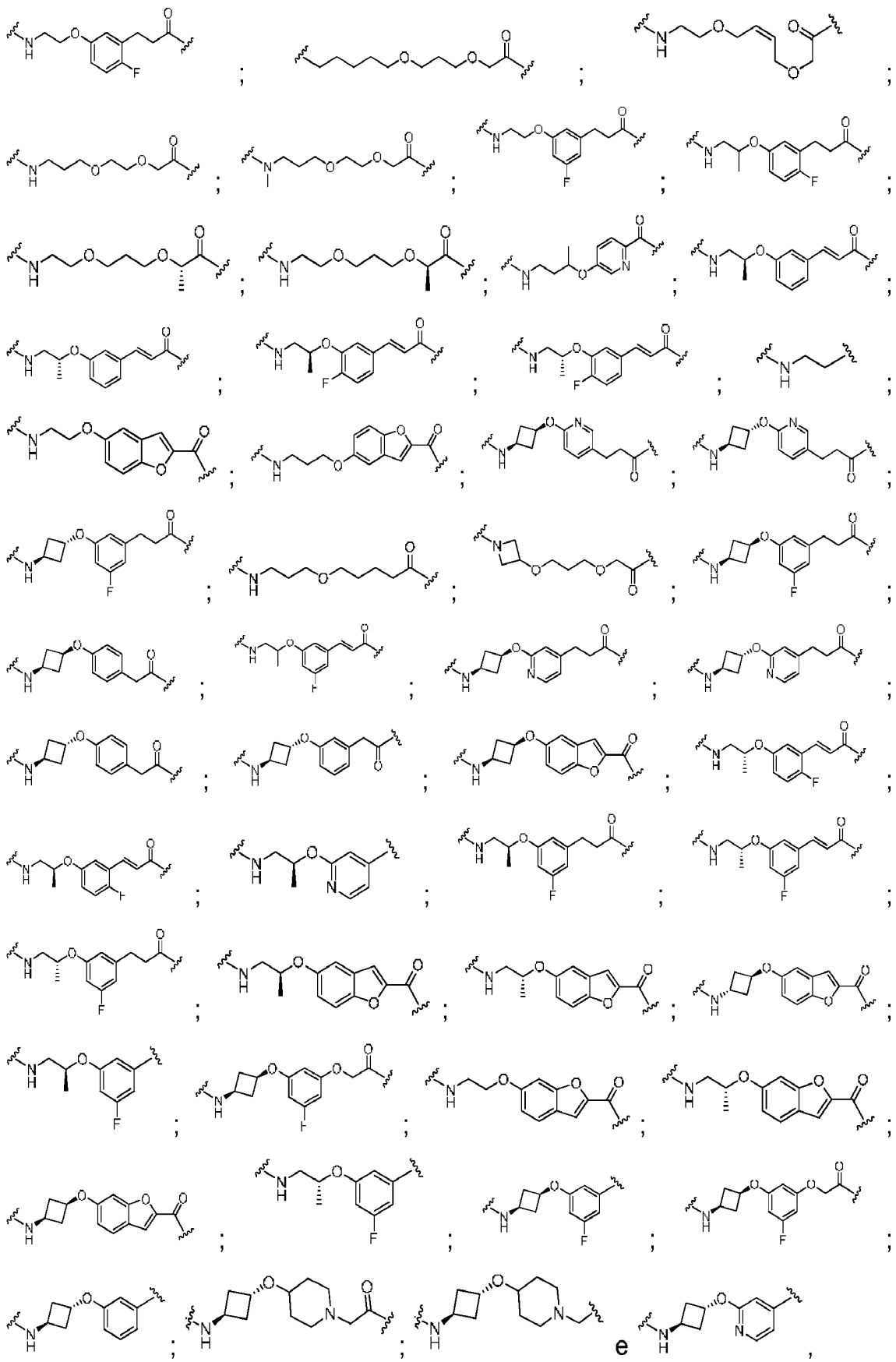
onde cada n e m do ligante peptídico pode ser, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

[0099]

[0100] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

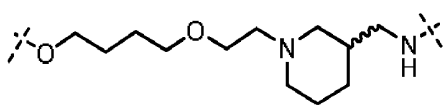
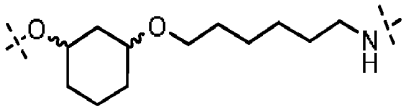
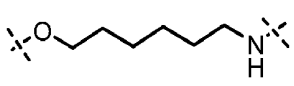
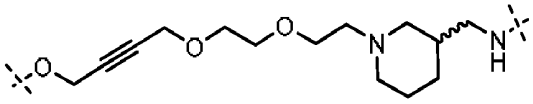
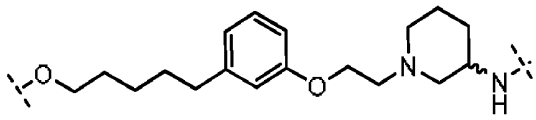
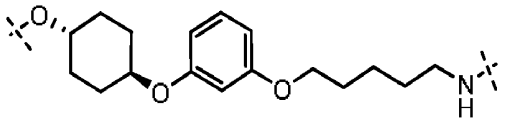
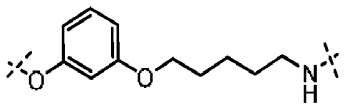
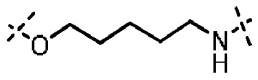
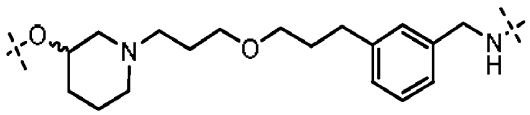
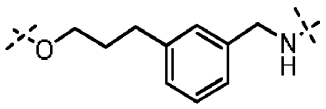
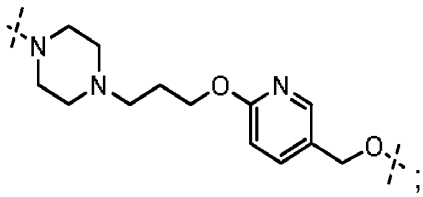
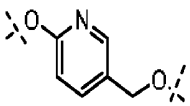
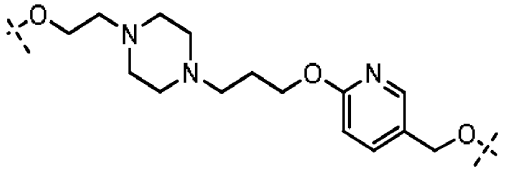
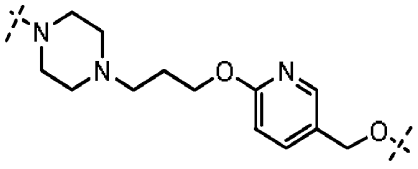
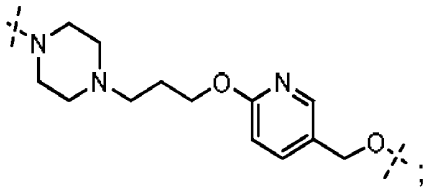
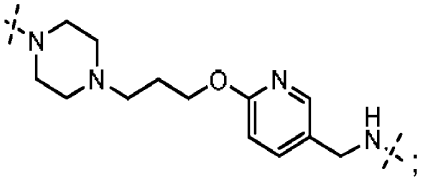

































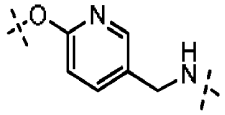
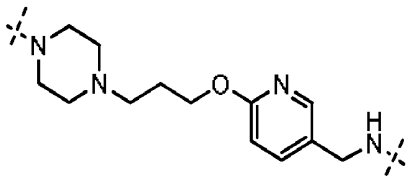
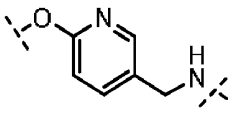
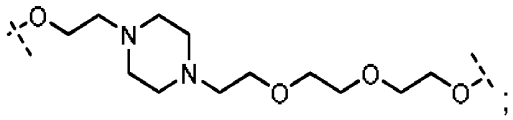
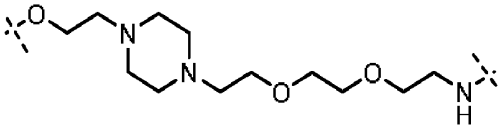
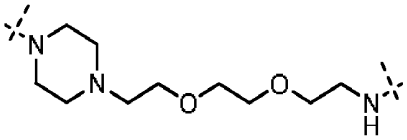
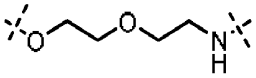
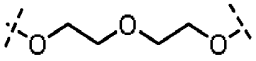
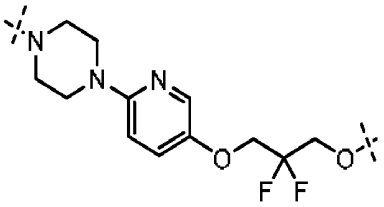
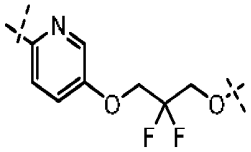
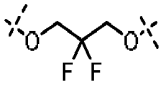
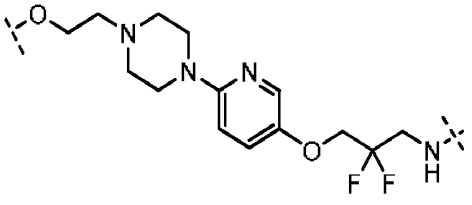
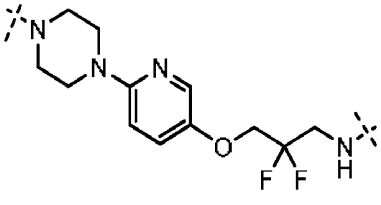
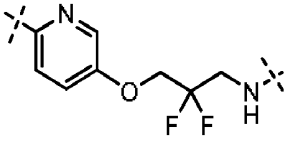

;

;

;

;

;

;


;
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

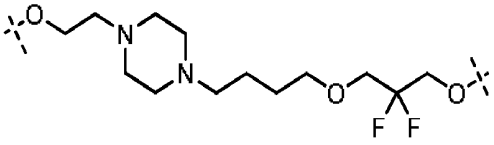
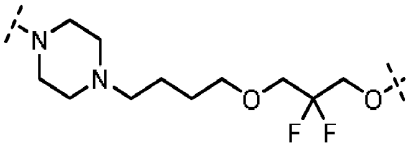
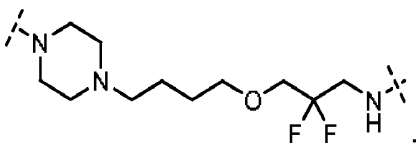


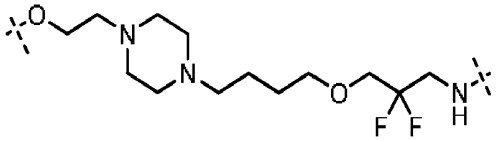
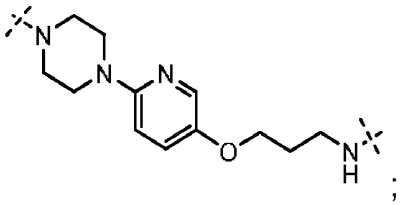
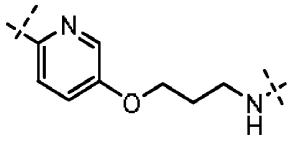
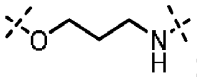
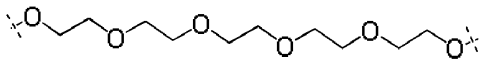
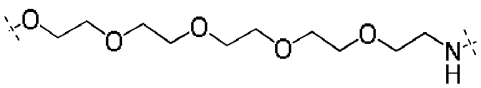
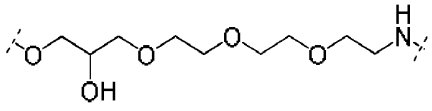
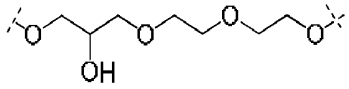
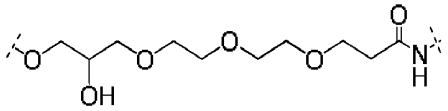
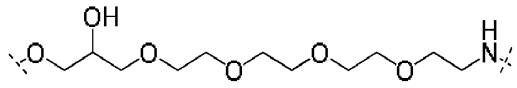
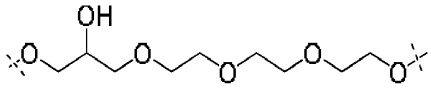
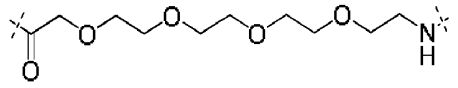
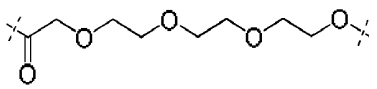
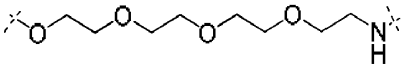
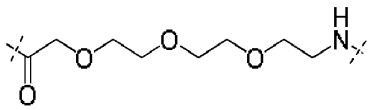
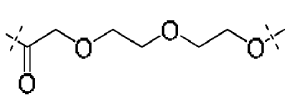
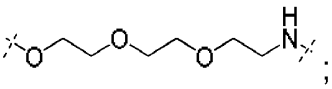
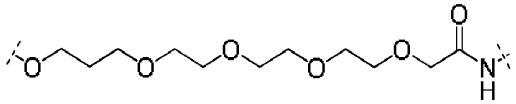
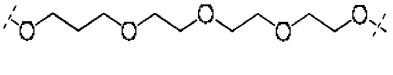
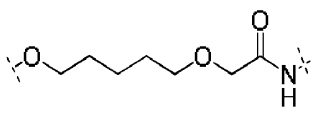
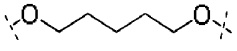
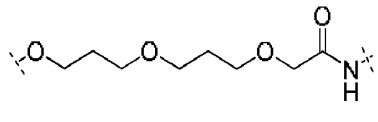
em que cada n e m são, independentemente, selecionados dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

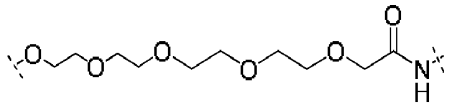
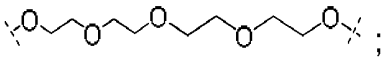
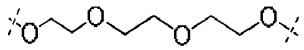
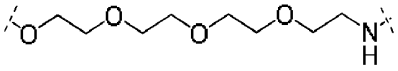
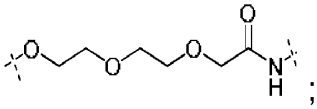
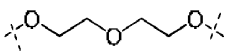
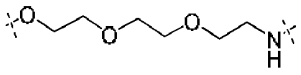
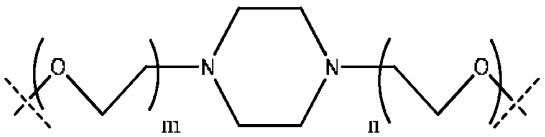
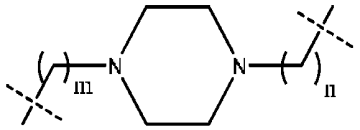
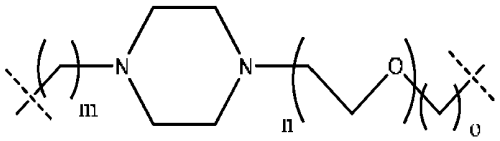
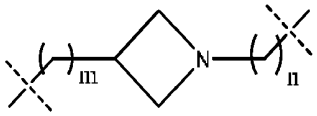
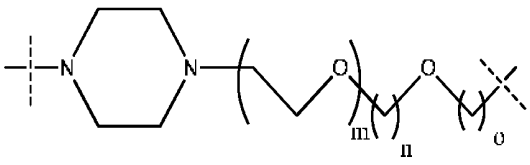
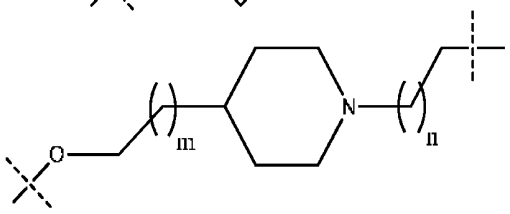
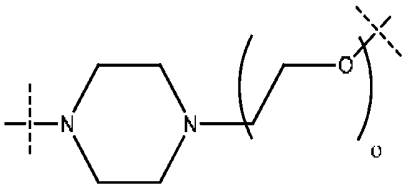
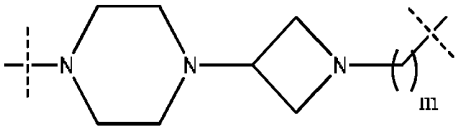
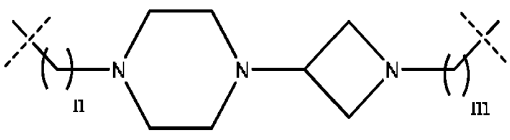
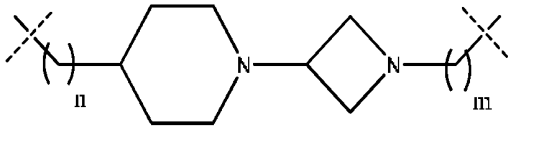
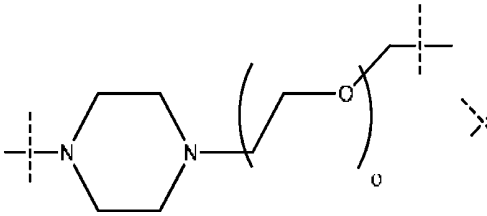
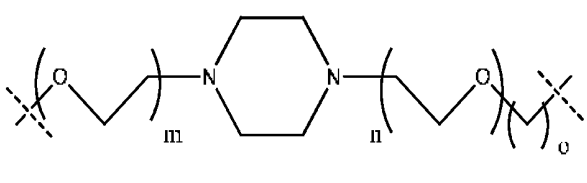
[0101] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

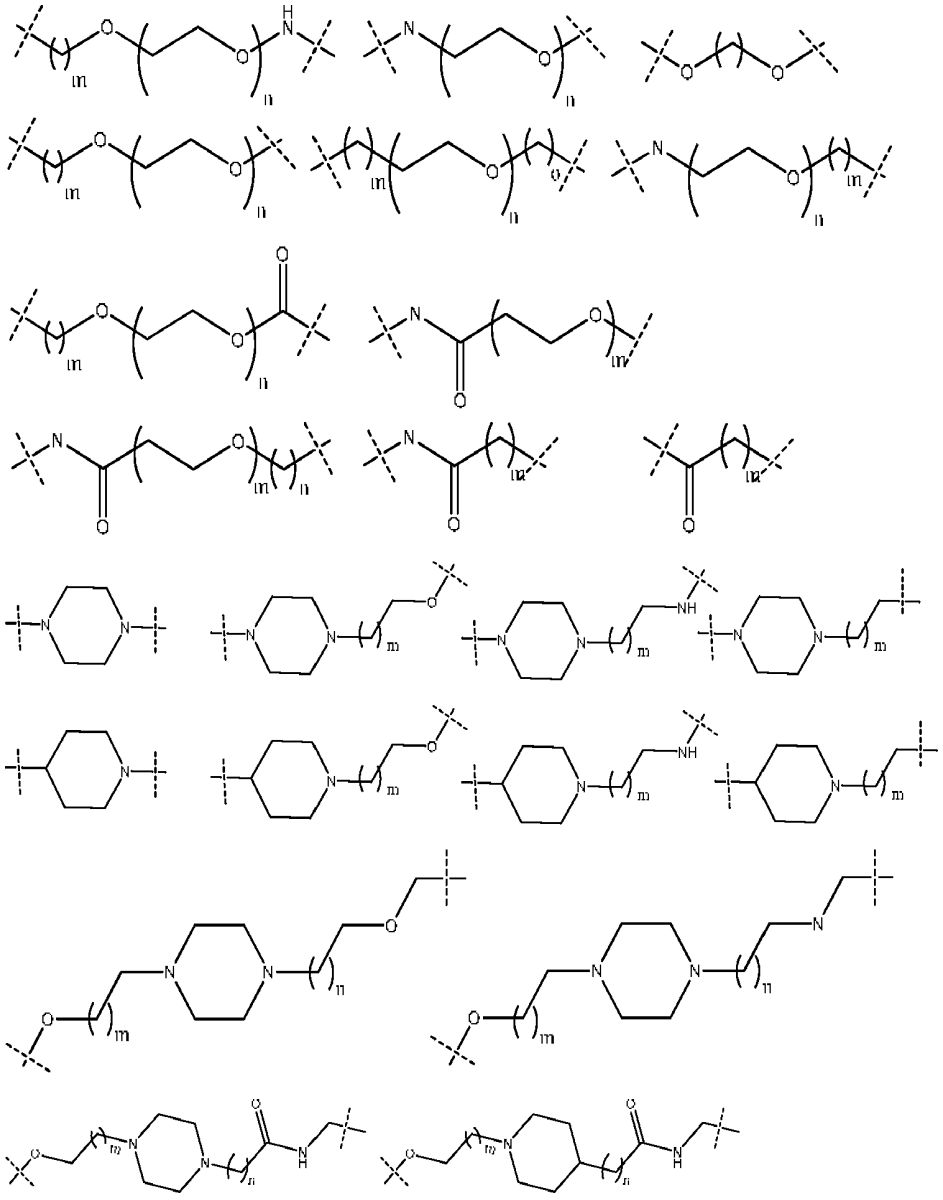

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

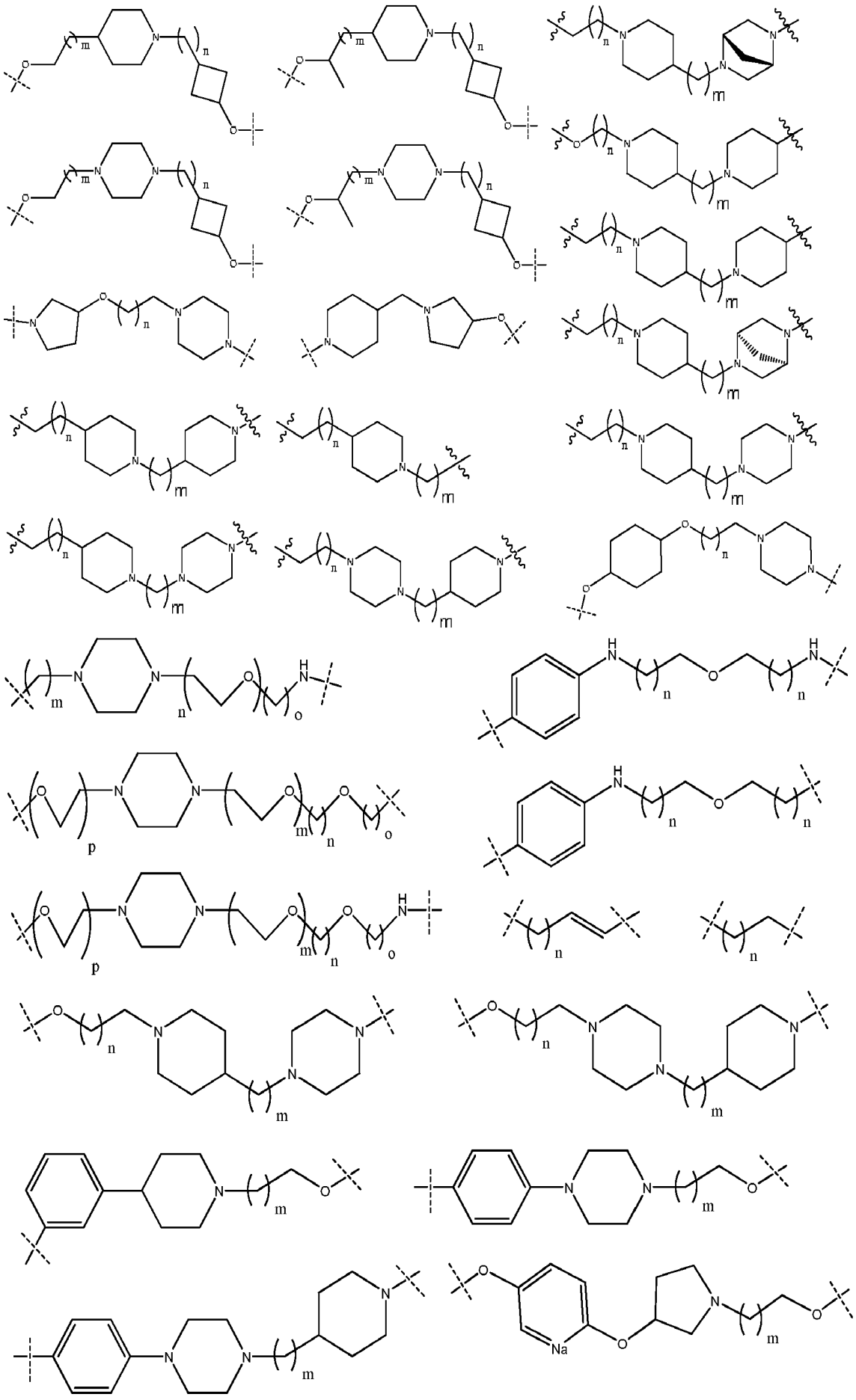

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

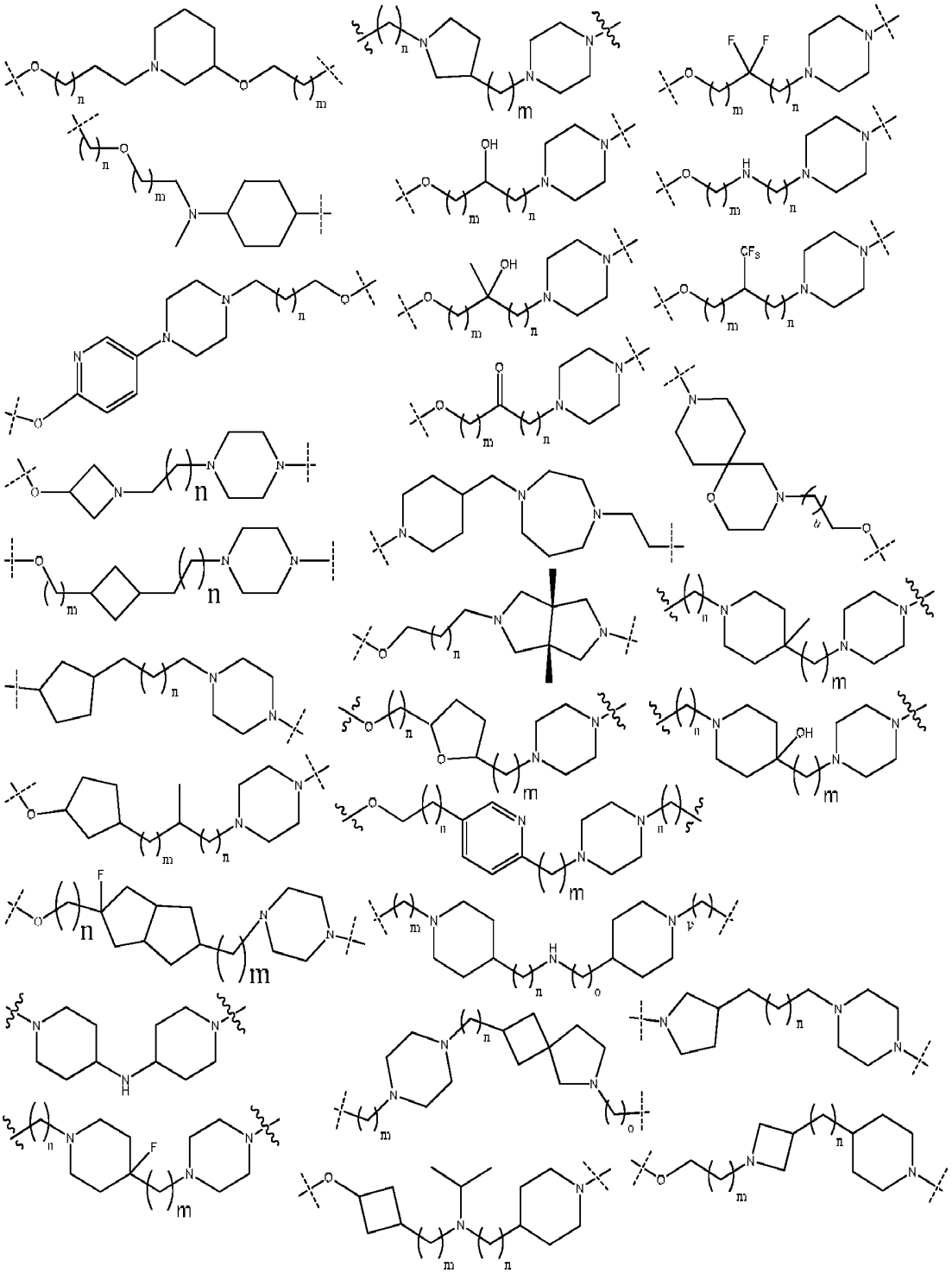
;

;

;

;

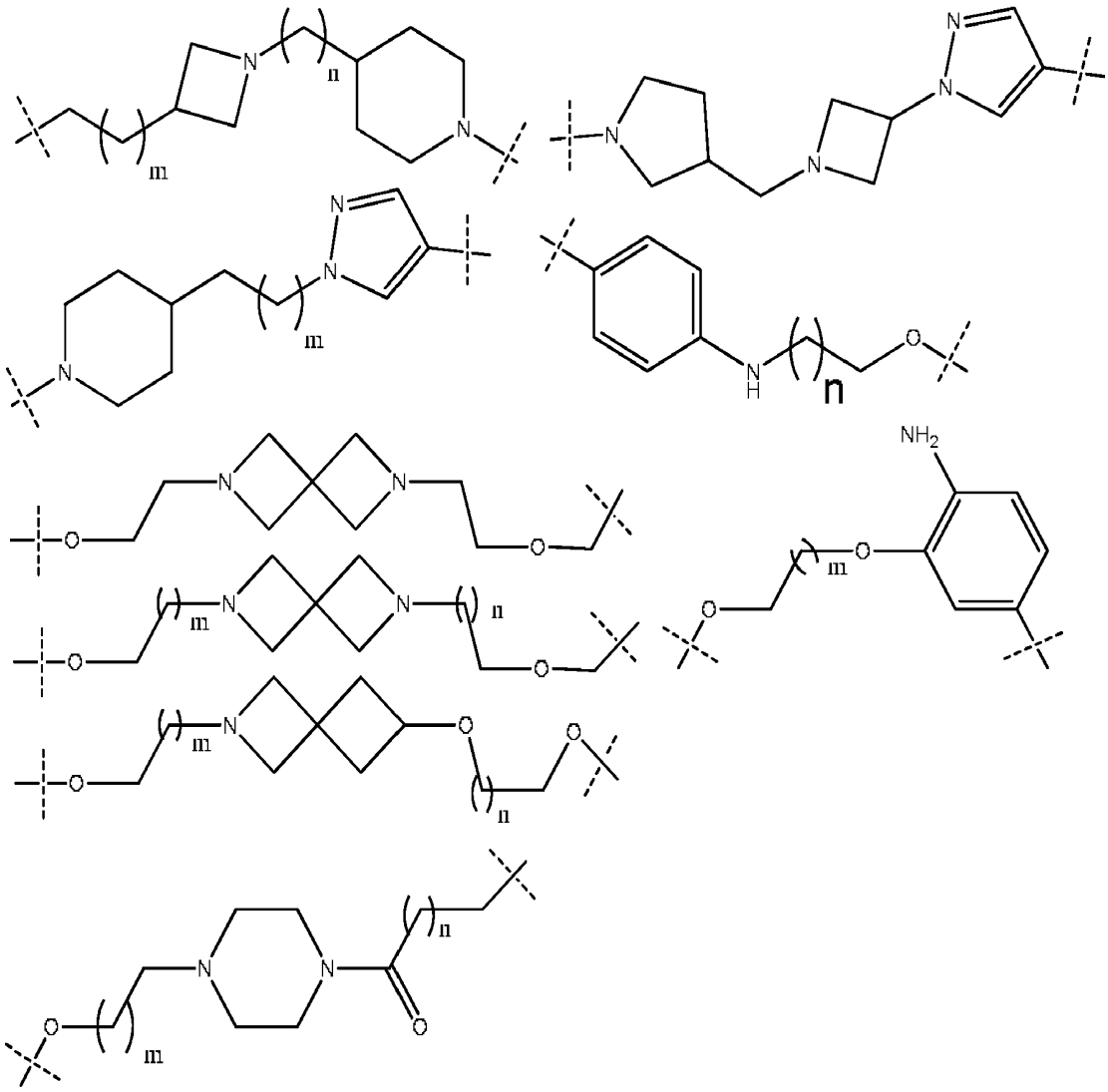

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

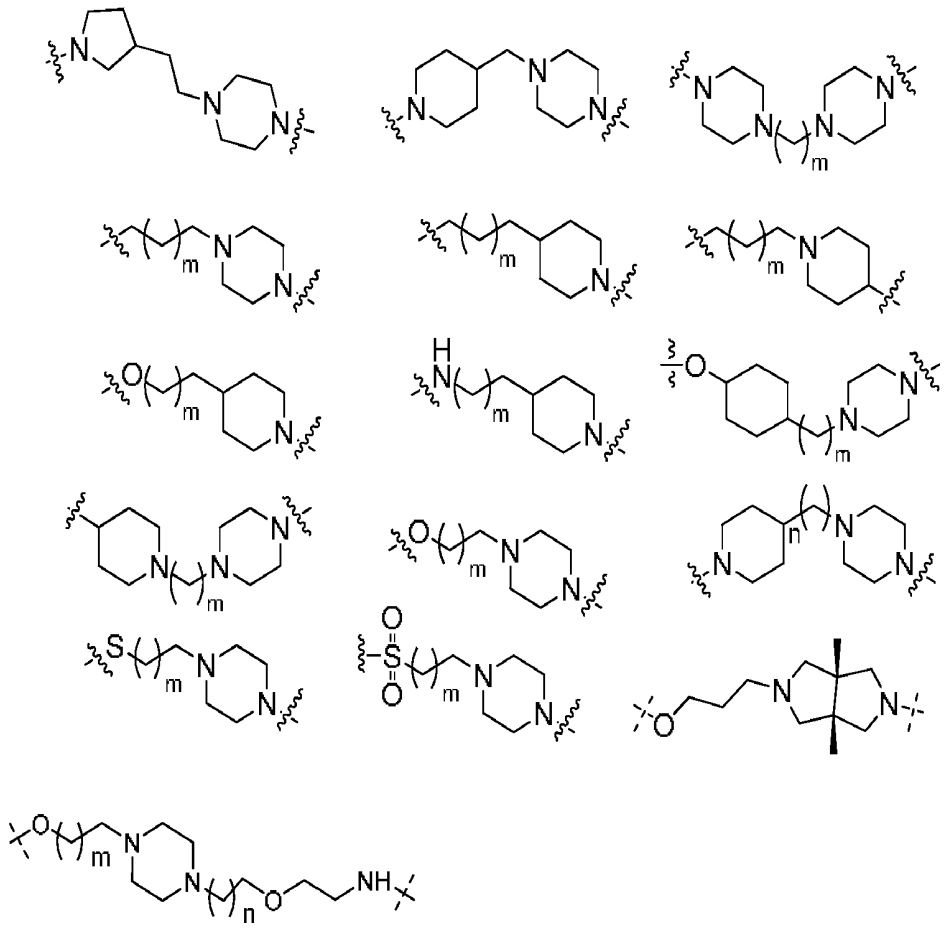

;

;

;

;

;

;

;













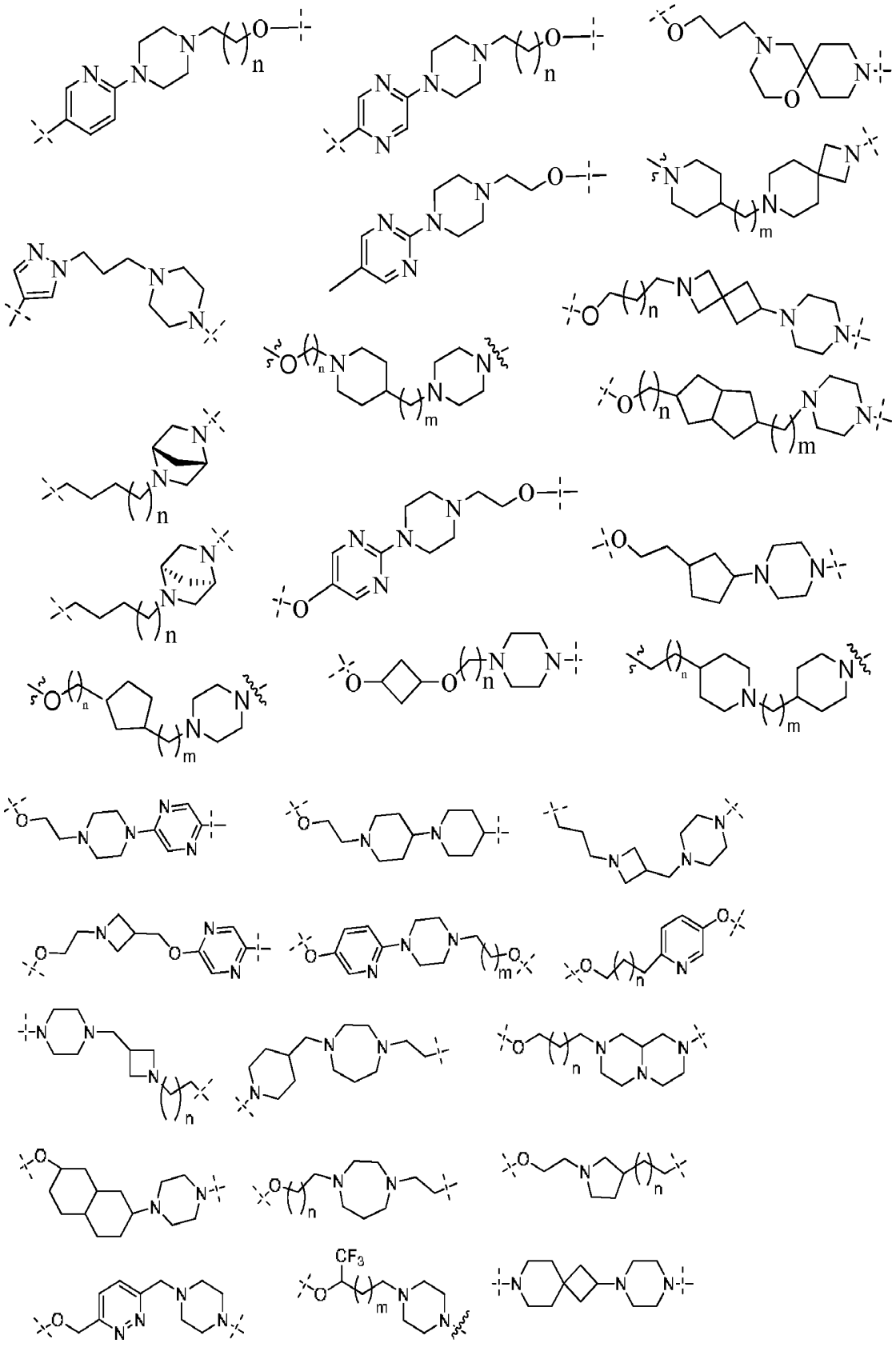



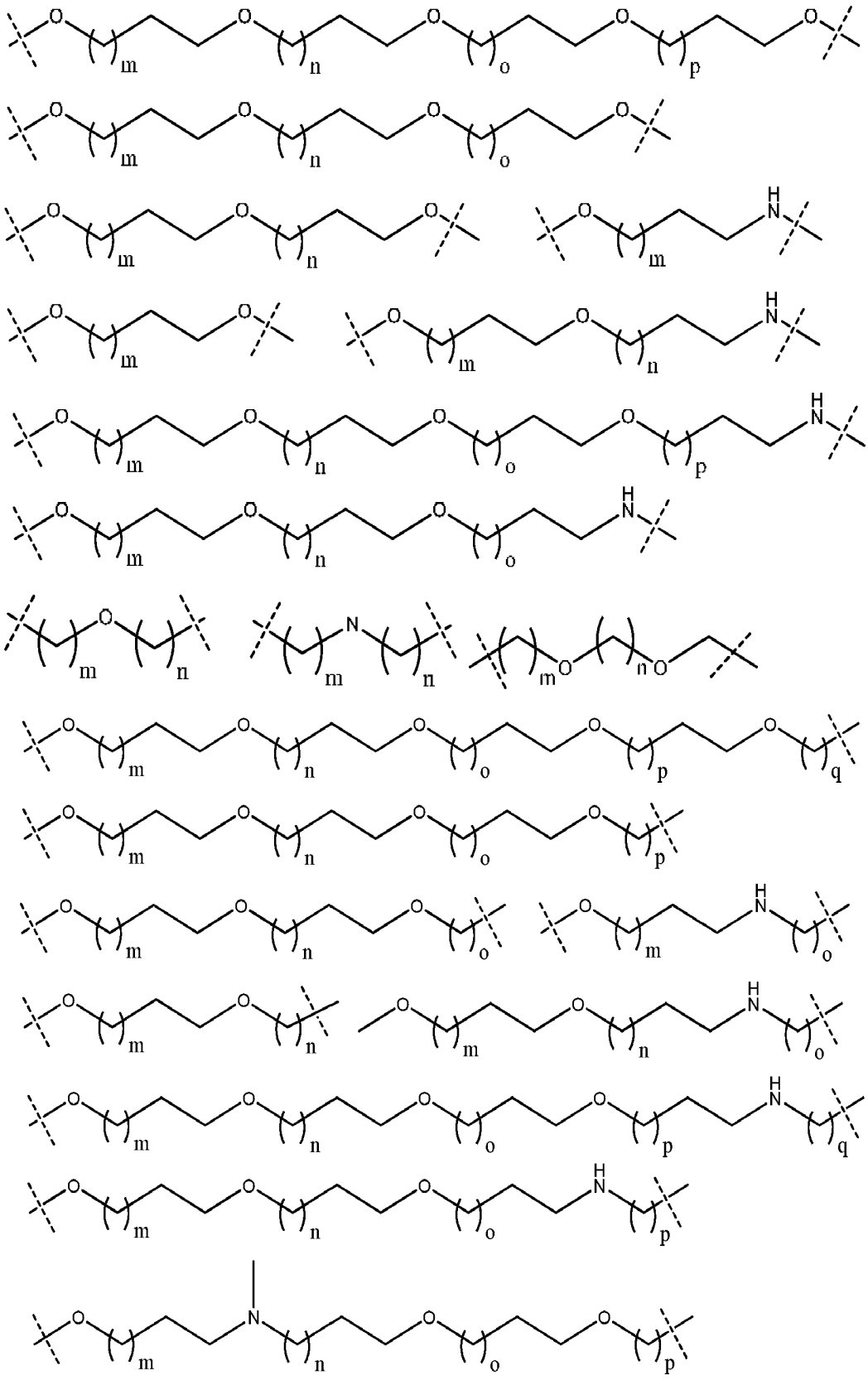


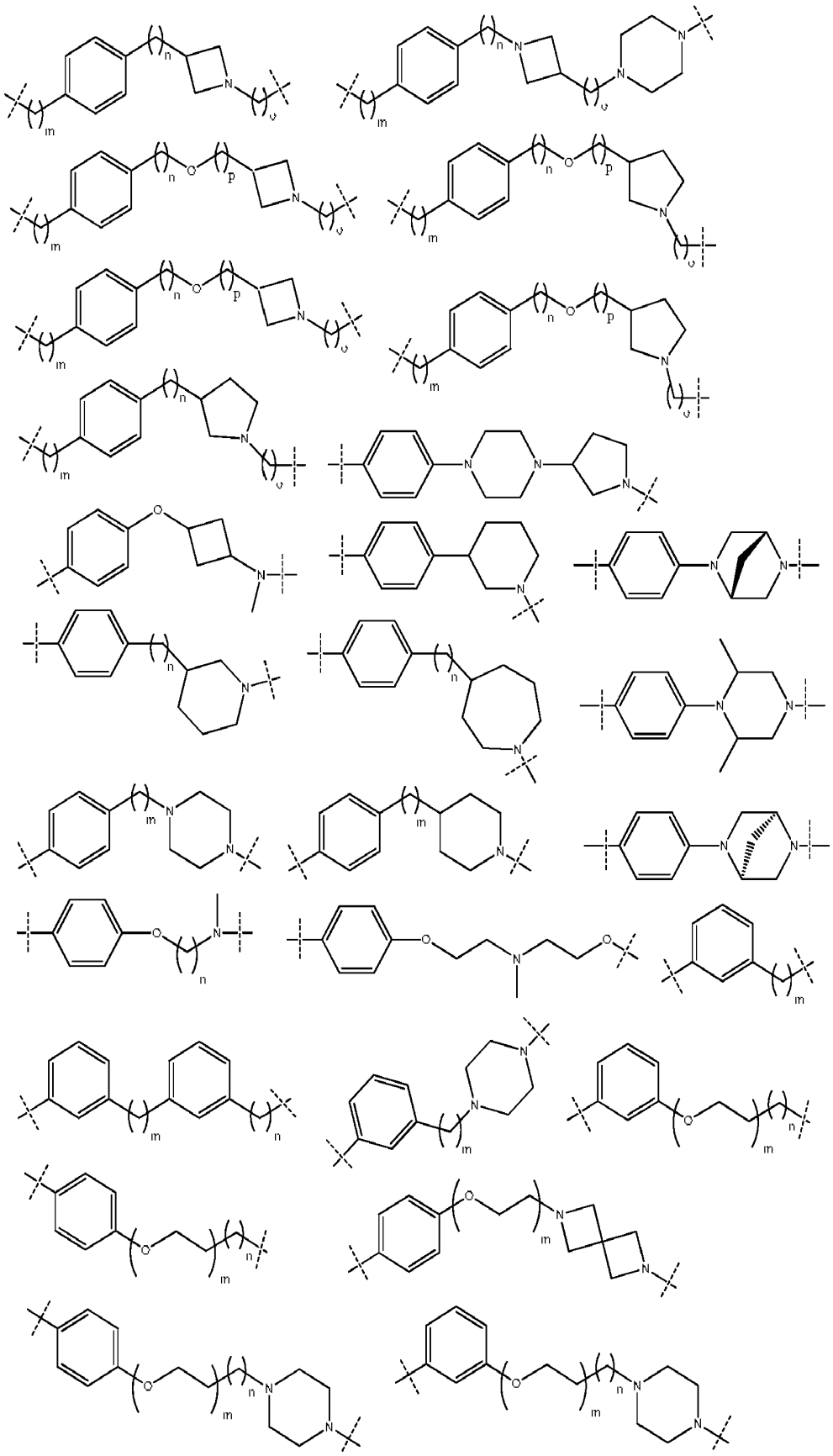


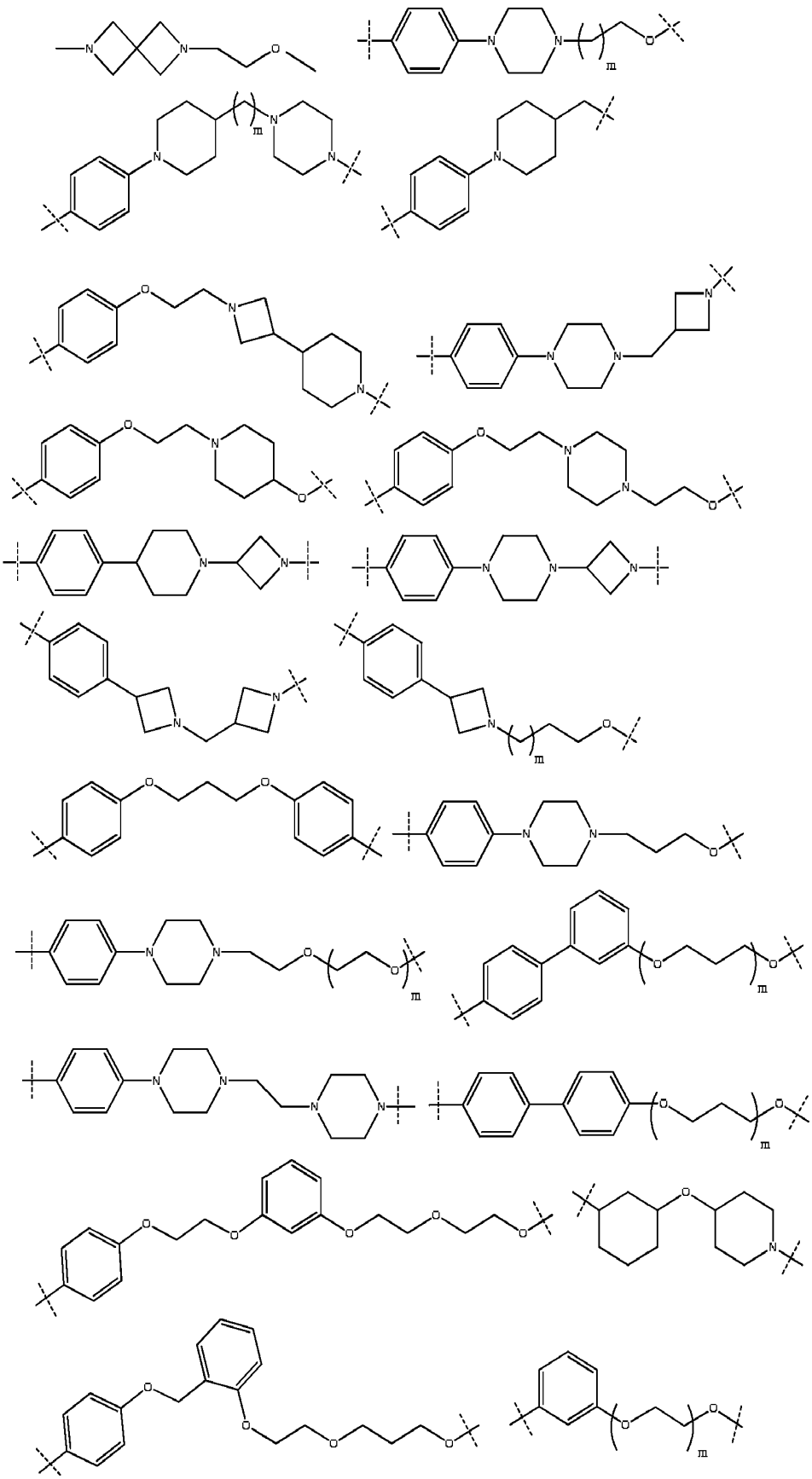


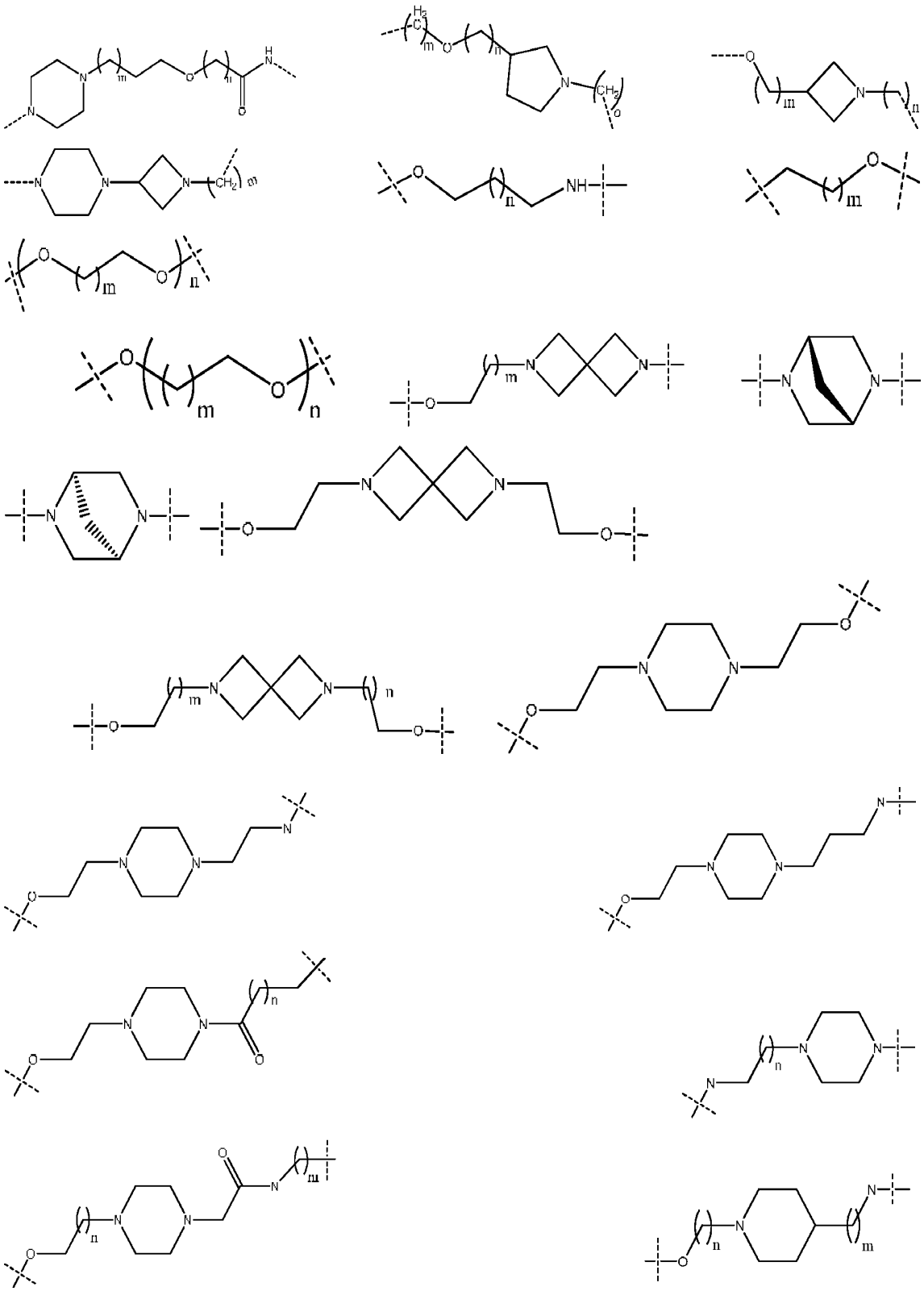


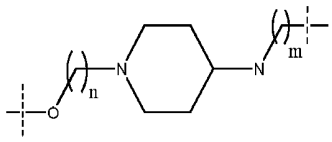


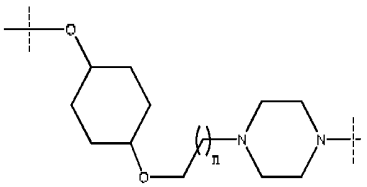


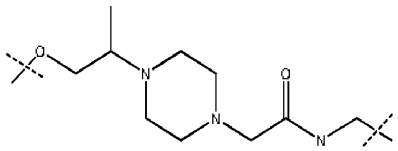


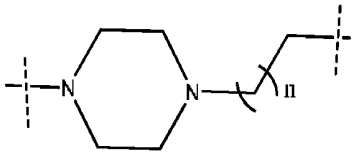


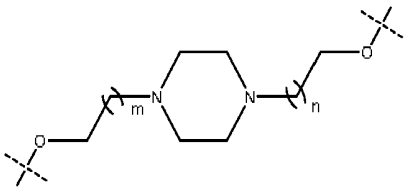


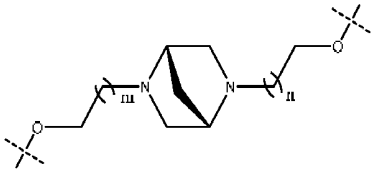


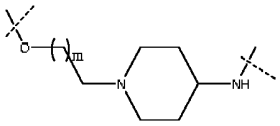


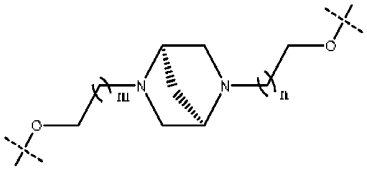


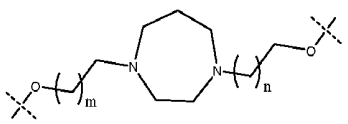


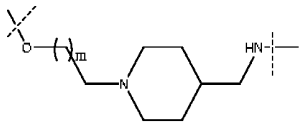


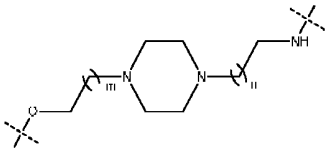


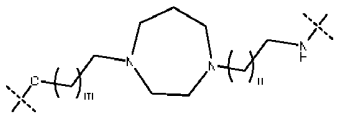


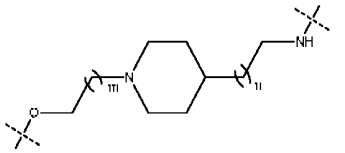


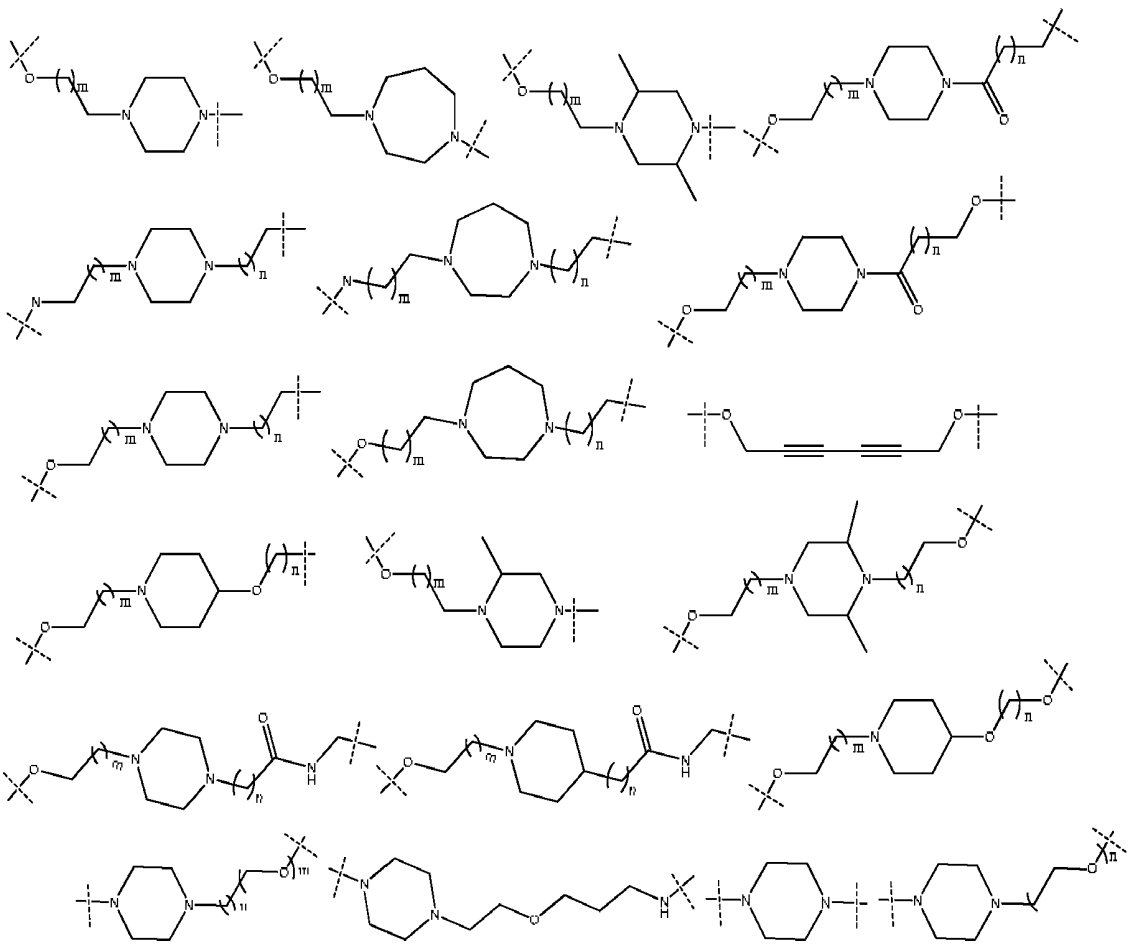


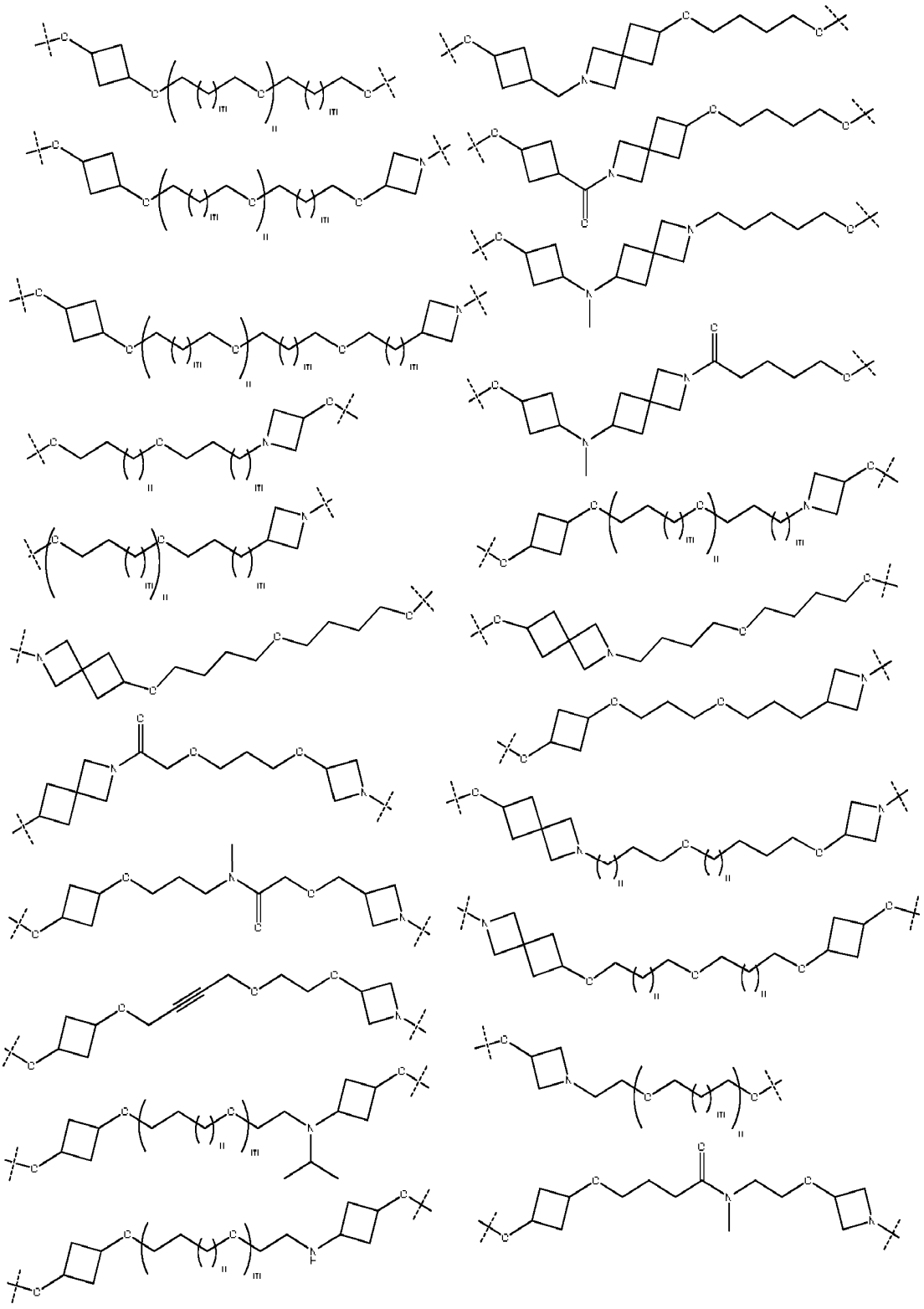


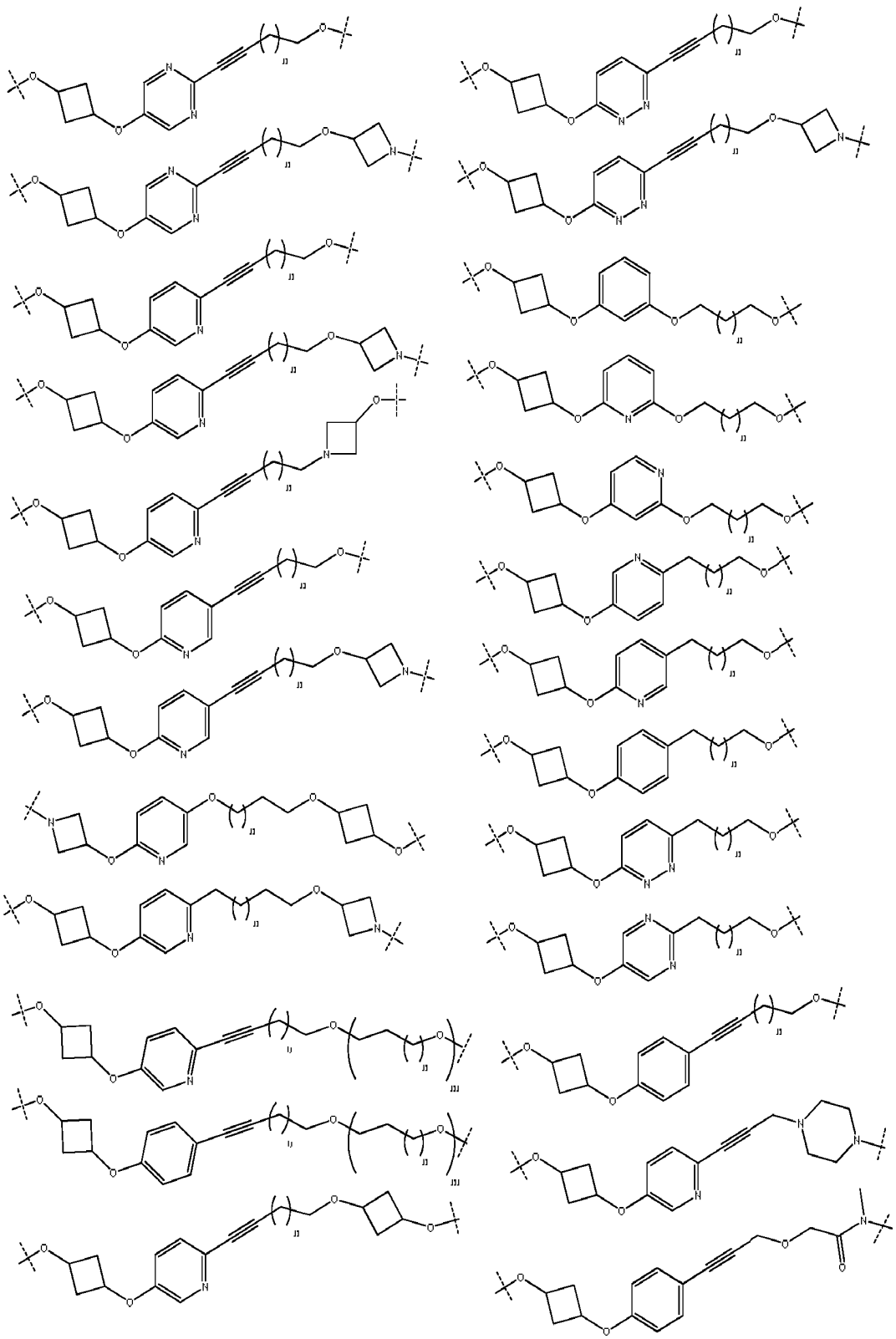


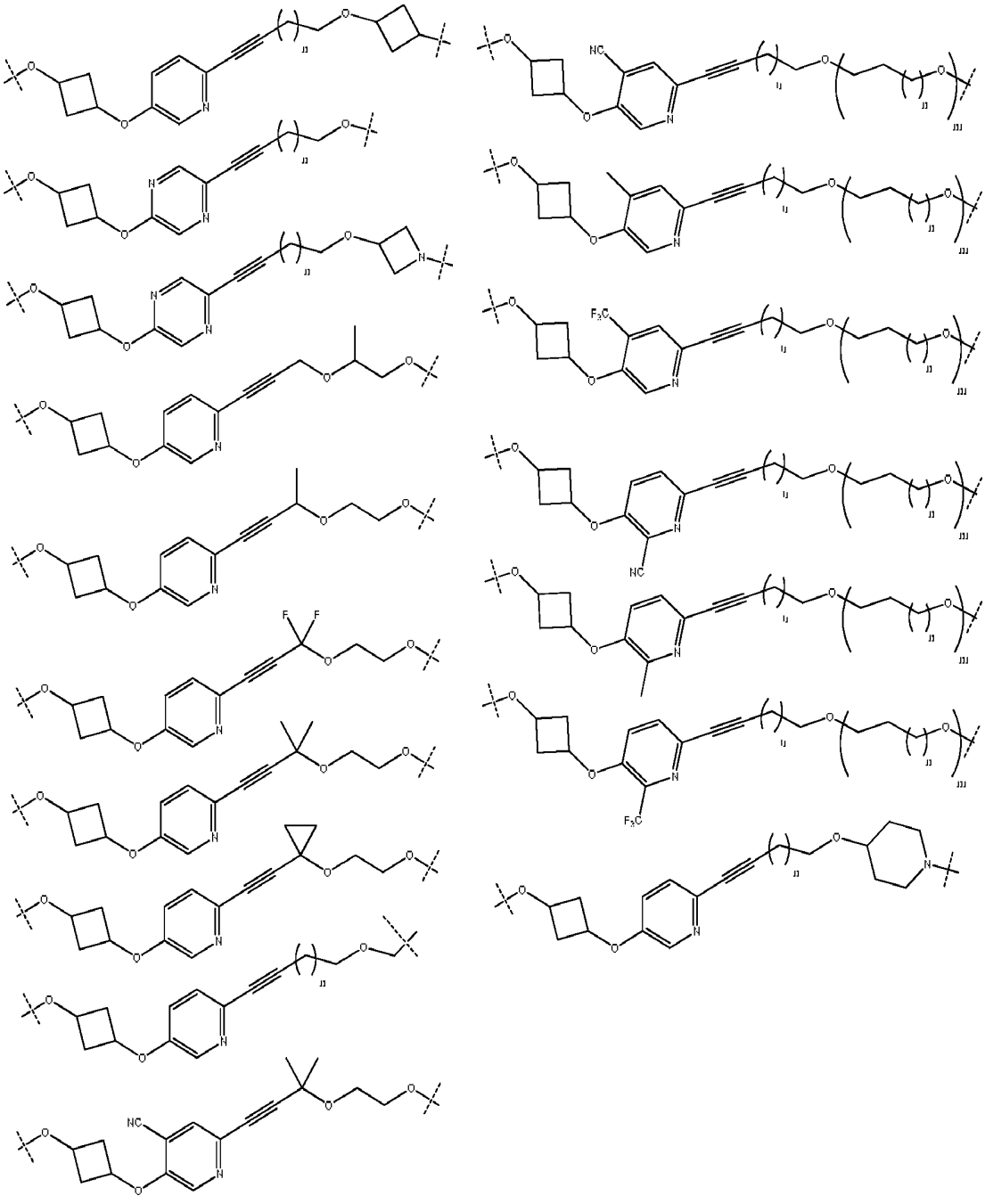


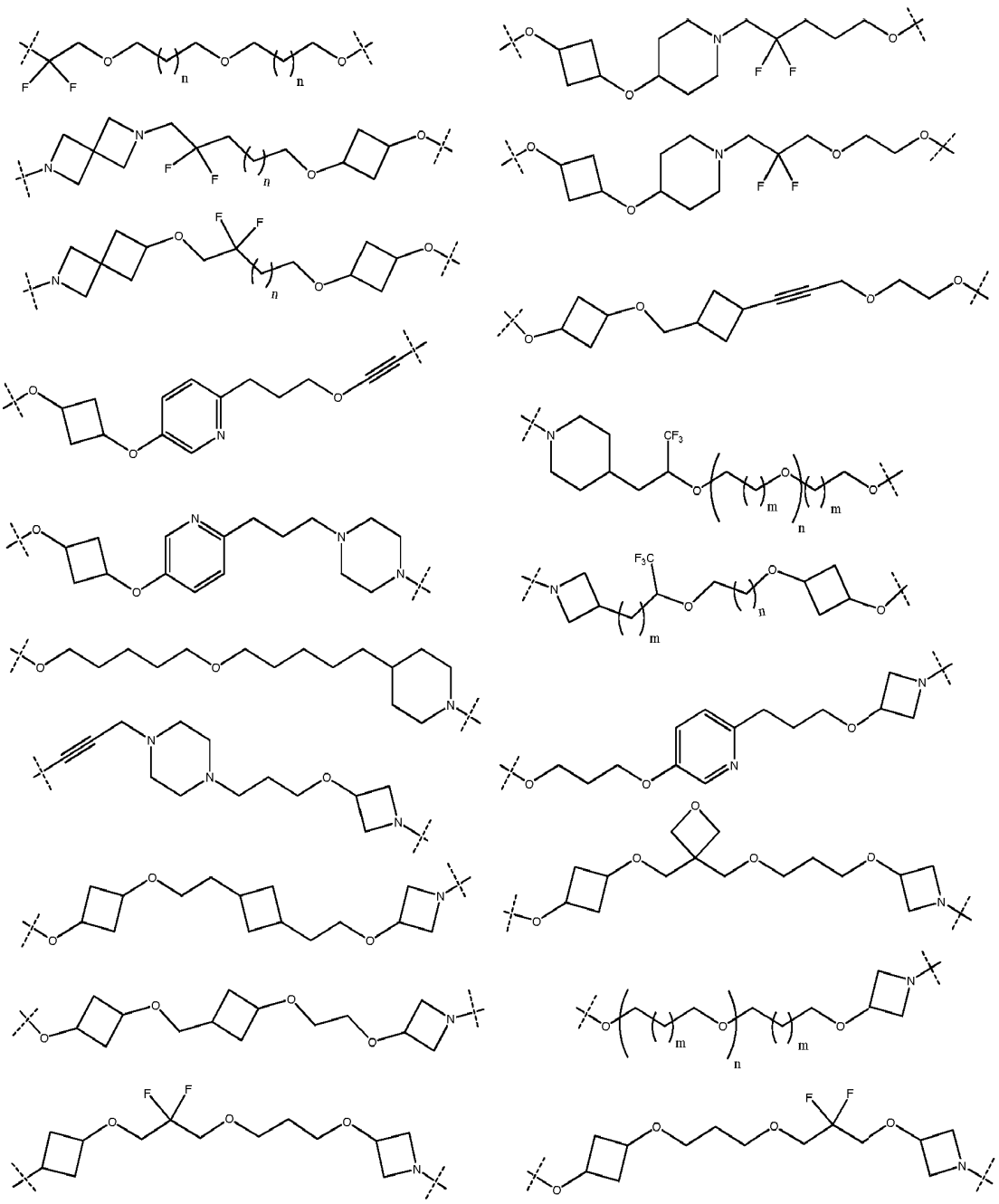


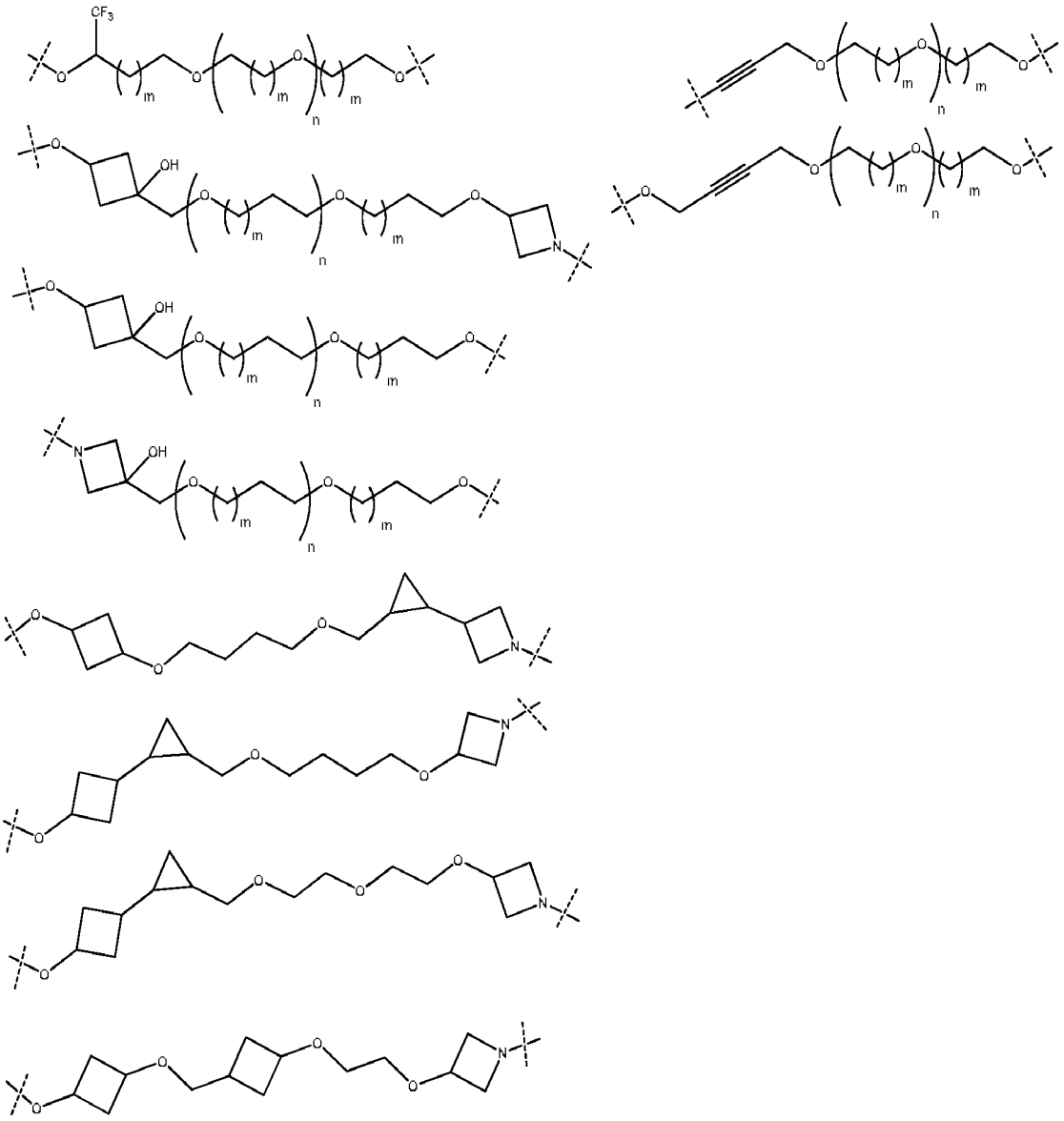


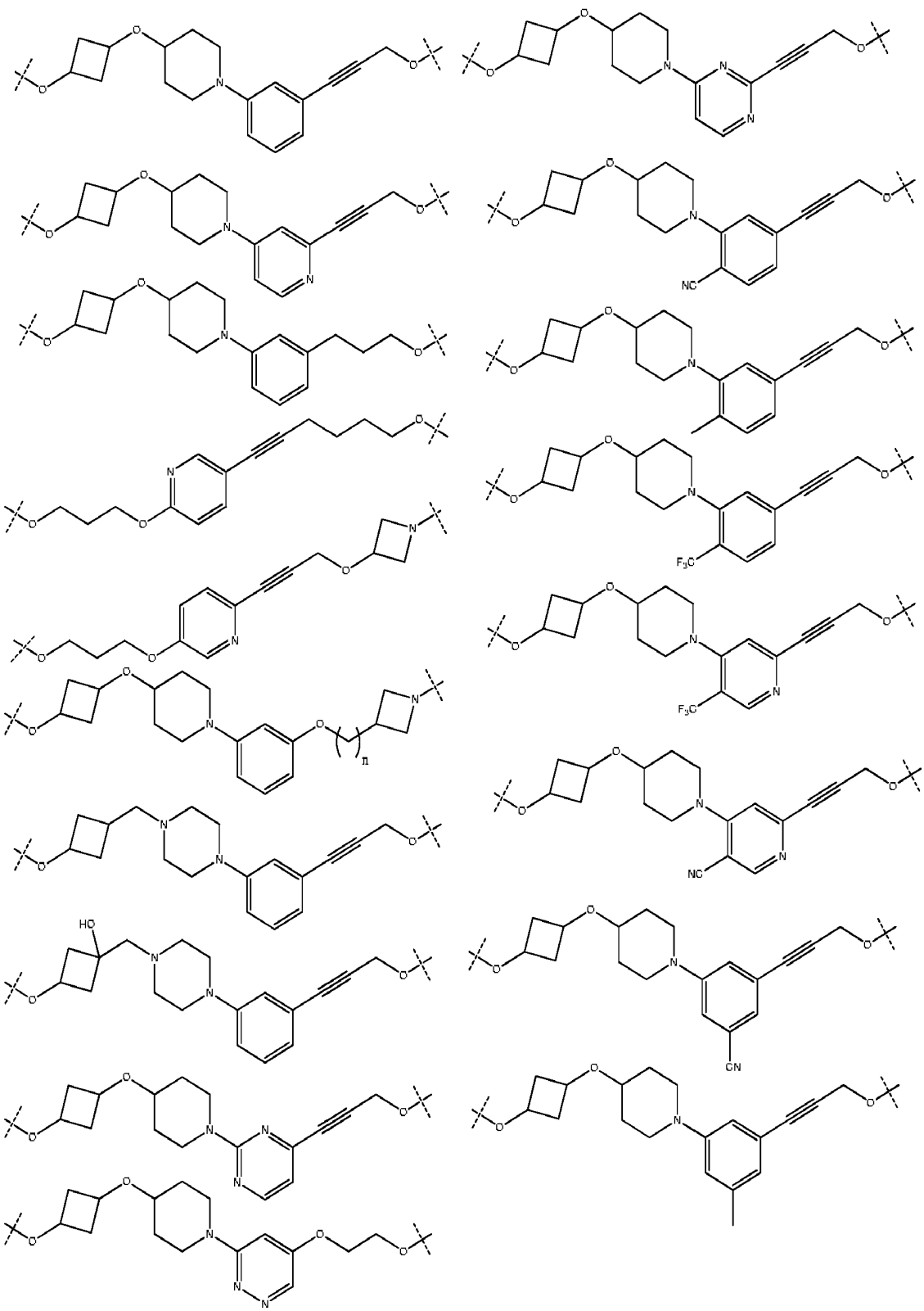


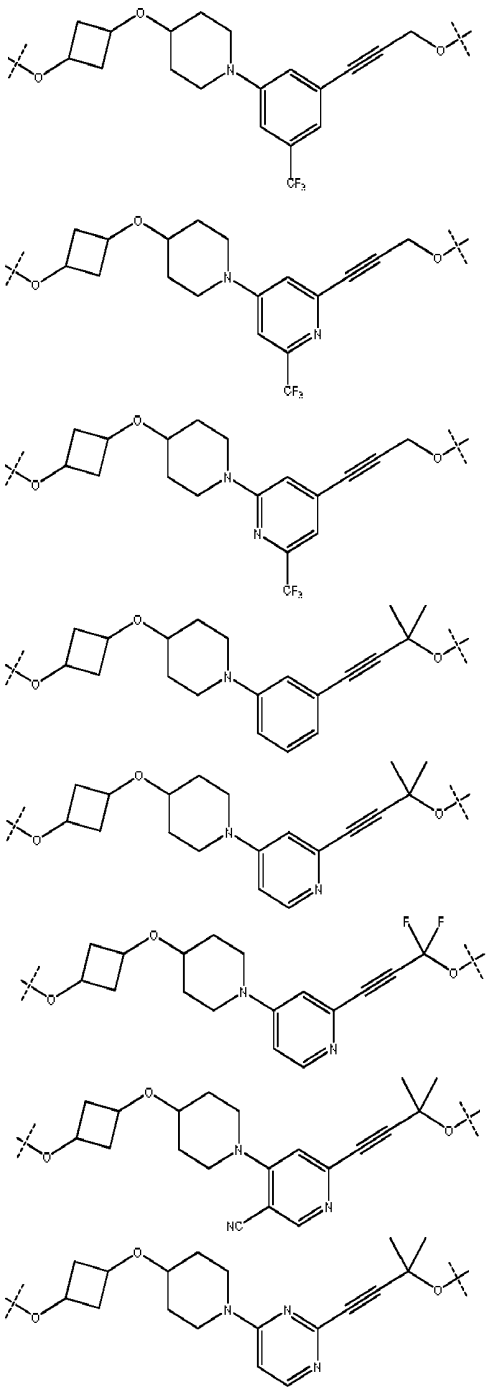


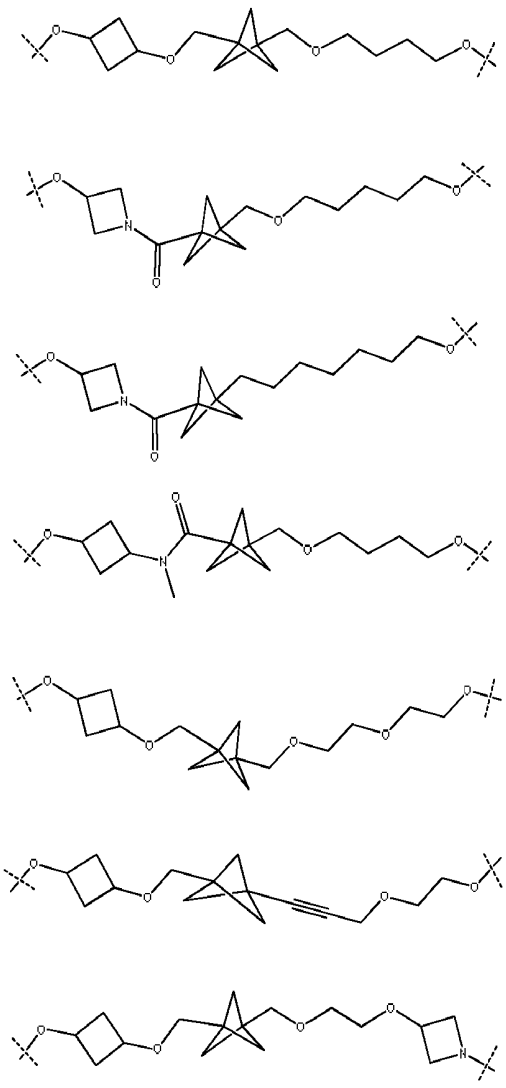


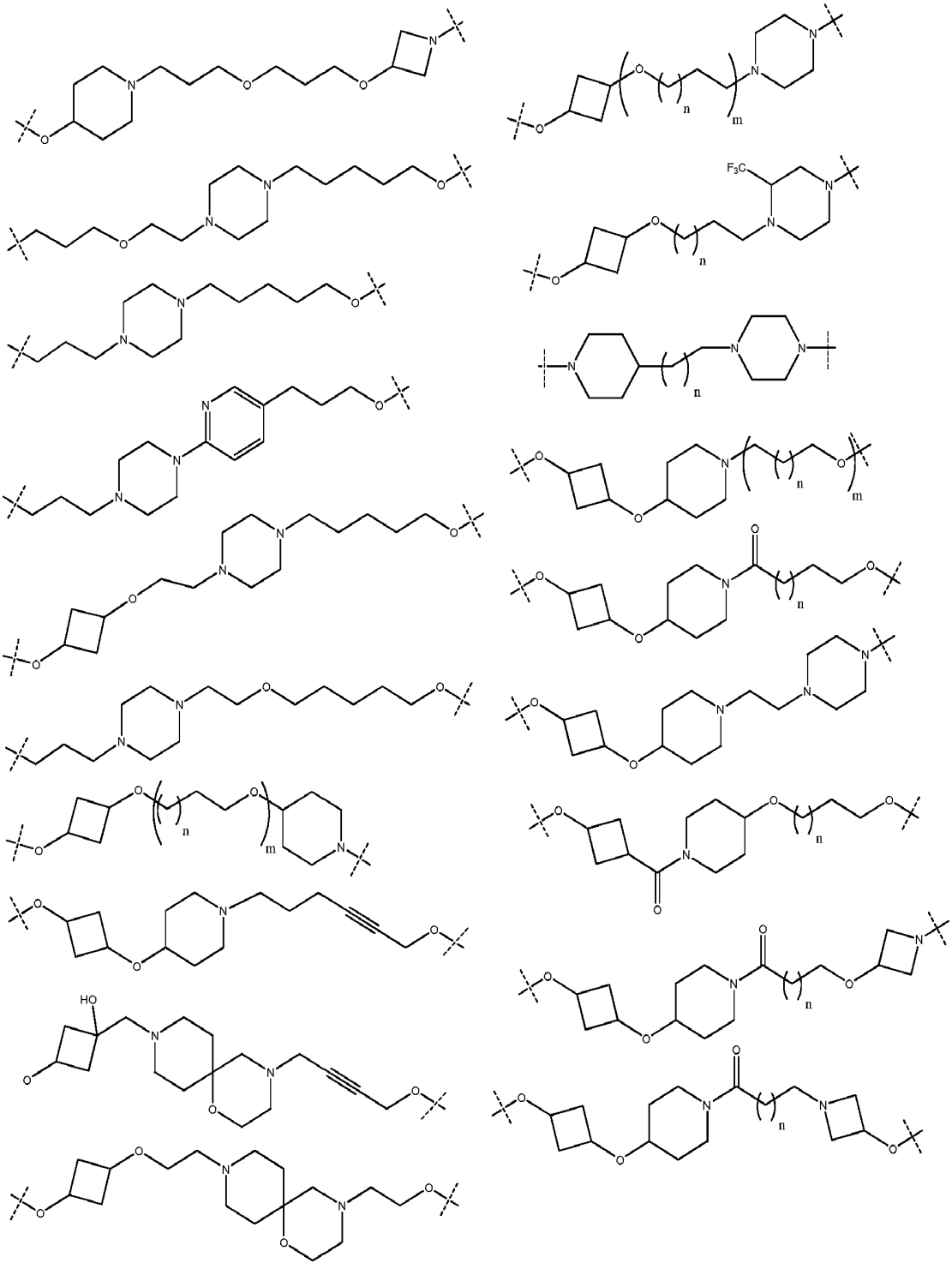


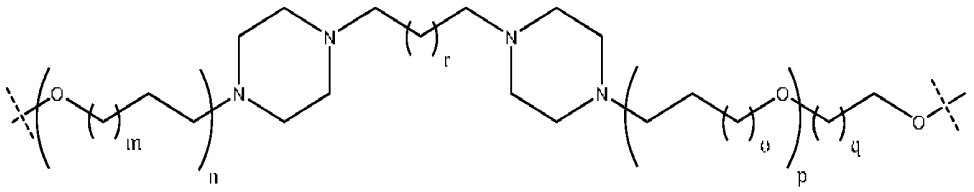


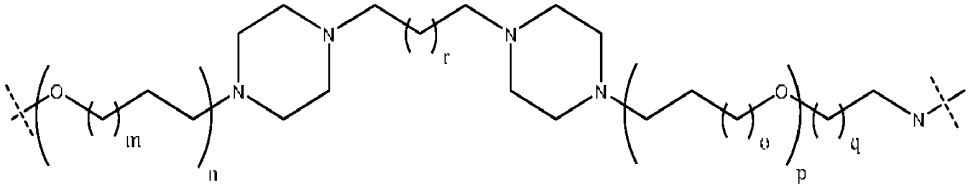


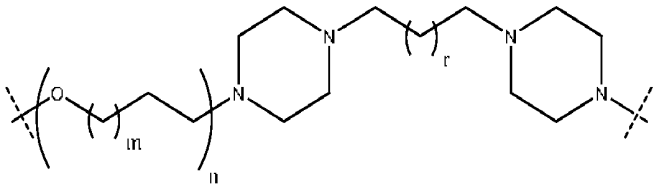


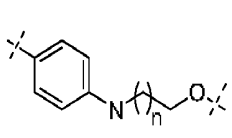


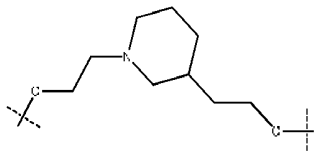


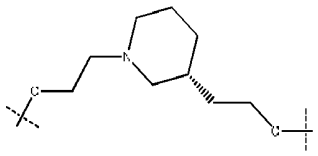




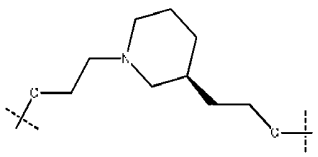


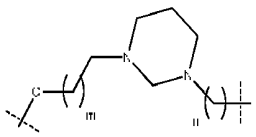


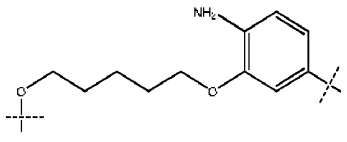


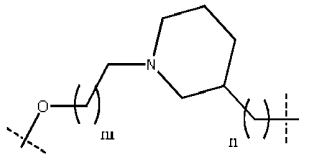


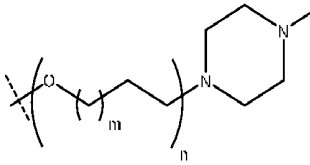
;

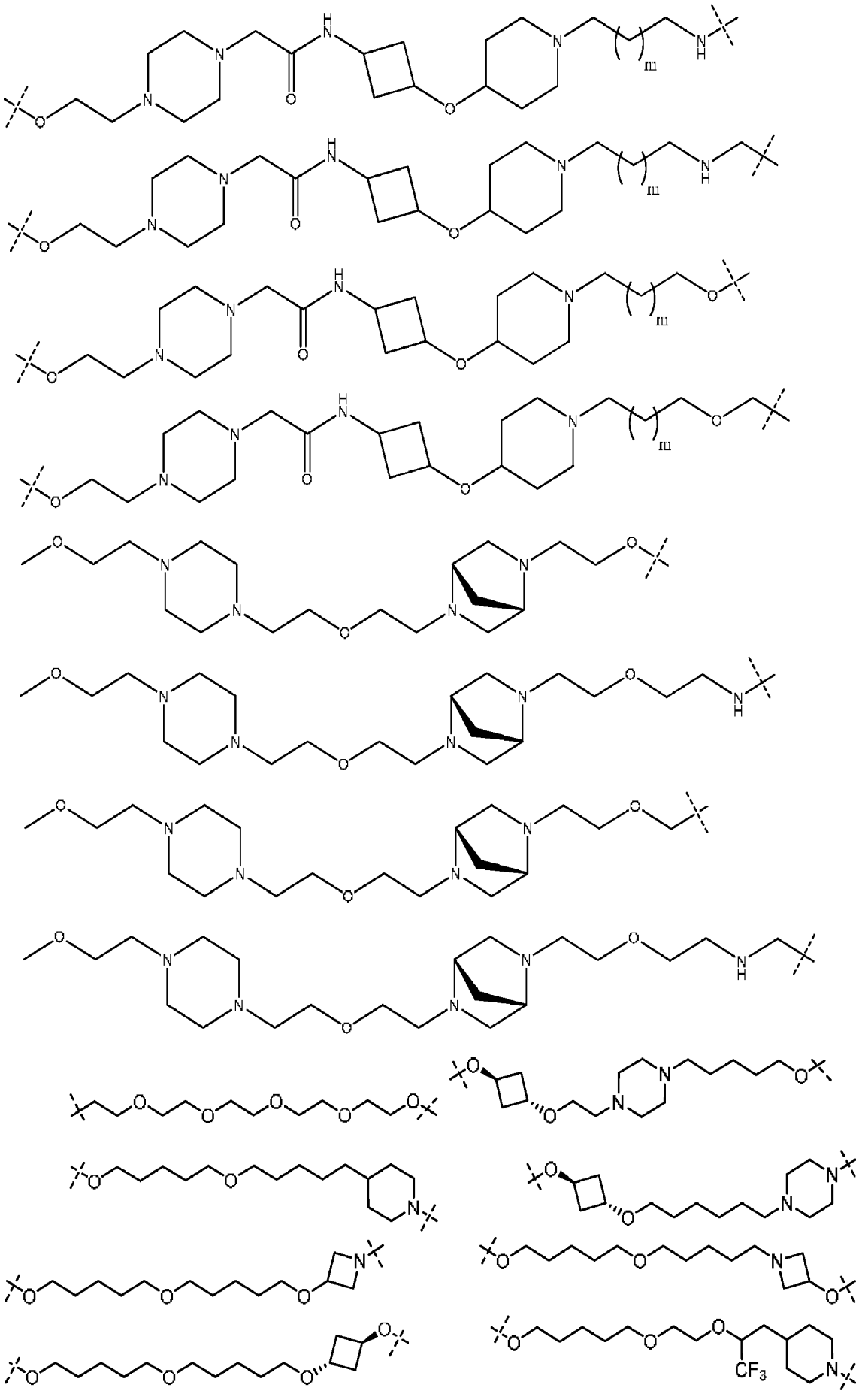


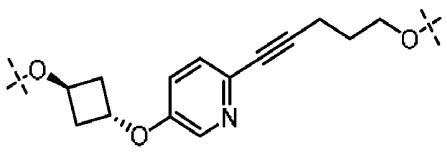






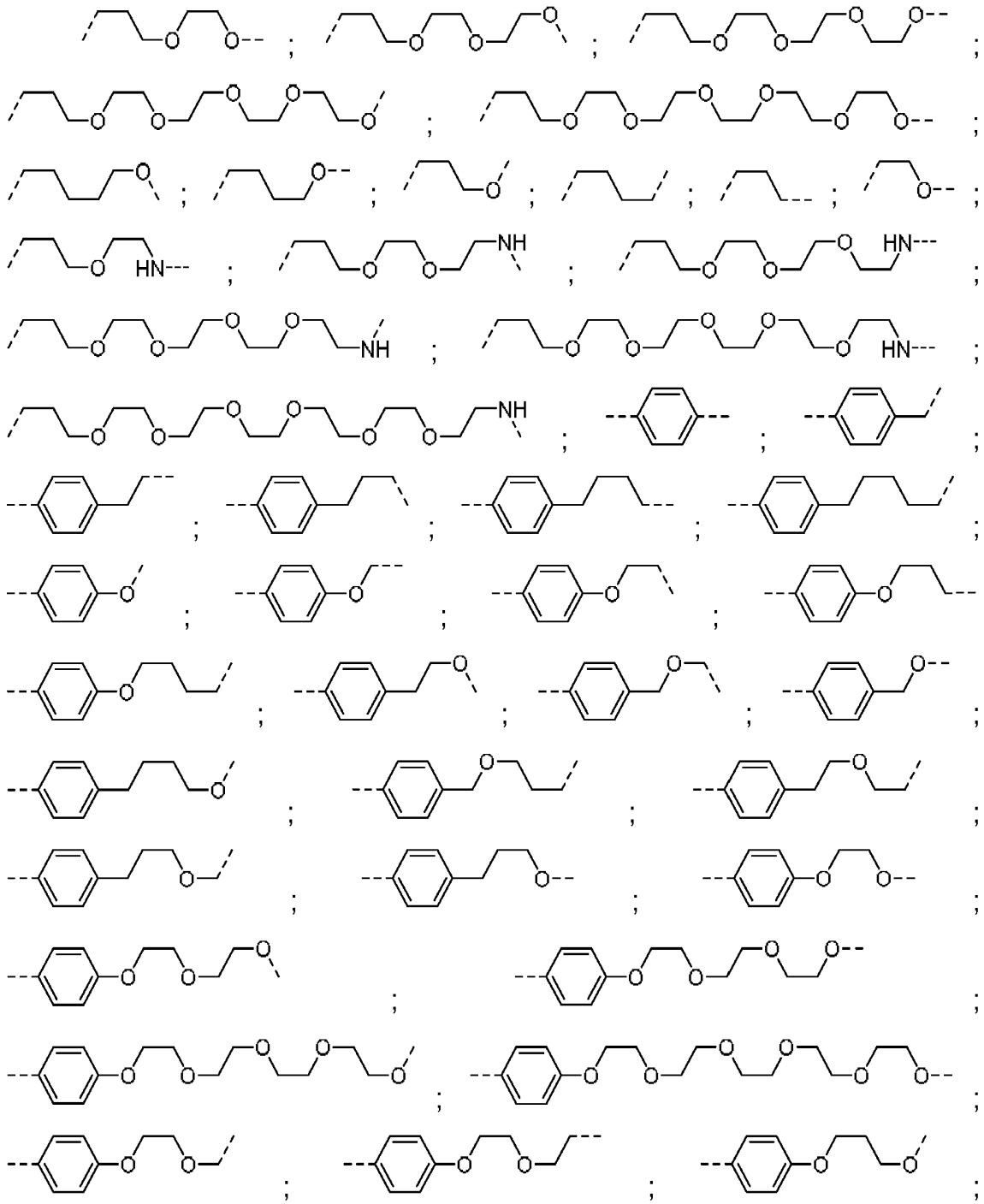


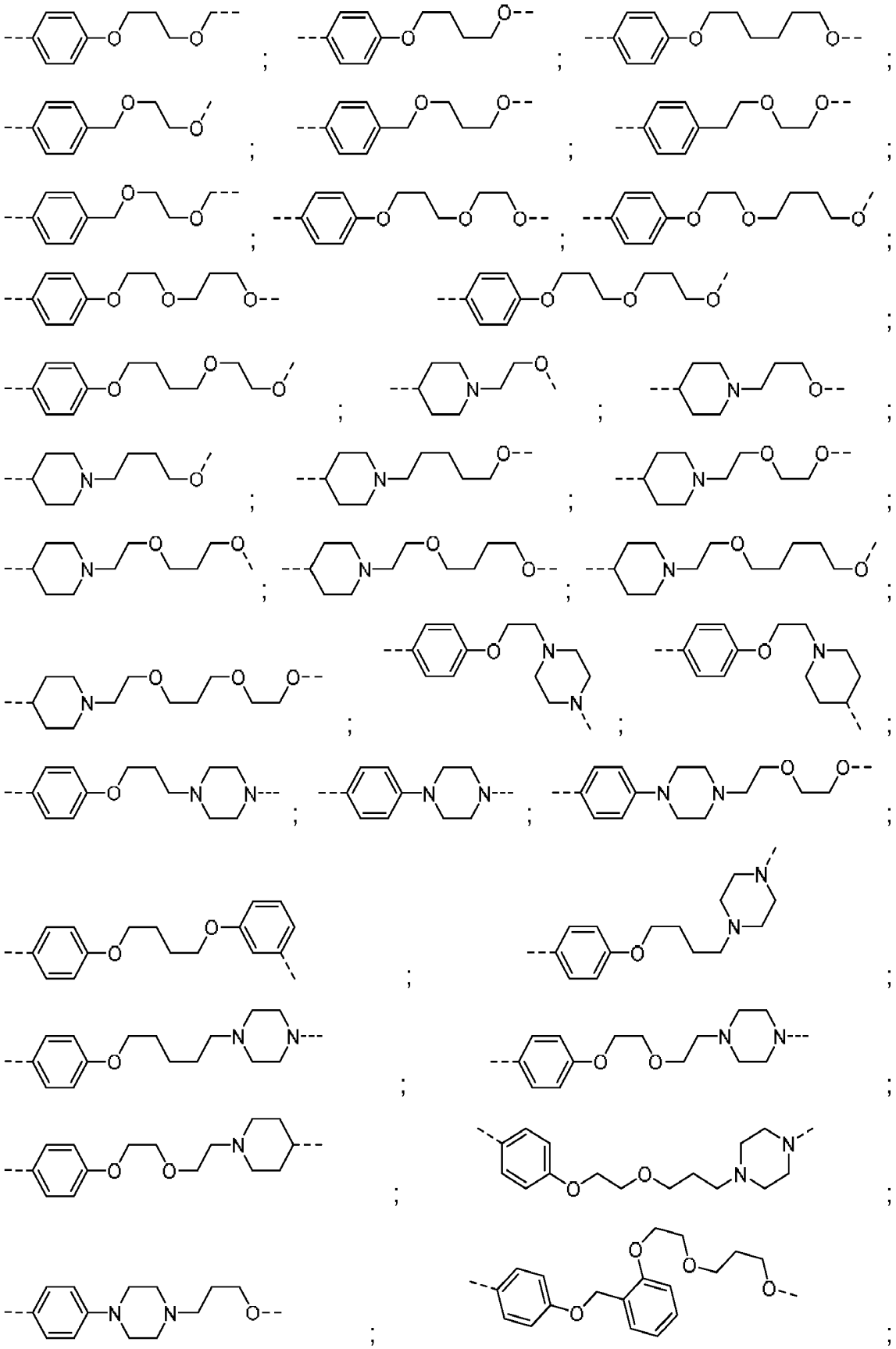


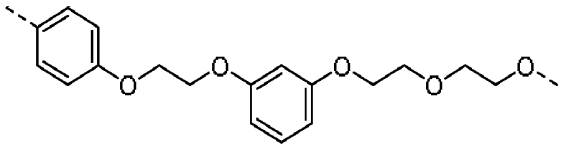
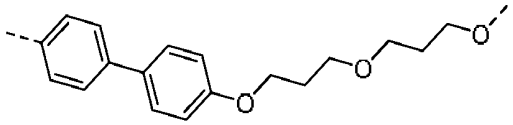
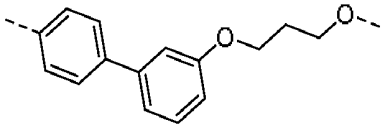
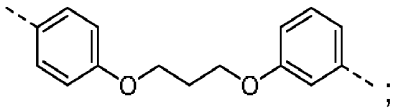
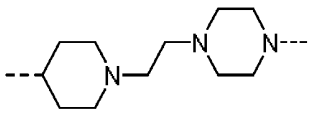
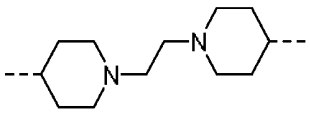
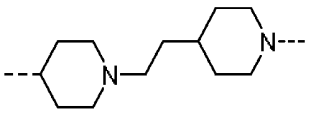
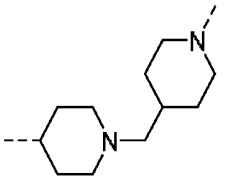
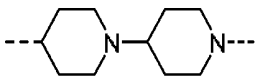
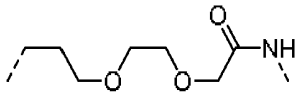
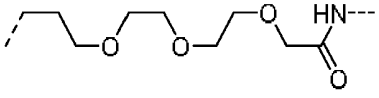
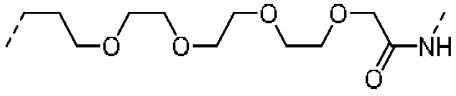
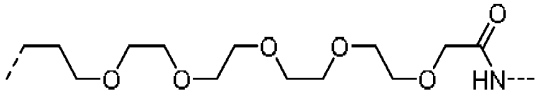
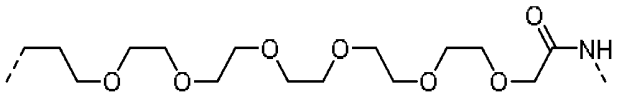
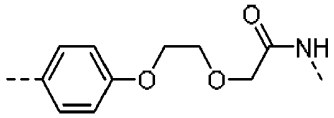
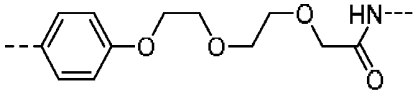
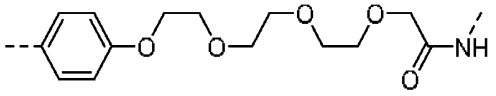
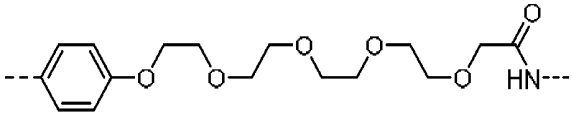
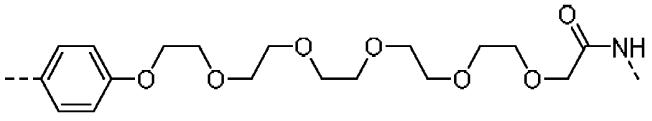
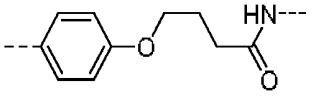
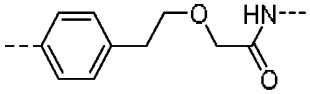
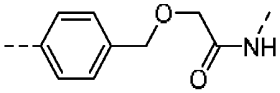
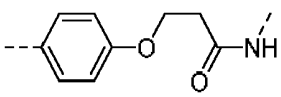
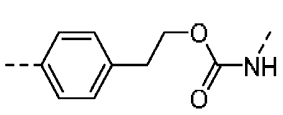
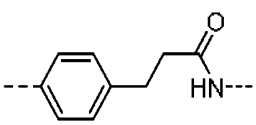
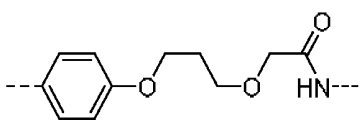
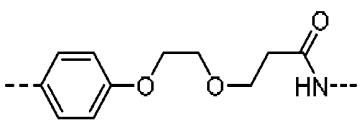
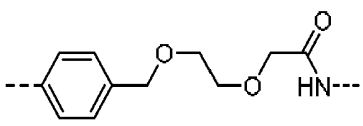


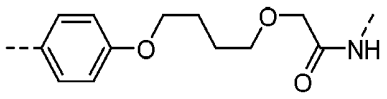
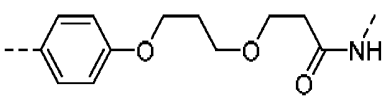
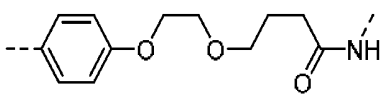
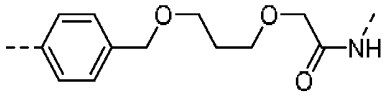
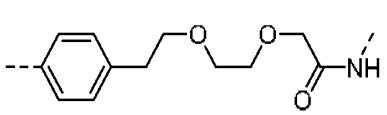
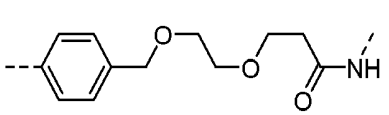
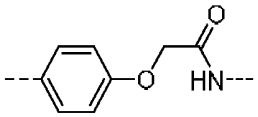
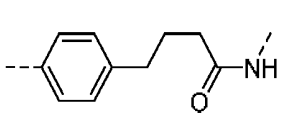
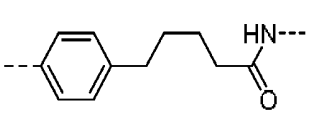
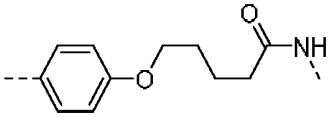
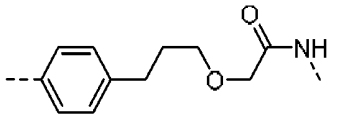
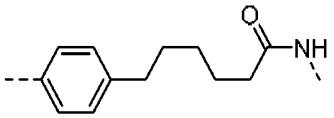
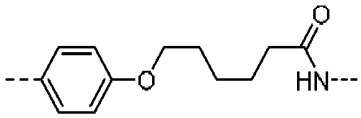
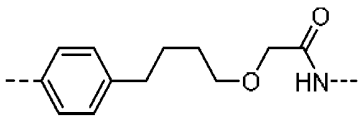
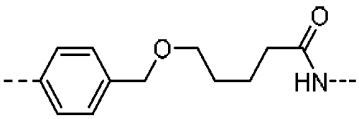
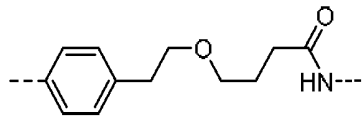
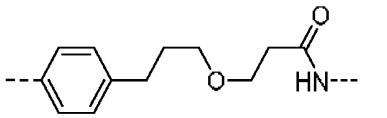
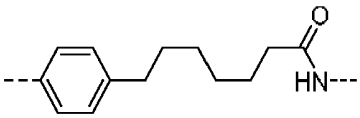
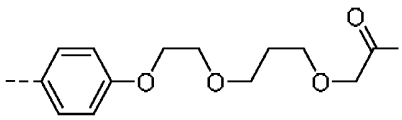
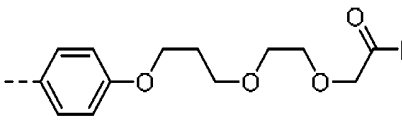
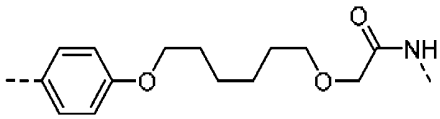
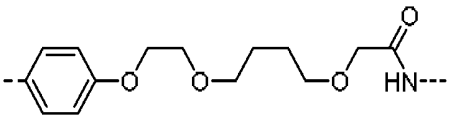
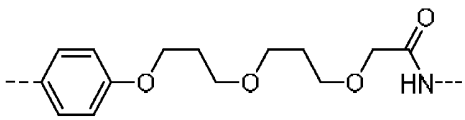
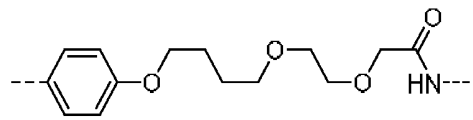
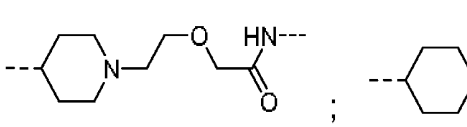
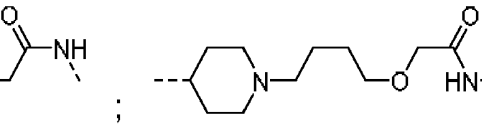
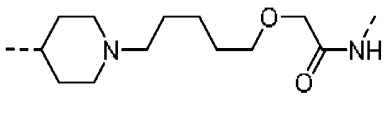
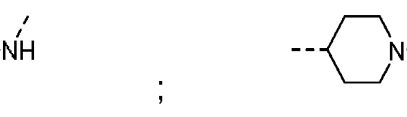
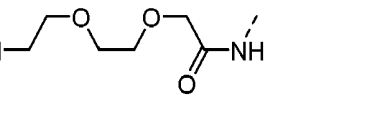
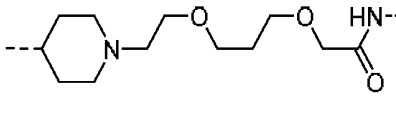
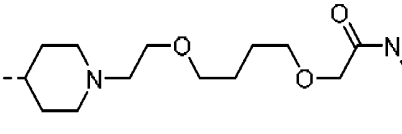
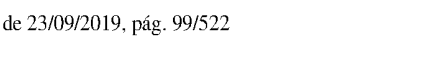
, em que cada m, n, o, p, q, e r é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20.

[0102] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, L é selecionado do grupo que consiste em:

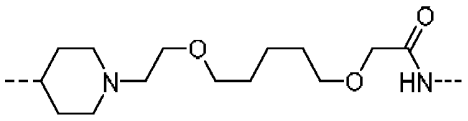
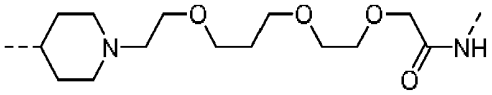
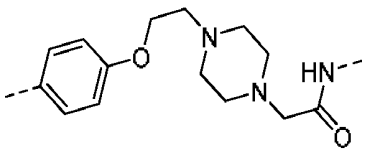
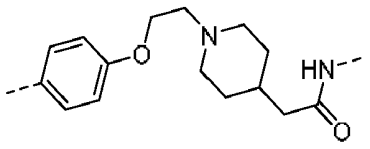
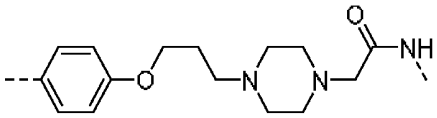
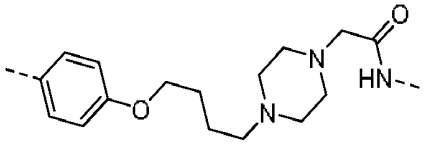
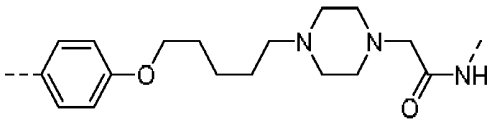
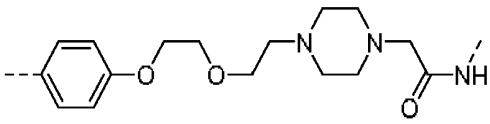
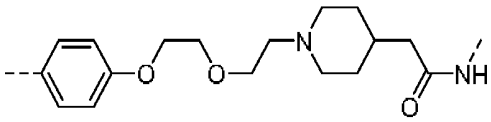
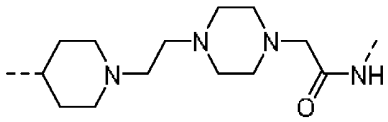
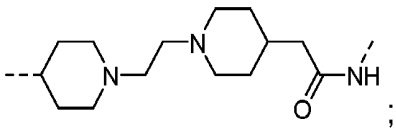
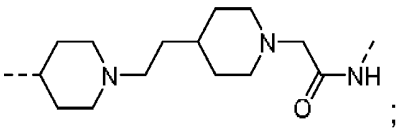
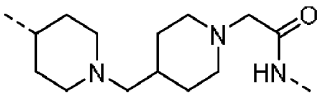
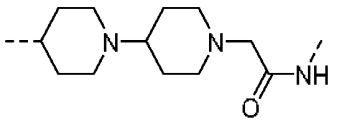
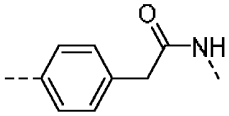
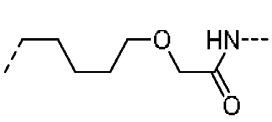
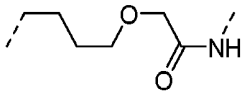
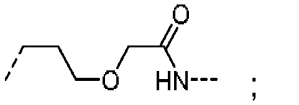
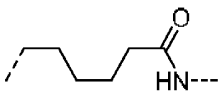
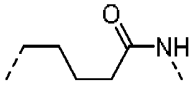
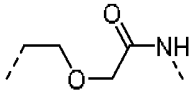
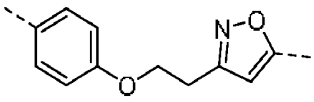
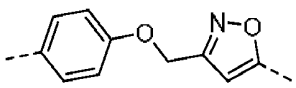
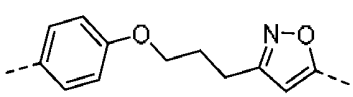
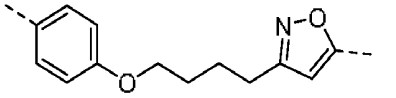
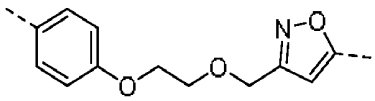
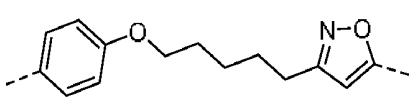
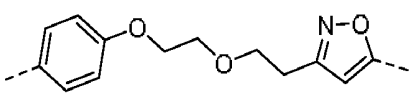
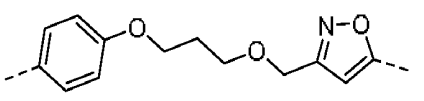
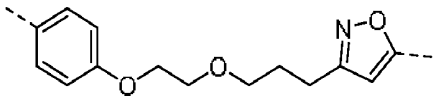
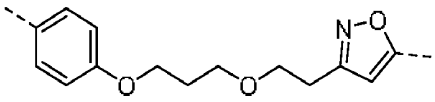


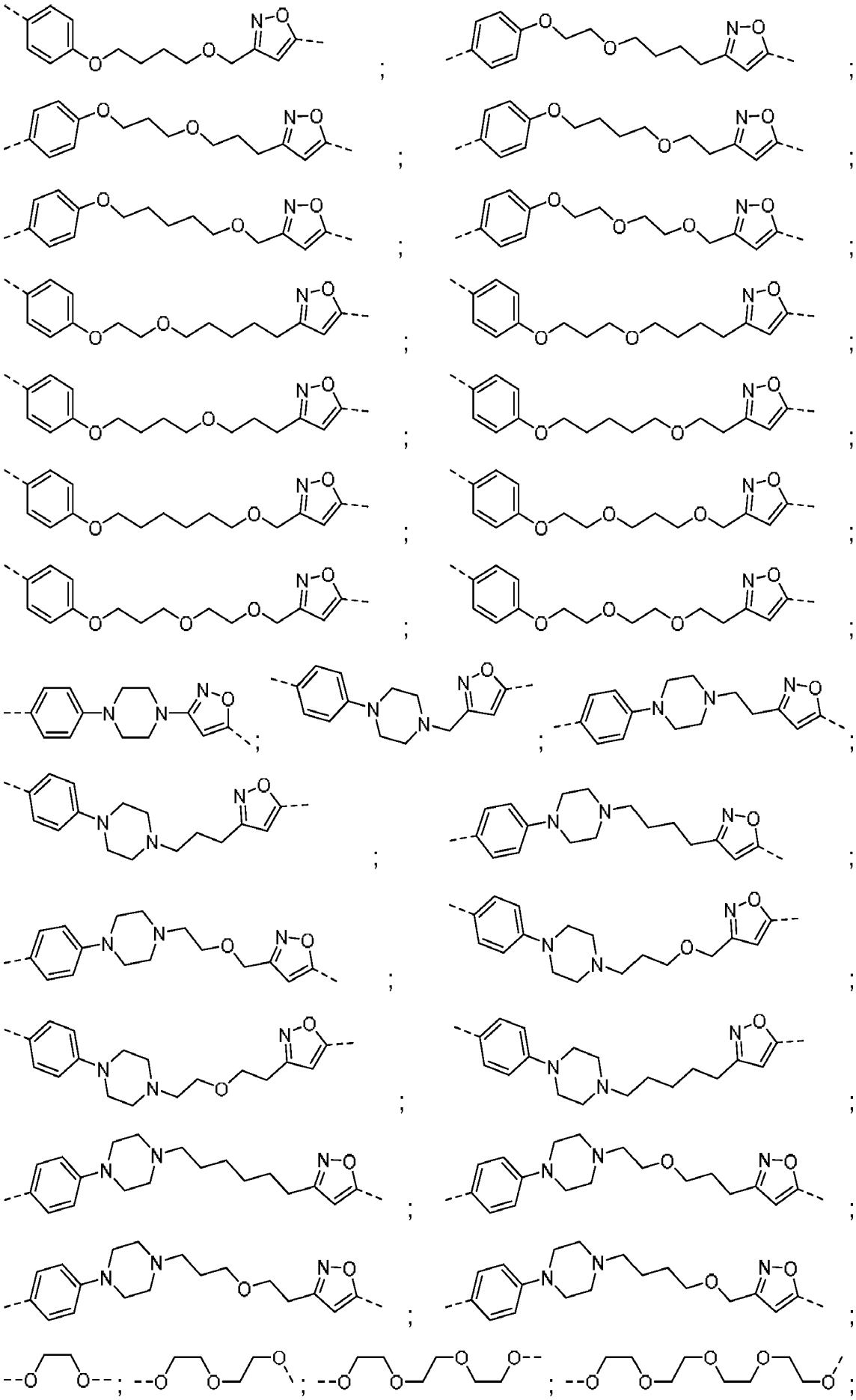


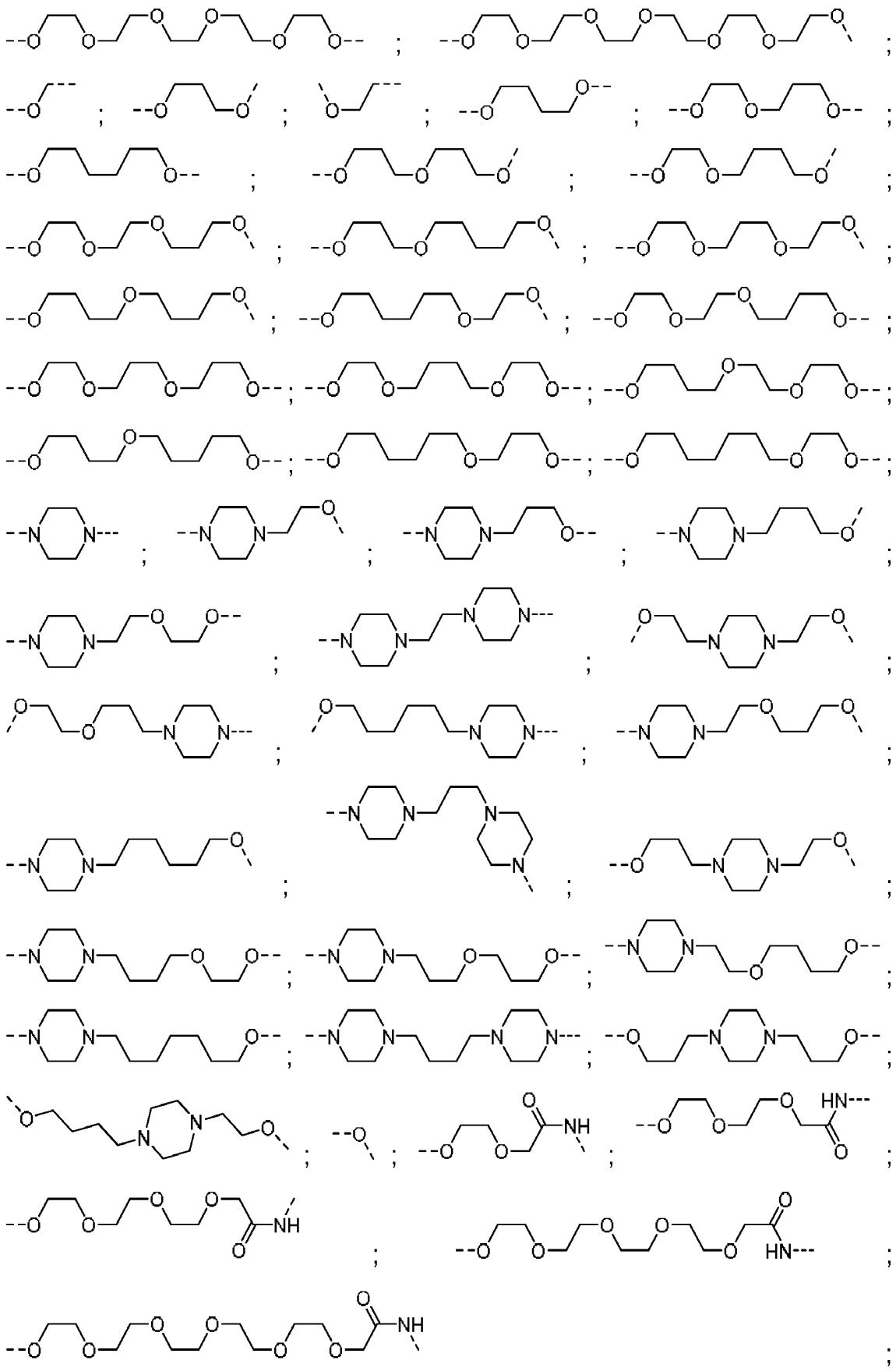

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

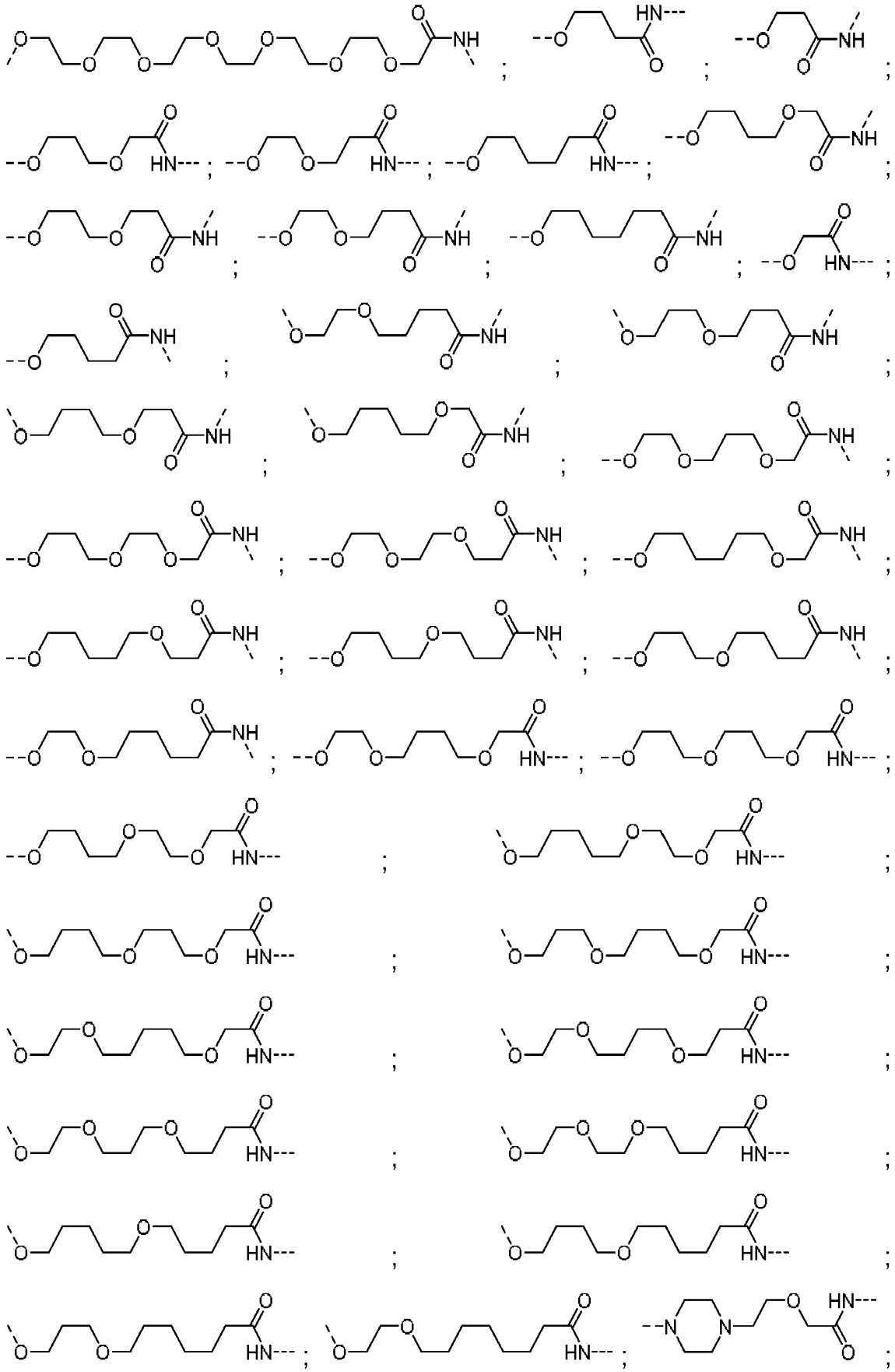

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

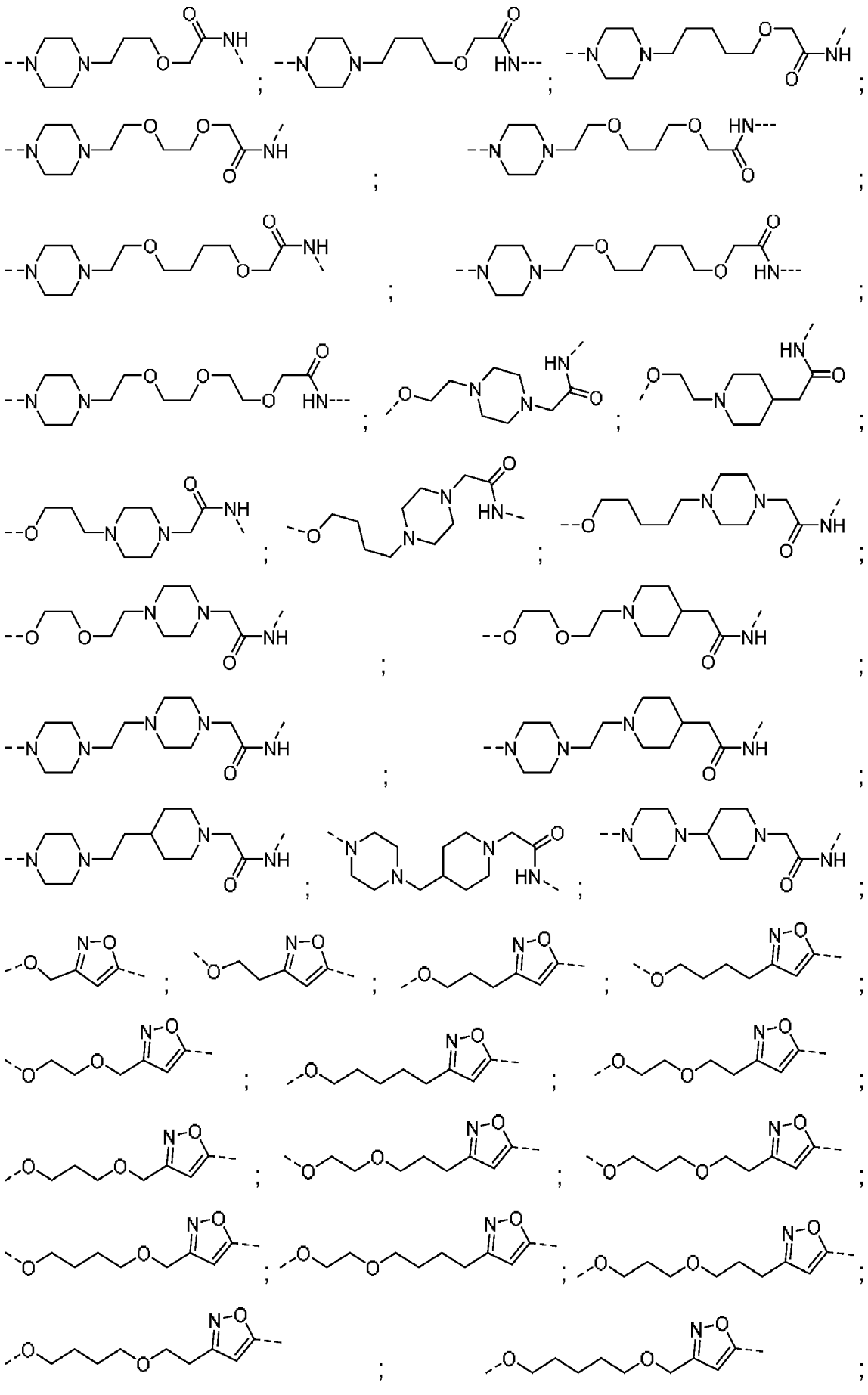
;

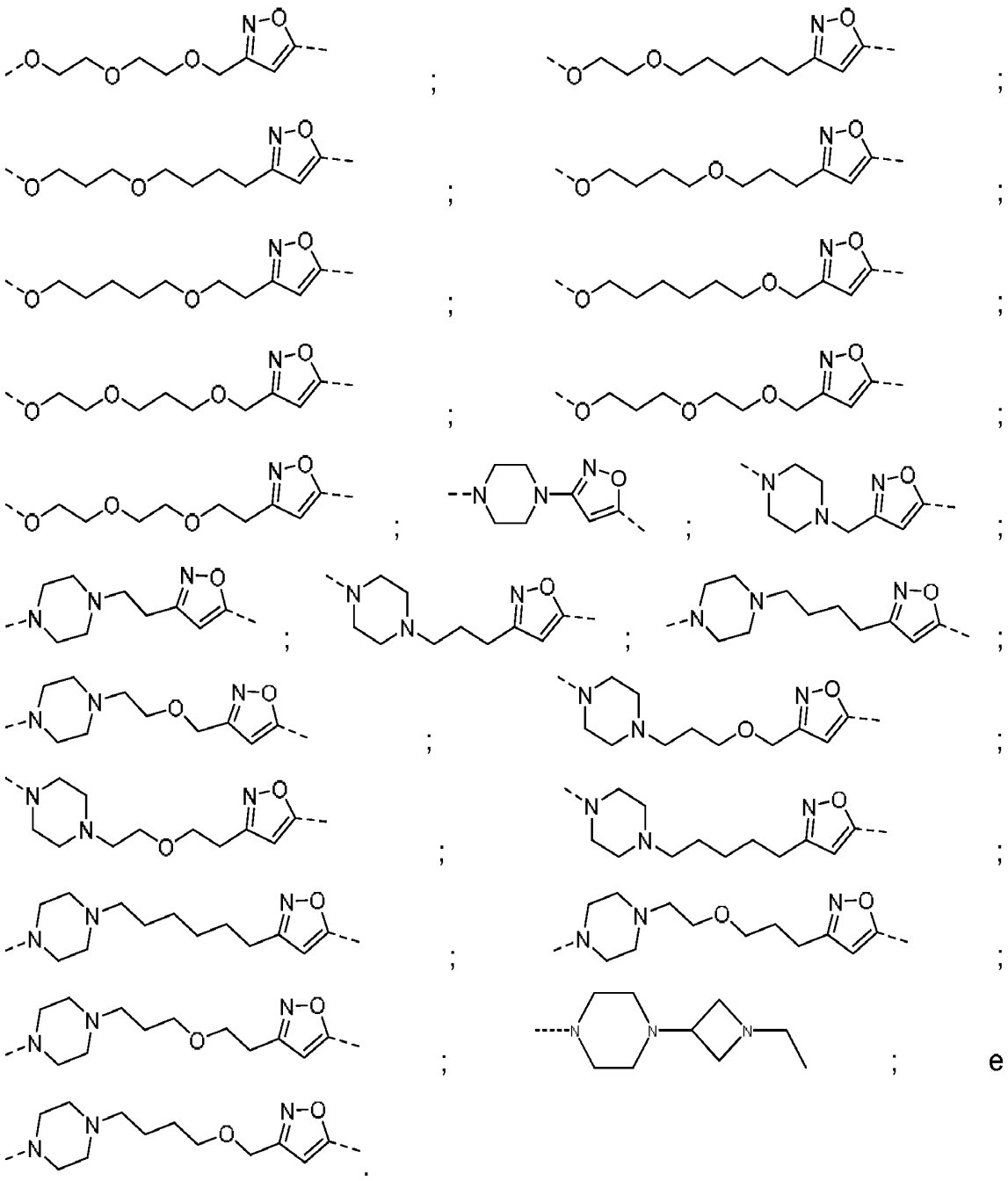

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



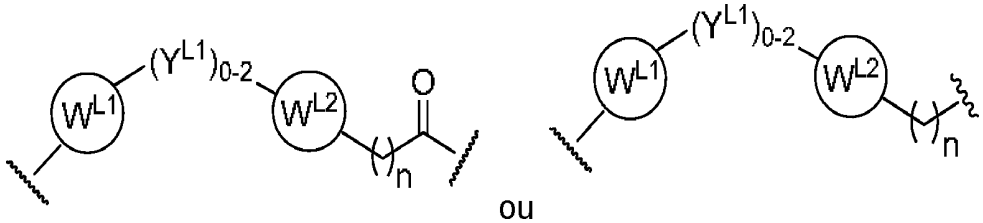








[0103] Nas modalidades adicionais, o ligante peptídico (L) compreende uma estrutura selecionada dentre, mas não limitada à estrutura mostrada abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou ULM:



ou

,

em que:

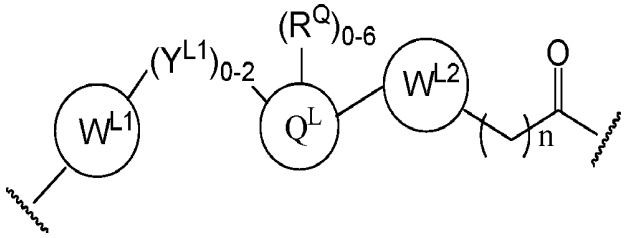
W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, um anel com 4-8 membros com 0-4 heteroátomos opcionalmente substituídos por R^Q, cada R^Q é independentemente um H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomos ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e opcionalmente um ou mais átomos de C são substituídos por O; ou C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

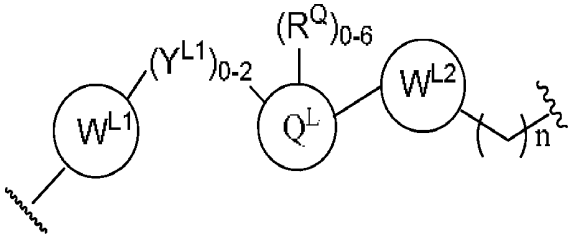
n é 0-10; e

uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou ULM.

[0104] Nas modalidades adicionais, o ligante peptídico (L) compreende uma estrutura selecionada dentre, mas não limitada à estrutura mostrada abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou ULM:



ou



,

em que:

W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, aril, heteroaril, cíclico, heterocíclico, C_{1-6} alquil, bicíclico, biaril, bi-heteroaril, ou bi-heterocíclico, com cada um opcionalmente substituído por R^Q, cada R^Q é, independentemente, um H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxila, nitro, C≡CH, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_1-C_6

alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, ou 2 grupos R^Q tomado em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e , opcionalmente, um ou mais átomos de C são substituídos por O; C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

Q^L é um anel alicíclico ou aromático com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente com ponte, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, com cada R^Q sendo, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^{YL1}, R^{YL2} são, cada um, independentemente, H, OH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou R^1, R^2, tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos;

n é 0-10; e

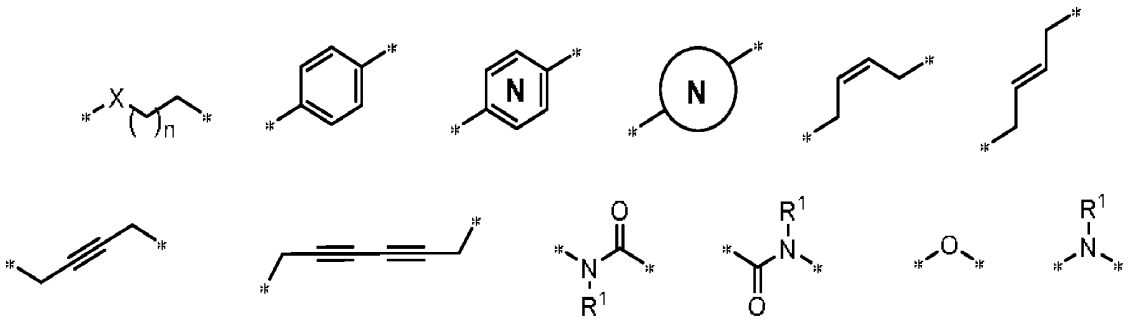
uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou ULM.

[0105] Em modalidades adicionais, o grupo do ligante peptídico é (poli)etilenoglicol opcionalmente substituído com entre 1 e cerca de 100 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 1 e cerca de 50 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 25 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 1 e 10 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 8 unidades de etilenoglicol e 1 e 6 unidades de etilenoglicol, entre 2 e 4 unidades de etilenoglicol, ou grupos alquil opcionalmente substituídos interdispersos com átomos de O, N, S, P ou Si opcionalmente substituídos. Em certas modalidades, o ligante peptídico é substituído por um grupo aril, fenil, benzil, alquil, alquileno ou heterociclo. Em certas modalidades, o ligante peptídico pode ser assimétrico ou simétrico.

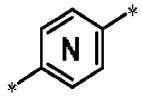
[0106] Em qualquer uma das modalidades dos compostos descritos neste documento, o grupo do ligante peptídico pode ser qualquer fração adequada conforme descrito neste documento. Em uma modalidade, o ligante peptídico é um grupo polietilenoglicol substituído ou não substituído que varia em tamanho de cerca de 1 a cerca de 12 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 10 unidades de etilenoglicol, cerca de 2 a cerca de 6 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 2 e 5 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 2 e 4 unidades de etilenoglicol.

[0107] Em outra modalidade, a presente divulgação é direcionada a um composto que compreende um grupo PTM, conforme descrito acima, que se liga a uma proteína ou polipeptídeo alvo, que é ubiquitinada por uma ubiquitina ligase e é quimicamente ligada ao grupo ULM (tal como CLM), ou através de uma fração do ligante peptídico L, ou PTM é, alternativamente, um grupo ULM' que também é uma fração de ligação da ubiquitina ligase, que pode ser igual ou diferente do grupo ULM (tal como CLM') conforme descrito acima e é ligado diretamente ao grupo ULM diretamente ou através de uma fração do ligante peptídico; e L é uma fração do ligante peptídico conforme descrito acima, que pode estar presente ou ausente e que liga quimicamente (covalentemente) ULM a PTM, ou um sal, enantiômero, estereoisômero, solvato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável destes.

[0108] Em certas modalidades, o grupo do ligante peptídico L é um grupo que compreende uma ou mais unidades estruturais covalentemente conectadas independentemente selecionadas do grupo que consiste em:



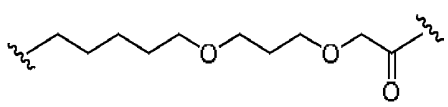
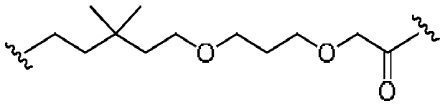
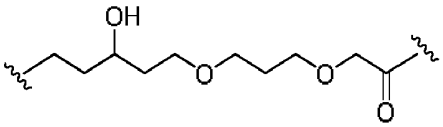
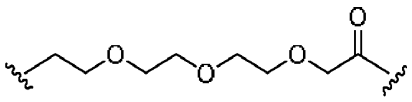
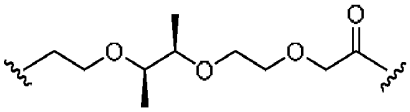
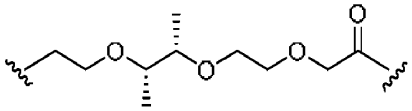
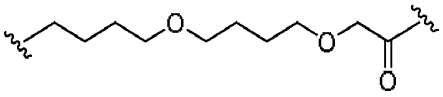
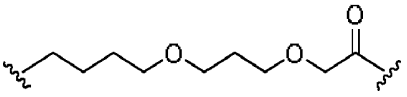
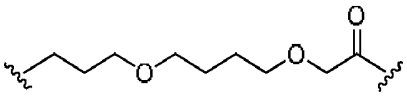
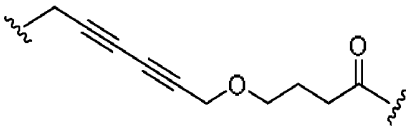
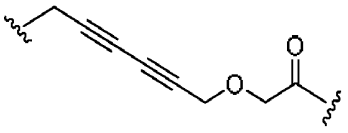
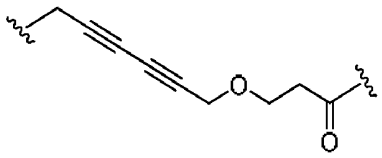
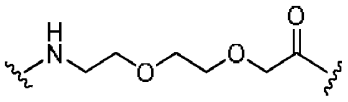
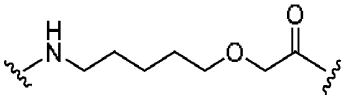
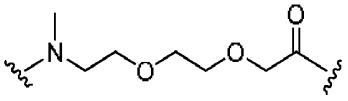
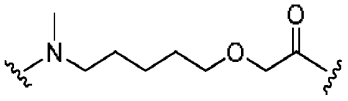
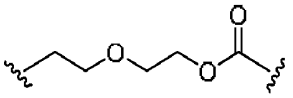
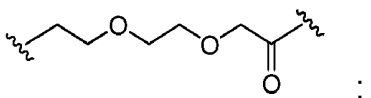
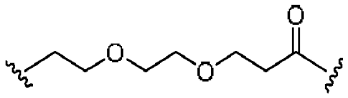
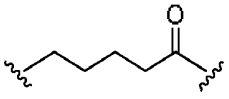
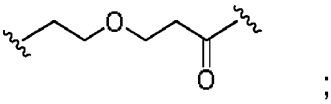
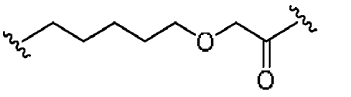
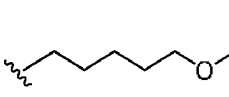
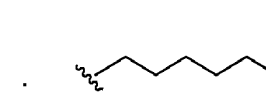
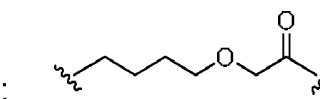
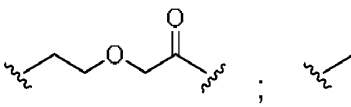
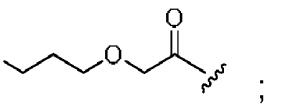
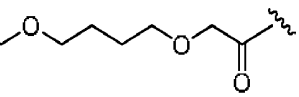
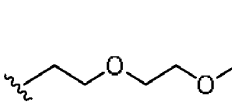
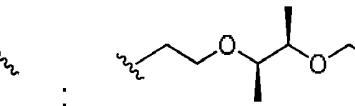
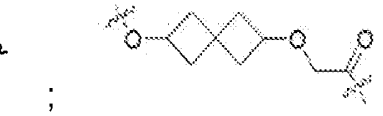
O X é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, S(O) e SO_2; n é um

número inteiro de 1 a 5; R^{L1} é hidrogênio ou alquil,  é um aril ou heteroaril mono ou bicíclico opcionalmente substituído por 1–3 substituintes selecionados dentre alquil, halogênio, haloalquil, hidróxi, alcóxi ou ciano;  é um cicloalquil ou heterocicloalquil mono ou bicíclico opcionalmente substituído por 1–3 substituintes selecionados dentre alquil, halogênio, haloalquil, hidróxi, alcóxi ou ciano; e o fragmento do anel fenil pode ser opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil, halogênio, haloalquil, hidróxi, alcóxi e ciano. Em uma modalidade, o grupo do ligante peptídico L compreende até 10 unidades estruturais covalentemente conectadas, conforme descrito acima.

[0109] Embora o grupo ULM e o grupo PTM possam estar ligados covalentemente ao grupo do ligante peptídico através de qualquer grupo que seja apropriado e estável à química do ligante peptídico, em aspectos preferenciais da presente divulgação, o ligante peptídico é independentemente ligado covalentemente ao grupo ULM e ao grupo PTM, preferencialmente através de uma amida, éster, tioéster, grupo ceto, carbamato (uretano), carbono ou éter, dos quais cada grupo pode ser inserido em qualquer lugar no grupo ULM e o grupo PTM, para fornecer a ligação máxima do grupo ULM na ubiquitina ligase e o grupo PTM na proteína alvo a ser degradada. (Observa-se que em certos aspectos onde o grupo PTM é um grupo ULM, a proteína alvo para degradação pode ser a própria ubiquitina ligase). Em certos aspectos preferenciais, o ligante peptídico pode estar ligado a um grupo alquil, alquileno, alceno ou alcino opcionalmente substituído, um grupo aril ou um grupo heterocíclico nos grupos ULM e/ou PTM.

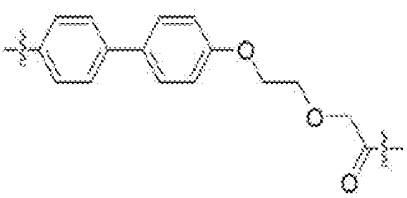
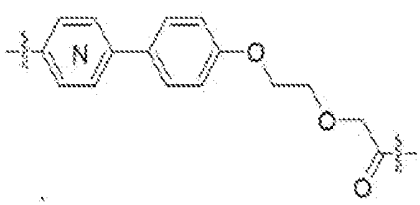
[0110] Em modalidades adicionais, q é um número inteiro de 1 a 100, 1 a 90, 1 a 80, 1 a 70, 1 a 60, 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20 ou 1 a 10.

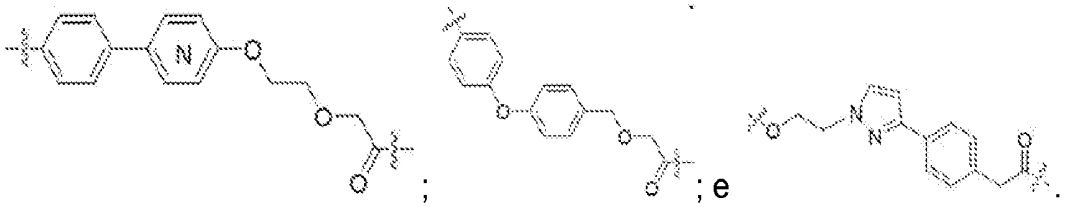
[0111] Em certas modalidades, o ligante (L) é selecionado dentre o grupo que consiste em:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



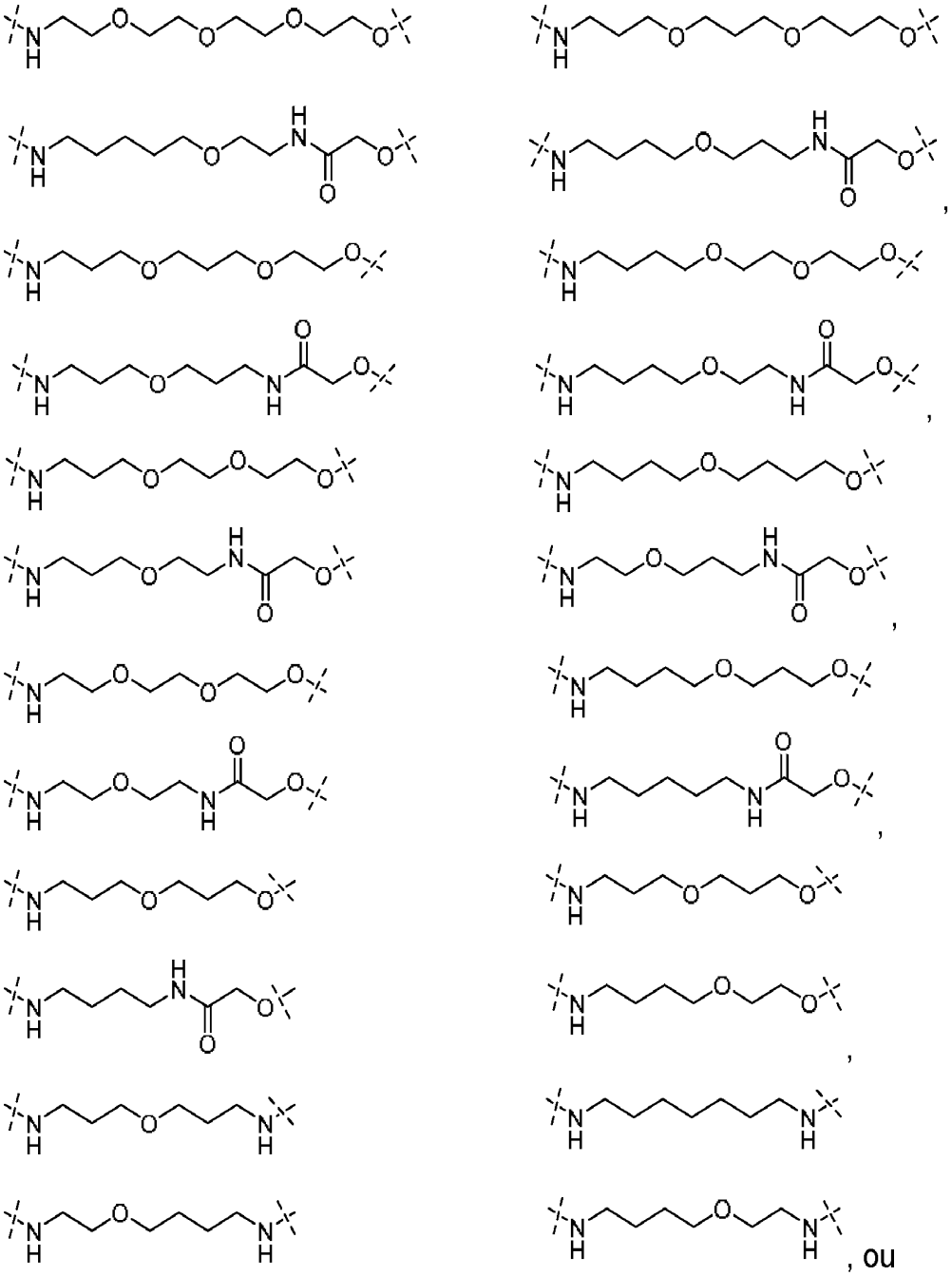
[0112] Em modalidades adicionais, o grupo do ligante peptídico é (poli)etilenoglicol opcionalmente substituído com entre 1 e cerca de 100 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 1 e cerca de 50 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 25 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 1 e 10 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 8 unidades de etilenoglicol e 1 e 6 unidades de etilenoglicol, entre 2 e 4 unidades de etilenoglicol, ou grupos alquil opcionalmente substituídos interdispersos com átomos de O, N, S, P ou Si opcionalmente substituídos. Em certas modalidades, o ligante peptídico é substituído por um grupo aril, fenil, benzil, alquil, alquileno ou heterociclo. Em certas modalidades, o ligante peptídico pode ser assimétrico ou simétrico.

[0113] Em qualquer uma das modalidades dos compostos descritos neste documento, o grupo do ligante peptídico pode ser qualquer fração adequada conforme descrito neste documento. Em uma modalidade, o ligante peptídico é um grupo polietilenoglicol substituído ou não substituído que varia em tamanho de cerca de 1 a cerca de 12 unidades de etilenoglicol, entre 1 e cerca de 10 unidades de etilenoglicol, cerca de 2 a cerca de 6 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 2 e 5 unidades de etilenoglicol, entre cerca de 2 e 4 unidades de etilenoglicol.

[0114] Embora o grupo CLM (ou ULM) e o grupo PTM possam estar ligados covalentemente ao grupo do ligante peptídico através de qualquer grupo que seja apropriado e estável à química do ligante peptídico, em aspectos preferenciais da presente divulgação, o ligante peptídico é independentemente ligado covalentemente ao grupo CLM e ao grupo PTM, preferencialmente através de uma amida, éster, tioéster, grupo ceto, carbamato (uretano), carbono ou éter, dos quais cada grupo pode ser inserido em qualquer lugar no grupo CLM e o grupo PTM, para fornecer a ligação máxima do grupo CLM na ubiquitina ligase e o grupo PTM na proteína alvo a ser degradada. (Observa-se

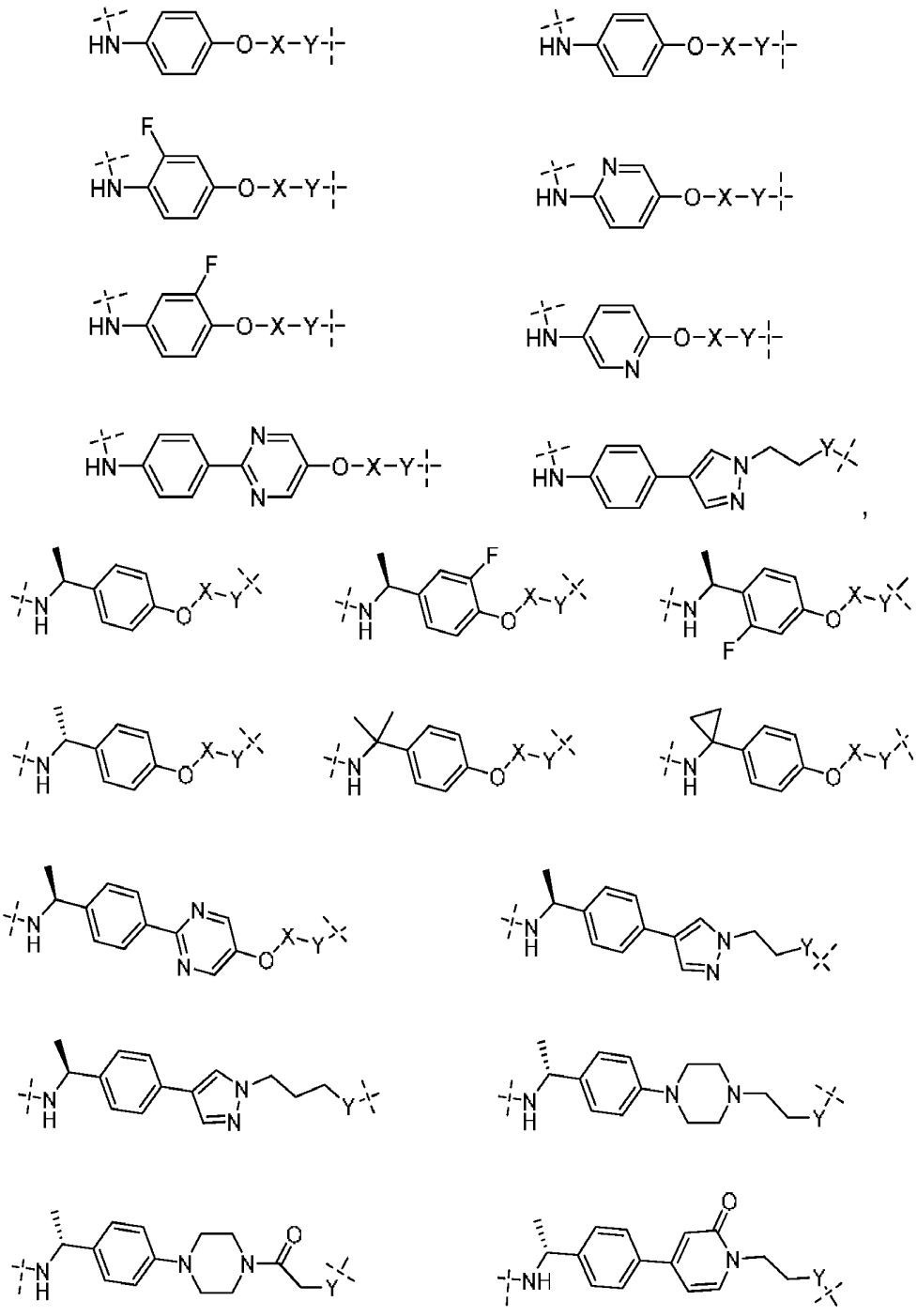
que em certos aspectos onde o grupo PTM é um grupo ULM, a proteína alvo para degradação pode ser a própria ubiquitina ligase). Em certos aspectos preferenciais, o ligante peptídico pode estar ligado a um grupo alquil, alquileno, alceno ou alcino opcionalmente substituído, um grupo aril ou um grupo heterocíclico nos grupos CLM e/ou PTM.

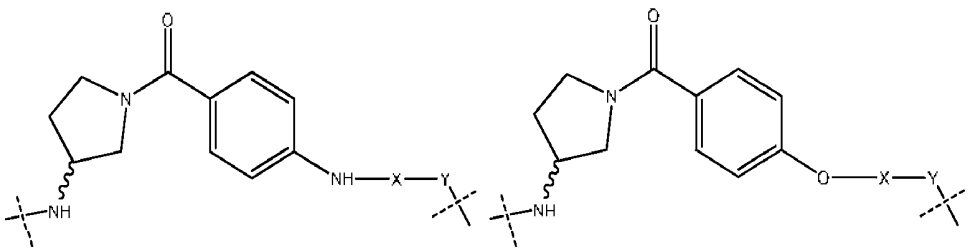
[0115] Em certas modalidades, "L" pode ser cadeias lineares com átomos lineares de 4 a 24, o átomo de carbono na cadeia linear pode ser substituído por oxigênio, nitrogênio, amida, carbono fluorado, etc., tal como o seguinte:





[0116] Em certas modalidades, "L" pode ser cadeias não lineares e pode ser frações cíclicas alifáticas ou aromáticas ou heteroaromáticas, alguns exemplos de "L" incluem, mas não se limitam ao seguinte:





em que:

"X", nas estruturas acima, pode ser uma cadeia linear com átomos variando de 2 a 14, e a cadeia mencionada pode conter heteroátomos, tais como oxigênio; e

"Y", nas estruturas acima, pode ser O, N, $S(O)_n$ (n=0, 1, 2).

[0117] **PTMs Exemplificativas**

[0118] Em aspectos preferenciais da presente divulgação, o grupo PTM é um grupo que se liga às proteínas alvo. Alvos do grupo PTM são numerosos em espécie e são selecionados dentre proteínas que são expressas em uma célula de modo que pelo menos uma porção das sequências é encontrada na célula e pode se ligar a um grupo PTM. O termo "proteína" inclui oligopeptídeos e sequências polipeptídicas de comprimento suficiente que podem se ligar a um grupo PTM de acordo com a presente divulgação. Qualquer proteína em um sistema eucariótico ou um sistema microbiano, incluindo um vírus, bactérias ou fungos, conforme descrito de outro modo neste documento, são alvos para ubiquitinação mediada pelos compostos de acordo com a presente divulgação. Preferencialmente, a proteína alvo é uma proteína eucariótica. Em certos aspectos, a fração de ligação à proteína é um haloalcano (preferencialmente um grupo C_1-C_{10} alquil que é substituído por pelo menos um grupo halo, preferencialmente um grupo halo na extremidade distal do grupo alquil, isto é, longe do ligante ou grupo CLM), que pode se ligar covalentemente a uma enzima dehalogenase em um paciente ou sujeito ou em um ensaio diagnóstico.

[0119] Os grupos PTM, de acordo com a presente divulgação, incluem, por exemplo, qualquer fração que se liga a uma proteína especificamente (se liga a uma proteína alvo) e inclui os seguintes exemplos não limitativos de frações de proteína alvo de molécula pequena: Inibidores de Hsp90, inibidores de quinase, inibidores de receptor andrógeno, inibidores de HDM2 e MDM2,

compostos que direcionam proteínas contendo Bromodomínio BET Humano, Inibidores de HDAC, inibidores da lisina metiltransferase humana, inibidores da angiogênese, compostos do receptor hormonal nuclear, compostos imunossupressores e compostos que direcionam o receptor de aril hidrocarboneto (AHR), entre vários outros. As composições descritas abaixo exemplificam alguns dos membros destes nove tiposs de frações de ligação à proteína alvo de molécula pequena. Tais frações de ligação a proteína alvo de moléculas pequenas também incluem sais, enantiômeros, solvatos e polimorfos farmaceuticamente aceitáveis dessas composições, bem como outras moléculas pequenas que podem se direcionar a uma proteína de interesse. Essas frações de ligação estão ligadas à fração de ligação da ubiquitina ligase, preferencialmente através de um ligante peptídico, a fim de apresentar uma proteína alvo (à qual a fração alvo da proteína é ligada) na proximidade da ubiquitina ligase para ubiquitinação e degradação.

[0120] Qualquer proteína, que pode se ligar a uma fração alvo de proteína ou a um grupo PTM e agir ou ser degradada por uma ubiquitina ligase é uma proteína alvo de acordo com a presente divulgação. Em geral, proteínas alvo podem incluir, por exemplo, proteínas estruturais, receptores, enzimas, proteínas de superfície celular, proteínas pertinentes à função integrada de uma célula, incluindo proteínas envolvidas em atividade catalítica, atividade de aromatase, atividade motora, atividade de helicase, processos metabólicos (anabolismo e catabolismo), atividade antioxidante, proteólise, biossíntese, proteínas com atividade de quinase, atividade da orxidoreductase, atividade da transferase, atividade da hidrolase, atividade da liase, atividade da isomerase, atividade da ligase, atividade reguladora da enzima, atividade do transdutor de sinal, atividade da molécula estrutural, atividade de ligação (proteína, lipídio, carboidrato) atividade do receptor, mobilidade celular, fusão da membrana, comunicação celular, resposta a estímulo, proteínas comportamentais, proteínas de adesão celular, proteínas envolvidas na morte celular, proteínas envolvidas no transporte (incluindo atividade do transportador proteico, transporte nuclear e atividade do transportador iônico, atividade do transportador do canal, atividade

do carreador, atividade da permease, atividade de secreção, atividade do transportador de elétron, patogênese, atividade reguladora da chaperona, atividade de ligação do ácido nucleico, atividade reguladora da transcrição, organização extracelular e atividade de biogênese, atividade reguladora da tradução. As proteínas de interesse podem incluir proteínas de eucariotos e procariotos, incluindo seres humanos como alvos para terapia com drogas, outros animais, incluindo animais domesticados, micróbios para a determinação de alvos para antibióticos e outros antimicrobianos e plantas, e até mesmo vírus, entre vários outros.

[0121] Em ainda outras modalidades, o grupo PTM é um grupo haloalquil, em que o referido grupo alquil frquentemente varia em tamanho de cerca de 1 ou 2 carbonos a cerca de 12 carbonos de comprimento, frequentemente cerca de 2 a 10 carbonos de comprimento, frequentemente cerca de 3 carbonos a cerca de 8 carbonos de comprimento, mais frequentemente cerca de 4 carbonos a cerca de 6 carbonos de comprimento. Os grupos haloalquil são grupos alquil geralmente lineares (embora grupos alquil de cadeia ramificada também possam ser usados) e são tampados com pelo menos um grupo halogênio, preferencialmente um único grupo halogênio, muitas vezes um grupo de cloreto único. Haloalquil PT, grupos para uso na presente divulgação, são preferencialmente representados pela estrutura química $-(CH_2)_v$-Halo onde v é qualquer número inteiro de 2 a cerca de 12, frequentemente cerca de 3 a cerca de 8, mais frequentemente cerca de 4 a cerca de 6. Halo pode ser qualquer halogênio, mas é preferencialmente Cl ou Br, mais frequentemente Cl.

[0122] Em outra modalidade, a presente divulgação fornece uma biblioteca de compostos. A biblioteca compreende mais de um composto, em que cada composição tem uma fórmula de A-B, em que A é uma fração de ligação à proteína da via de ubiqutina (preferencialmente, uma fração de ubiquitina ligase E3, conforme divulgado neste documento de outro modo) e B é um membro de ligação à proteína de uma biblioteca molecular, em que A é acoplado (preferencialmente, através de uma fração do ligante peptídico) a B, e em que a fração de ligação à proteína da via de ubiquitina reconhece uma

proteína da via de ubiquitina, em particular, uma ubiquitina ligase E3, tal como cereblon. Em uma modalidade em particular, a biblioteca contém uma fração de ligação da ubiquitina ligase E3 ligada aos elementos de ligação à proteína alvo randomizados (por exemplo, uma biblioteca de compostos químicos). Como tal, a proteína alvo não é determinada antecipadamente e o método pode ser usado para determinar a atividade de um elemento de ligação à proteína putativa e seu valor farmacológico como um alvo mediante degradação por ubiquitina ligase.

[0123] A presente divulgação pode ser usada para tratar vários estados e/ou condições da doença, incluindo qualquer estado e/ou condição da doença em que as proteínas estão desreguladas e onde um paciente se beneficiaria da degradação das proteínas.

[0124] Em um aspecto adicional, a descrição fornece composições terapêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto conforme descrito neste documento ou sua forma de sal, e um carreador, aditivo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e opcionalmente qualquer agente bioativo. As composições terapêuticas modulam a degradação proteica em um paciente ou sujeito, por exemplo, um animal, tal como um humano, e podem ser usadas para tratar ou melhorar estados ou condições de doenças que são moduladas através da proteína degradada. Em certas modalidades, as composições terapêuticas, conforme descritas neste documento, podem ser usadas para efetuar a degradação de proteínas de interesse para o tratamento ou melhora de uma doença, por exemplo, câncer (tal como câncer de próstata) e Doença de Kennedy. Em certas modalidades adicionais, a doença é câncer de próstata.

[0125] Em aspectos alternativos, a presente divulgação refere-se a um método para tratar um estado de doença ou melhorar os sintomas de uma doença ou condição em um sujeito em necessidade do mesmo pela degradação de uma proteína ou polipeptídeo através do qual um estado ou condição da doença é modulado compreendendo administrar ao referido paciente ou sujeito uma quantidade eficaz, por exemplo, um agente bioativo adicional, em que a composição é eficaz para tratar ou melhorar a doença ou o distúrbio ou,

opcionalmente, um agente bioativo adicional, em que a composição é eficaz para tratar ou melhorar a doença ou distúrbio ou sintoma do mesmo no sujeito. O método de acordo com a presente divulgação pode ser usado para tratar um grande número de estados ou condições de doença, incluindo câncer, em virtude da administração de quantidades eficazes de pelo menos um composto descrito neste documento. O estágio de doença ou condição pode ser uma doença causada por um agente microbial ou outro agente exógeno, tal como um vírus, bactéria, fungo, protozoário ou outro micróbio ou pode ser um estágio de doença, o qual é causado pela sobre-expressão de uma proteína, o que leva a um estágio de doença e/ou condição.

[0126] Em outro aspecto, a descrição fornece métodos para identificar os efeitos da degradação de proteínas de interesse em um sistema biológico usando compostos de acordo com a presente divulgação.

[0127] O termo "proteína alvo" é usado para descrever uma proteína ou polipeptídeo, que é um alvo para ligação a um composto de acordo com a presente divulgação e degradação por ubiquitina ligase nos termos deste documento. Tais frações de ligação a proteína alvo de moléculas pequenas também incluem sais, enantiômeros, solvatos e polimorfos farmaceuticamente aceitáveis dessas composições, bem como outras moléculas pequenas que podem se direcionar a uma proteína de interesse. Essas frações de ligação são ligadas a grupos CLM ou ULM através de grupos do ligante peptídico L.

[0128] As proteínas alvo, que podem ser ligadas à fração alvo da proteína e degradadas pela ligase à qual a fração de ligação da ubiquitina ligase é ligada, incluem qualquer proteína ou peptídeo, incluindo fragmentos destes, análogos destes e/ou homólogos destes. Proteínas alvo incluem proteínas e peptídeos com qualquer função biológica ou atividade incluindo estrutural, reguladora, hormonal, enzimática, genética, imunológica, contratátil, de armazenamento, de transporte e transdução de sinal. Em certas modalidades, as proteínas alvo podem incluir proteínas estruturais, receptores, enzimas, proteínas de superfície celular, proteínas pertinentes à função integrada de uma célula, incluindo proteínas envolvidas em atividade catalítica, atividade de aromatase, atividade

motora, atividade de helicase, processos metabólicos (anabolismo e catabolismo), atividade antioxidante, proteólise, biossíntese, proteínas com atividade de quinase, atividade da orxidoreductase, atividade da transferase, atividade da hidrolase, atividade da liase, atividade da isomerase, atividade da ligase, atividade reguladora da enzima, atividade do transdutor de sinal, atividade da molécula estrutural, atividade de ligação (proteína, lipídio, carboidrato) atividade do receptor, mobilidade celular, fusão da membrana, comunicação celular, resposta a estímulo, proteínas comportamentais, proteínas de adesão celular, proteínas envolvidas na morte celular, proteínas envolvidas no transporte (incluindo atividade do transportador proteico, transporte nuclear e atividade do transportador iônico, atividade do transportador do canal, atividade do carreador, atividade da permease, atividade de secreção, atividade do transportador de elétron, patogênese, atividade reguladora da chaperona, atividade de ligação do ácido nucleico, atividade reguladora da transcrição, organização extracelular e atividade de biogênese, atividade reguladora da tradução. As proteínas de interesse podem incluir proteínas de eucariontes e procariontes, incluindo micróbios, vírus, fungos e parasitas, incluindo seres humanos, micróbios, vírus, fungos e parasitas, entre outros, como alvos para terapia com drogas, outros animais, incluindo animais domesticados, microbianos para a determinação de alvos para antibióticos e outros antimicrobianos e plantas, e até mesmo vírus, entre vários outros.

[0129] Mais especificamente, vários alvos da droga para agentes terapêuticos humanos representa alvos de proteína aos quais a fração alvo de proteína pode se ligar e ser incorporada aos compostos de acordo com a presente divulgação. Esses incluem proteínas que podem ser usadas para restabelecer a função em várias doenças poligênicas, incluindo, por exemplo, B7.1 e B7, TINFRIm, TNFR2, NADPH oxidase, BcllBax e outros parceiros na via de apoptose, receptor de C5a, HMG-CoA reductase, tipo de PDE V fosfodiesterase, PDE IV fosfodiesterase tipo 4, PDE I, PDEII, PDEIII, inibidor de esqualeno ciclase, CXCR1, CXCR2, óxido nítrico (NO) sintase, ciclo-oxigenase 1, ciclo-oxigenase 2, receptores de 5HT, receptores de dopamina, Proteínas G, isto

é, Gq, receptores de histamina, 5-lipoxigenase, triptase serina protease, timidilato sintase, purina nucleosídeo fosforilase, GAPDH tripanossômica, glicogênio fosforilase, anidrase carbônica, receptores de quimiocina, JAW STAT, RXR e similares, HIV 1 protease, HIV 1 integrase, influenza, neuramimidase, transcriptase reversa da hepatite B, canal de sódio, resistência a múltiplas drogas (MDR), proteína glicoproteína-P (e MRP), tirosina quinase, CD23, CD124, tirosina quinase p56 lck, CD4, CD5, receptor de IL-2, receptor de IL-1, TNF-alfaR, ICAM1, canais de Cat+, VCAM, integrina VLA-4, seletinas, CD40/CD40L, newoquininas e receptores, inosina monofosfato desidrogenase, p38 MAP quinase, via de RaslRaflMEWERK, enzima conversora de interleucina-1, capase, HCV, NS3 protease, HCV NS3 RNA helicase, glicinamida ribonucleotídeo formil transferase, protease do rinovírus 3C, vírus herpes simplex (HSV-1), protease, protease do citomegalovírus (CMV), poli (ADP-ribose) polimease, quinases ciclina-dependentes, fator de crescimento endotelial vascular, rececptor da oxitocina, inibidor da proteína de transferência microssomal, inibidor do transporte do ácido biliar, inibidores da 5 alfa redutase, angiotensina 11, receptor da glicina, receptor da recaptação de noradrenalina, receptores de endotelina, neuropeptídeo Y e receptor, receptores de estrogênio, receptores andrógenos (AR), receptores de adenosina, adenosina quinase e AMP deaminase, receptores purinérgicos (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), farnesiltransferases, geranilgeranil transferase, receptor de TrkA a para NGF, beta-amiloide, tirosina quinase Flk-IIKDR, receptor de vitronectina, receptor de integrina, Her-21 neu, inibição da telomerase, fosfolipase A2 citosólica e tirosina quinase do receptor de EGF. Alvos de proteína adicionais incluem, por exemplo, ecdisona 20-monooxigenase, canal iônico do canal de cloreto fechado de GABA, acetilcolinesterase, proteína de canal de sódio sensível à voltagem, canal de liberação de cálcio e canais de cloreto. Proteínas alvo adicionais incluem Acetil-CoA carboxilase, adenilsuccinato sintetase, protoporfirinogênio oxidase e enolpiruvilchiquimato-fosfato sintase.

[0130] As enzimas de haloalcano dehalogenase são outro alvo de compostos específicos de acordo com a presente divulgação. Os compostos de

acordo com a presente divulgação que contêm frações de ligação ao peptídeo cloroalcano (C_1-C_{12} frequentemente sobre grupos halo C_2-C_{10} alquil) podem ser usados para inibir e/ou degradar enzimas dehalogenase de haloalcano que são usadas em proteínas de fusão ou proteínas dioagnósticas relacionadas conforme descrito em PCT/US2012/063401 depositado em 6 de dezembro de 2011 e publicado como WO 2012/078559 em 14 de junho de 2012, cujo conteúdo é incorporado por referência neste documento.

[0131] Esses vários alvos de proteína podem ser usados em triagens que identificam frações do composto que se ligam à proteína e pela incorporação da fração em compostos de acordo com a presente divulgação, o nível de atividade da proteína pode ser alterado para o resultado final terapêutico.

[0132] O termo "fração alvo da proteína" ou PTM é usado para descrever uma molécula pequena que se liga a uma proteína alvo ou outra proteína ou polipeptídeo de interesse e coloca/apresenta essa proteína ou polipeptídeo próximo a uma ubiquitina ligase de modo que a degradação da proteína ou polipeptídeo por ubiquitina ligase possa ocorrer. Exemplos não limitantes de frações de ligação de proteína alvo de molécula pequena incluem inibidores de Hsp90, inibidores de quinase, inibidores de MDM2, compostos que direcionam proteínas contendo Bromodomínio BET Humano, Inibidores de HDAC, inibidores da lisina metiltransferase humana, inibidores da angiogênese, compostos imunossupressores e compostos que direcionam o receptor de aril hidrocarboneto (AHR), entre vários outros. As composições descritas abaixo exemplificam alguns dos membros destes nove tipos de proteínas alvo de molécula pequena.

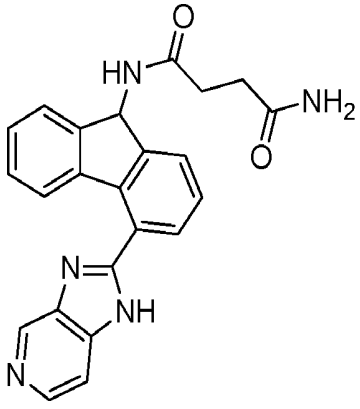
[0133] As frações alvo de proteína exemplificativas de acordo com a presente divulgação incluem inibidores de haloalcano halogenase, inibidores de Hsp90, inibidores de quinase, inibidores de MDM2, compostos que direcionam proteínas contendo Bromodomínio BET Humano, Inibidores de HDAC, inibidores da lisina metiltransferase humana, inibidores da angiogênese, compostos imunossupressores e compostos que direcionam o receptor de aril hidrocarboneto (AHR).

[0134] As composições descritas abaixo exemplificam alguns dos membros desses tipos de frações de ligação à proteína alvo de molécula pequena. Tais frações de ligação a proteína alvo de moléculas pequenas também incluem sais, enantiômeros, solvatos e polimorfos farmaceuticamente aceitáveis dessas composições, bem como outras moléculas pequenas que podem se direcionar a uma proteína de interesse. As referências que são citadas neste documento abaixo estão incorporadas integralmente por referência neste documento.

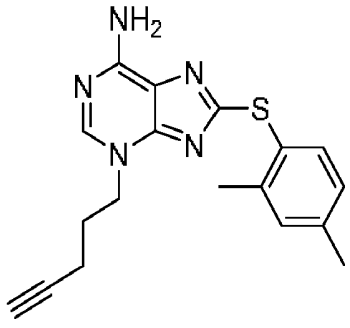
[0135] **I. Inibidores de Proteína de Choque Térmico 90 (HSP90):**

[0136] Inibidores de HSP90, conforme usados neste documento incluem, mas não estão limitados a:

[0137] **1**. Os inibidores de HSP90 identificados em Vallee,*et al.*, "Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I: Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone (2011)*J.Med.Chem.* 54: 7206, incluindo YKB (N-[4-(3H-imidazo[4,5-C]Piridin-2-il)-9H-Fluoren-9-il]-succinamida):

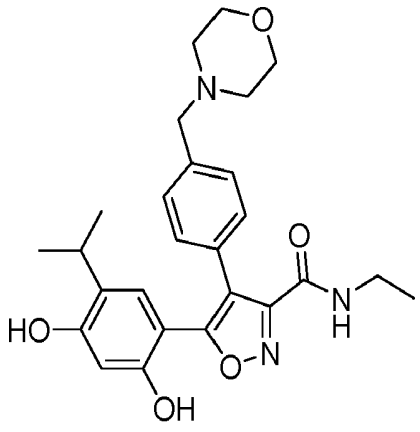
[0138]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo de amida terminal;

[0139] **2**. O inibidor P54 de HSP90 (modificado) (8-[(2,4-dimetilfenil)sulfanil]-3]pent-4-in-1-il-3H-purina-6-amina):



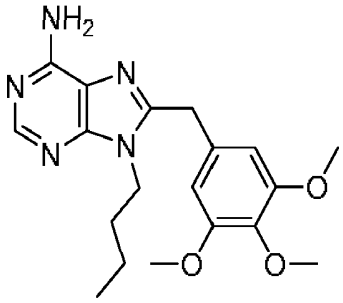
[0140] derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo de acetileno terminal;

[0141] 3. Os inibidores de HSP90 (modificados) identificados em Brough, *et al*., "4,5-Diarylisoxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer",*J.MED.CHEM.* vol: 51, pag:196 (2008), incluindo o composto 2GJ (5-[2,4-di-hidroxi-5-(1-metiletil)fenil]-n-etil-4-[4-(morfololin-4-ilmetil)fenil]isoxazol-3-carboxamida) tendo a estrutura:



[0142] derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo amida (na amina ou no grupo alquil na amina);

[0143] 4. Os inibidores de HSP90 (modificados) identificados em Wright,*et al*., Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms,*Chem Biol.* Junho de 2004;11(6):775-85, incluindo o inibidor de HSP90 PU3 tendo a estrutura:

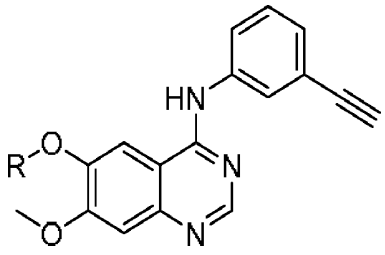
[0144]  derivada onde um grupo do ligante peptídico L ou –(L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo butil; e

[0145] 5. O inibidor de HSP90 geldanamicina ((4)*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hidroxi-8,14,19-trimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-2-azabiciclo[16.3.1] (derivado) ou qualquer um dos seus derivados (por exemplo, 17-alquilamino-17-desmetoxgeldanamicina ("17-AAG") ou 17-(2-dimetilaminoetil)amino-17-desmetoxgeldanamicina ("17-DMAG") (derivado, onde um grupo do ligante peptídico L ou a–(L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo amida).

[0146] II. Inibidores da quinase e fosfatase:

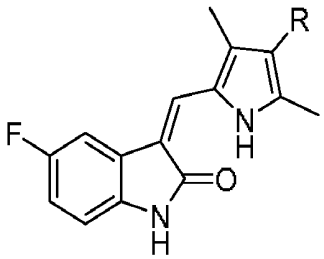
[0147] Inibidores da quinase, conforme usados neste documento, incluem, mas não estão limitados a:

[0148] 1. Inibidor de Tirosina Quinase de Derivado de Erlotinib:

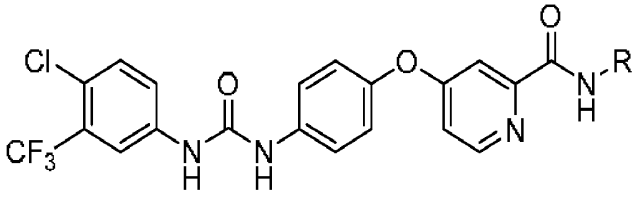


onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) ligado, por exemplo, através do grupo éter;

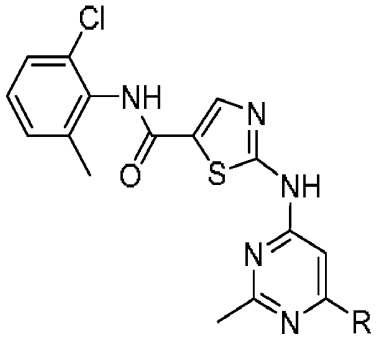
[0149] 2. O inibidor da quinase sunitinibe (derivado):

[0150]  derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de pirrol;

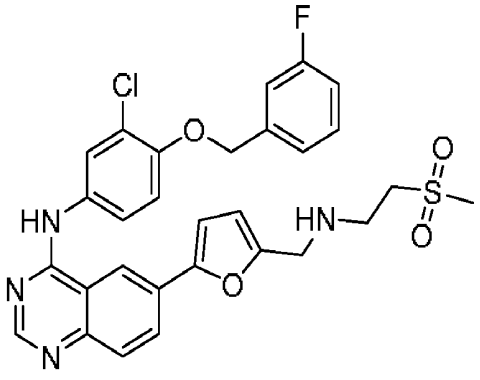
[0151] 3. Inibidor da quinase sorafenibe (derivado):

[0152]  derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de amida;

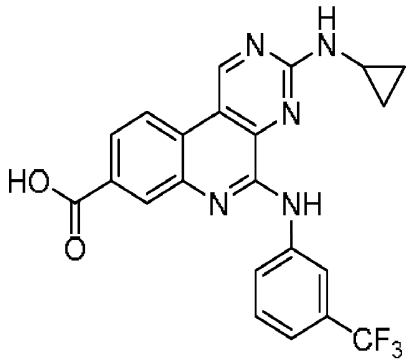
[0153] 4. O inibidor de quinase desatinibe (derivado):

 derivado onde R é um grupo do ligante peptídico Lor a–(L-CLM) ligado, por exemplo, à pirimidina;

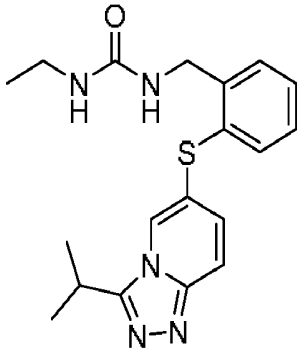
[0154] 5. O inibidor da quinase lapatinibe (derivado):

[0155]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou a–(L-CLM) é ligado, por exemplo, através do metil terminal do grupo metil sulfonil;

[0156] 6. O inibidor da quinase U09-CX-5279 (derivado):

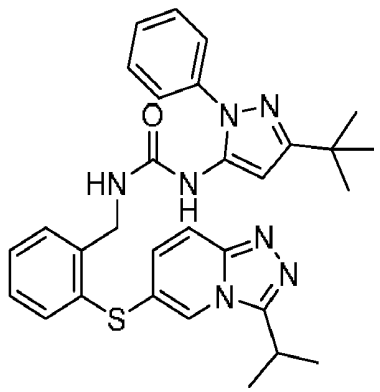
[0157]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através da amina (anilina), ácido carboxílico ou amina alfa ao grupo ciclopropil, ou grupo ciclopropil;

[0158] 7. Os inibidores da quinase identificados em Millan,*et al.*, Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for theTreatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,*J.MED.CHEM.* vol:54, pag:7797 (2011), incluindo os inibidores da quinase Y1W e Y1X (derivados) tendo as estruturas:

[0159] 

[0160] YIX(1-etil-3-(2-{[3-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-il]sulfanil}benzil)ureia, derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou a–(L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo ^{i}propil;

[0161]



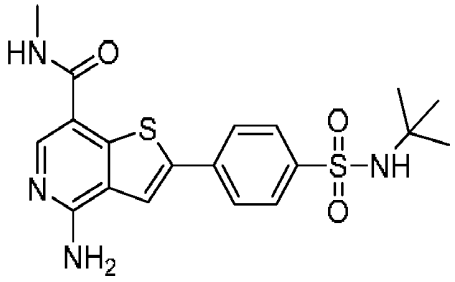
YIW

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

derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, preferencialmente através do grupo *i*-propil ou o grupo *t*-butil;

[0162] 8. Os inibidores da quinase identificados em Schenkel, *et al*, Discovery of Potent and Highly Selective ThienopyridineJanus Kinase 2 Inhibitors *J. Med. Chem.*, 2011, *54* (24), pp 8440–8450, incluindo os compostos 6TP e 0TP (derivados) tendo as estruturas:

[0163]

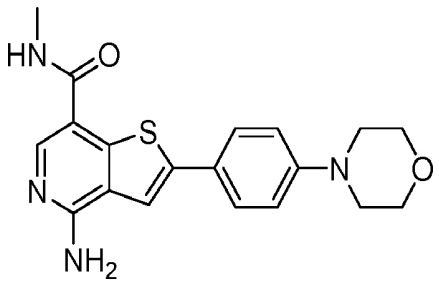


6TP

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

Tienopiridina 19

derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo metil terminal ligado a uma fração de amida;



0TP

4-amino-N-metil-2-[4-(morfololin-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridina-7-

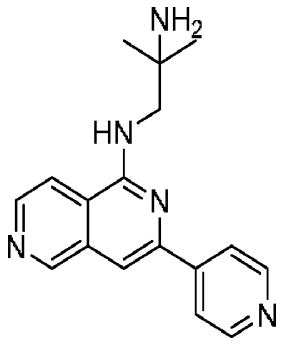
carboxamida

Tienopiridina 8

derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo metil terminal ligado à fração de amida;

[0164] 9. Os inibidores da quinase identificados em Van Eis, *et al.*, "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of thenovel protein kinase C isozymes",*Biorg. Med. Chem. Lett.*15 de dezembro de 2011;21(24):7367-72, incluindo o inibidor da quinase 07U tendo a estrutura:

[0165]

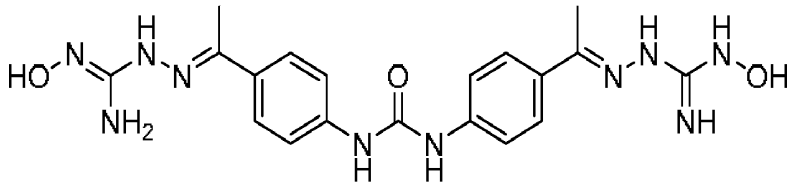


07U

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

derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, através de amina secundária ou grupo amino terminal;

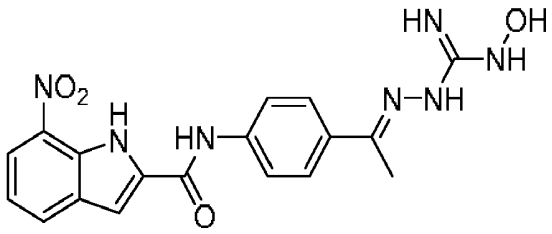
[0166] 10. Os inibidores da quinase identificados em Lountos,*et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes withCheckpoint Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy",*J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011), incluindo o inibidor da quinase YCF tendo a estrutura:

[0167]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio de qualquer um dos grupos hidroxil terminais;

[0168] 11. Os inibidores da quinase identificados em Lountos,*et al.*, "Structural Characterization of Inhibitor Complexes withCheckpoint Kinase 2

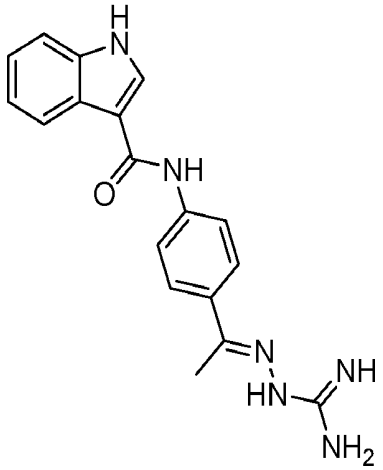
(Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy",*J.STRUCT.BIOL.* vol:176, pag:292 (2011), incluindo os inibidores da quinase XK9 e NXP (derivados) tendo as estruturas:

[0169]



XK9

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



[0170] NXP

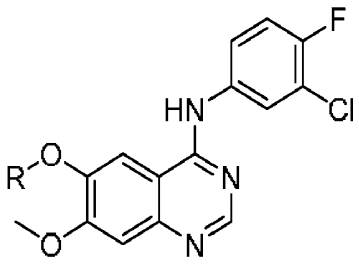
N-{4-[(1E)-N-CARBAMIMIDOILETANO-HIDRAZONOIL]FENIL}-1H-INDOL-3-CARBOXAMIDA derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio do grupo hidroxil terminal (XK9) ou o grupo hidrazona (NXP);

[0171] 12. O inibidor da quinase afatinibe (derivado) *(N*-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[(3*S*)-tetrahidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida) (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo amina alifático);

[0172] 13. O inibidor da quinase fostamatinibe (derivado) ([6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-

4H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-4-il]metil dissódico fosfato hexahidratado) (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através de um grupo metóxi);

[0173] 14. O inibidor da quinase gefitinibe (derivado) (*N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-6-(3-morfololin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-amina):

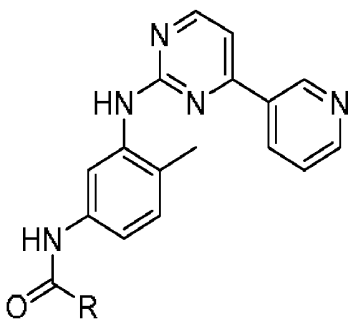
[0174]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio de um grupo metóxi ou éter;

[0175] 15. O inibidor da quinase lenvatinibe (derivado) (4-[3-cloro-4-(ciclopropilcarbamoil)fenoxi]-7-metoxi-quinolina-6-carboxamida) (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo ciclopropil);

[0176] 16. O inibidor da quinase vandetanibe (derivado) (*N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-4-amina) (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo metóxi ou hidroxila);

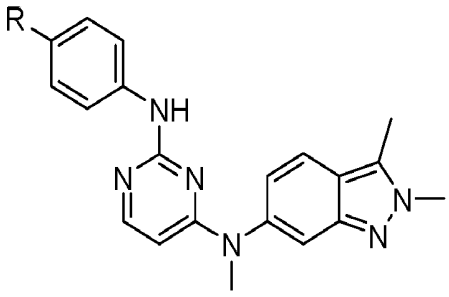
[0177] 17. O inibidor da quinase vemurafenibe (derivado) (ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida), derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, através do grupo de propil sulfonil;

[0178] 18. O inibidor da quinase Gleevec (derivado):

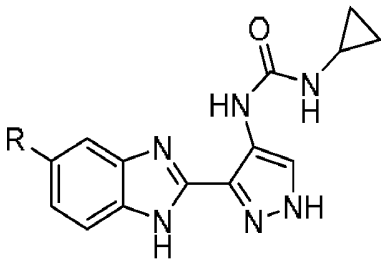
[0179]  derivado onde um grupo do ligante

peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio do grupo amida ou pro meio do grupo amina da anilina;

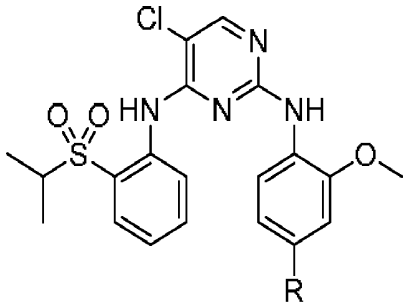
[0180] 19. O inibidor da quinase pazopanibe (derivado) (inibidor VEGFR3):

[0181]  derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil ou por meio do grupo amina da anilina;

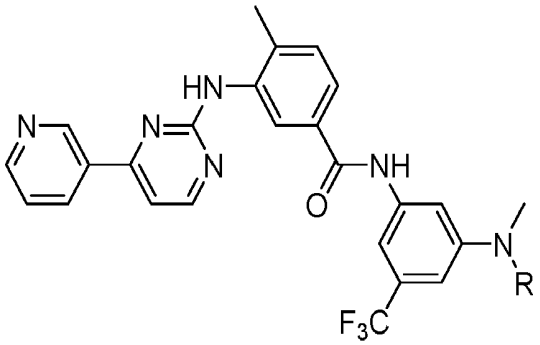
[0182] 20. Inibidor de Aurora Quinase (derivado) do inibidor da quinase AT-9283

[0183]  onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil;

[0184] 21. O inibidor da ALK (derivado) do inibidor da quinase TAE684

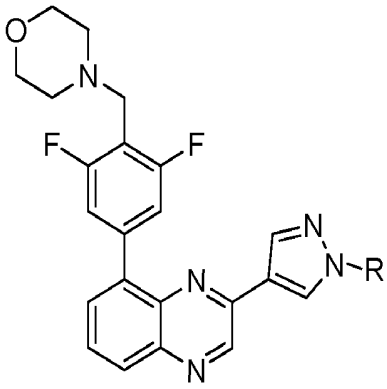
[0185]  onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil;

[0186] 22. O inibidor de Abl (derivado) do inibidor da quinase nilotanibe:



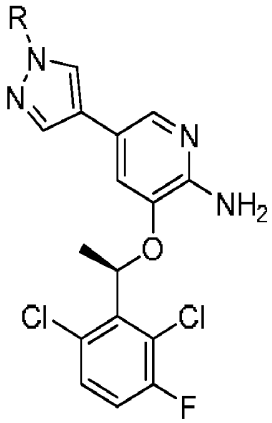
[0187] derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil ou ao grupo amina da anilina;

[0188] 23. Inibidor de JAK2 (derivado) do Inibidor da Quinase NVP-BSK805



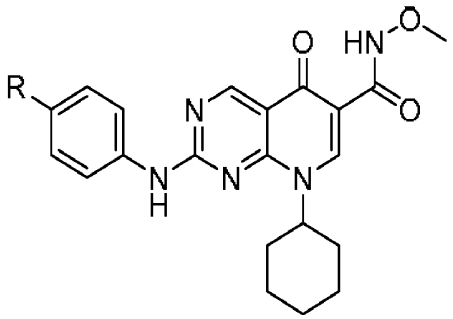
[0189] derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil ou ao grupo diazol;

[0190] 24. Inibidor de Alk derivado do Inibidor da Quinase Crizotinibe

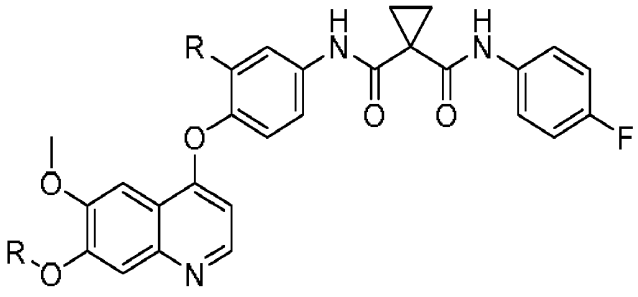


[0191] derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil ou ao grupo diazol;

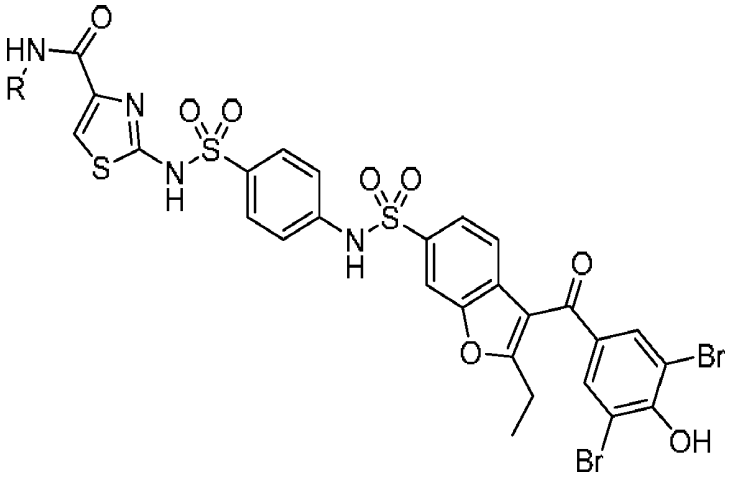
[0192] 25. Inibidor (derivado) do Inibidor da Quinase JNJ FMS

[0193]  derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fnil;

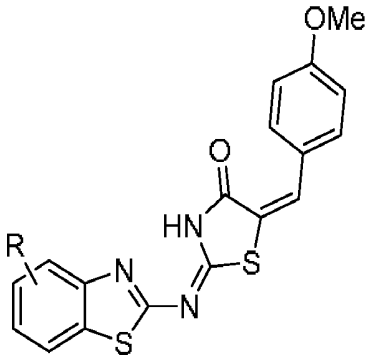
[0194] 26. Inibidor de Met (derivado) do inbidor da quinase foretinib

[0195]  derivado onde R é um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) ligado, por exemplo, à fração de fenil ou um grupo hidroxila ou éter na fração de quinolina;

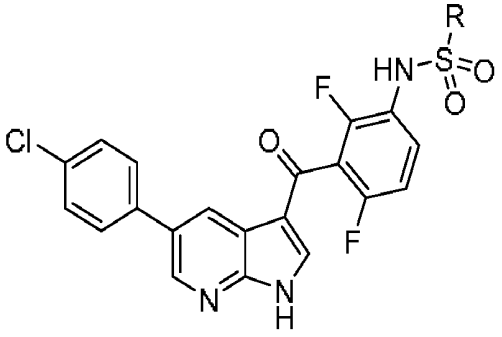
[0196] 27. O Inibidor da Tirosina Fosfatase de Proteína Alostérica PTP1B (derivado):

[0197]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou a grupo – (L-CLM) é ligado, por exemplo, em R, conforme indicado;

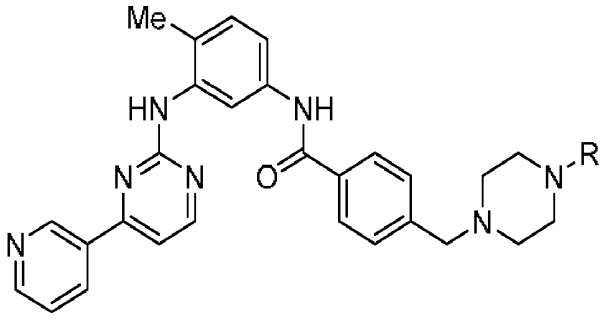
[0198] 28. O Inibidor de Domínio SHP-2 da Tirosina Fosfatase (derivado):

[0199]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R;

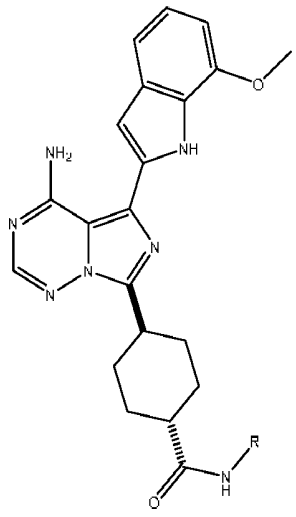
[0200] 29. O inibidor (derivado de BRAF ($BRAF^{V600E}$)/MEK:

[0201]  (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R;

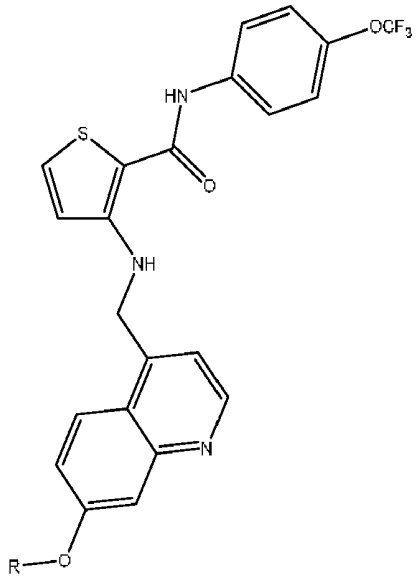
[0202] 30. Inibidor (derivado) de Tirosina Quinase ABL

[0203]  (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R;

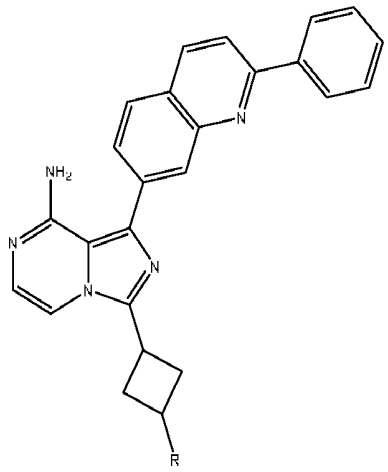
[0204] 31. O inibidor de mTORC1/2 (derivado) do inibidor da quinase OSI-027

[0205]  (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R;

[0206] 32. Inibidor de c-Kit/KDR (derivado) do inibidor da quinase OSI-930

[0207]  derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R; e

[0208] 33. Inibidor de IGF1R/IR (derivado) do inibidor da quinase OSI-906

[0209]  derivado onde um grupo do ligante

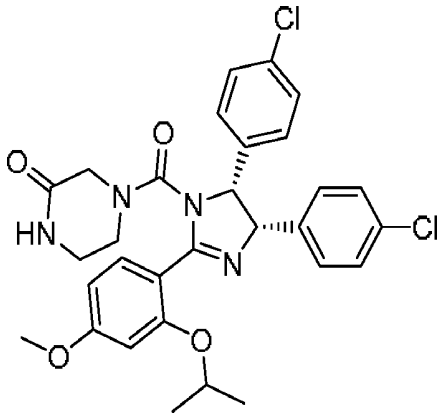
peptídico L ou a –(L-CLM) é ligado, por exemplo, em R.

[0210] Em que, em qualquer uma das modalidades descritas nas seções I-XVII, "R" designa um sítio para ligação de um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) na fração de piperazina.

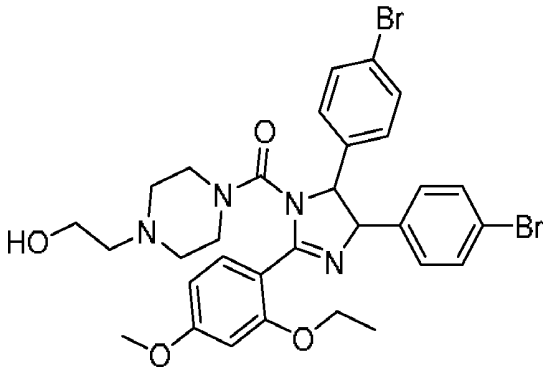
[0211] **III. Inibidores de HDM2/MDM2:**

[0212] Inibidores de HDM2/MDM2, conforme usados neste documento, incluem, mas não estão limitados a:

[0213] **1.** Os inibidores de HDM2/MDM2 identificados em Vassilev, *et al.*, In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, *SCIENCE* vol:303, pag:844-848 (2004) e Schneekloth, *et al.*, Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904–5908, incluindo (ou adicionalmente) os compostos nutlina-3, nutlina-2 e nutlina-1 (derivados) conforme descrito abaixo, bem como todos os seus derivados e análogos:

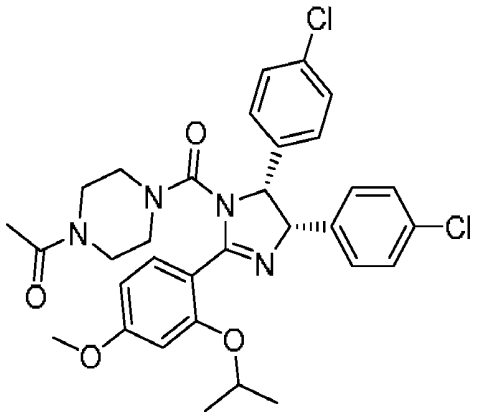


(derivados onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, no grupo metóxi ou como um grupo hidroxil);



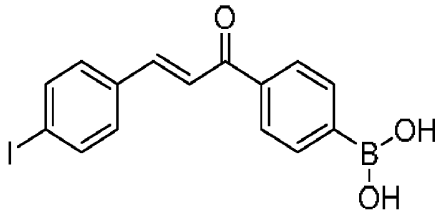
(derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é

ligado, por exemplo, no grupo metóxi ou grupo hidroxil);



(derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio do grupo metóxi ou como um grupo hidroxil); e

[0214] 2. Trans-4-Iodo-4'-Boranil-Chalcona

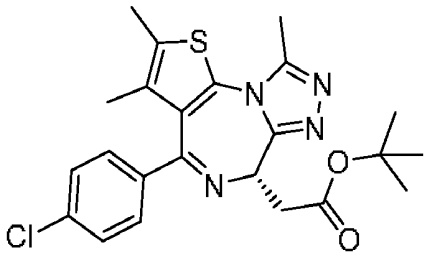


[0215] (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio de um grupo hidróxi).

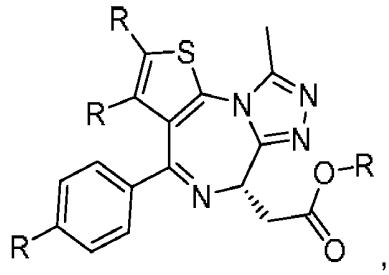
[0216] <u>IV. Compostos Visando Bromodomínios BET Humanos Contendo Proteínas:</u>

[0217] Em certas modalidades, "PTM" pode ser ligantes que se ligam às proteínas Bromo- e Extra-terminal (BET) BRD2, BRD3 e BRD4. Os compostos Visando o Bromodomínio BET Humano contendo proteínas incluem, mas não estão limitados aos compostos associados ao alvo, conforme descrito abaixo, onde "R" ou "ligante peptídico" designa um sítio para grupo do ligante peptídico L ou ligação de um grupo –(L-CLM), por exemplo:

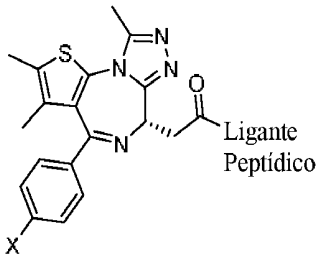
[0218] 1. JQ1, Filippakopoulos et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* (2010):



,

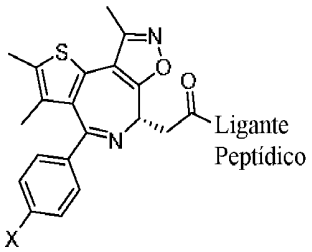


,



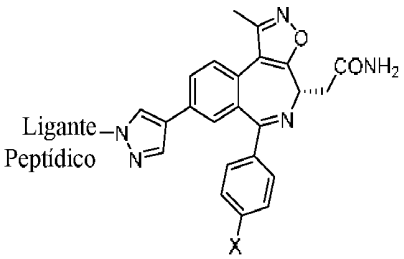
X = Cl, Br, F, H

,



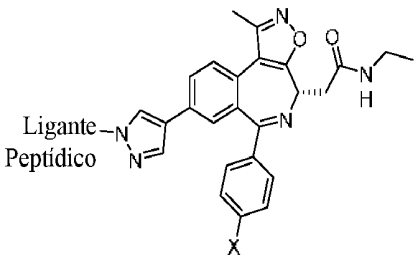
X = Cl, Br, F, H

,



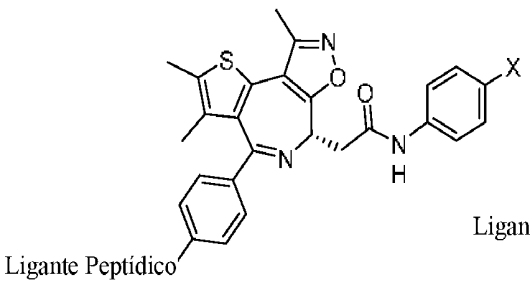
X = Cl, Br, F, H

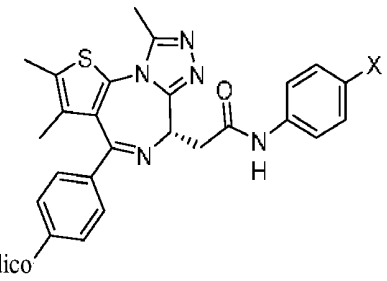
,



X = Cl, Br, F, H

,



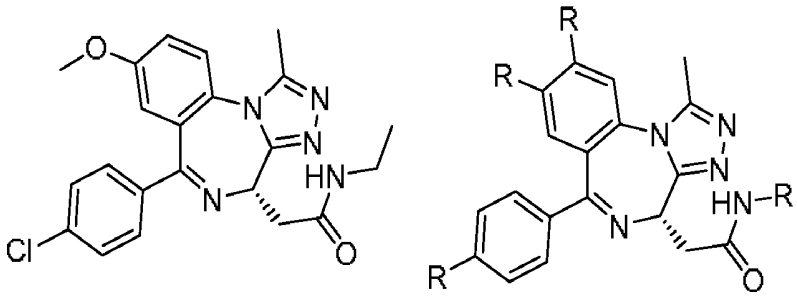


ou

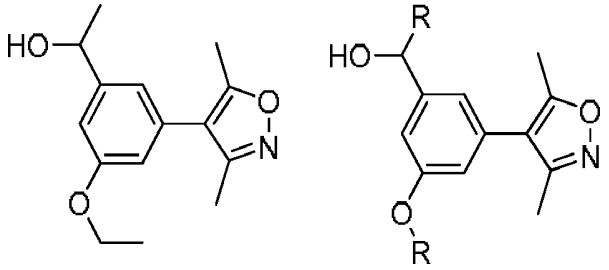
X = H, F.

[0219] 2. I-BET, Nicodeme et al. Supression of Inflammation by a

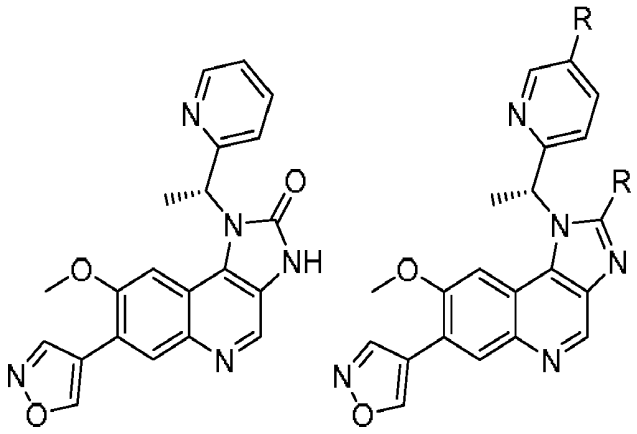
Synthetic Histone Mimic. *Nature* (2010). Chung et al. Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. J. Med Chem. (2011):



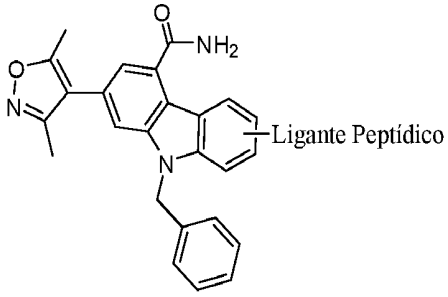
[0220] 3. Compostos descritos em Heasas et al. 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770.

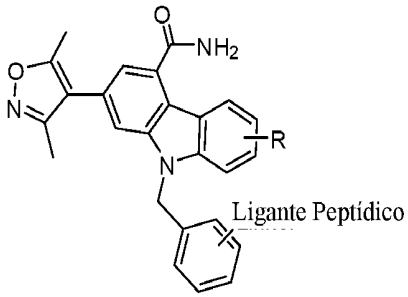


[0221] 4. I-BET151, Dawson et al. Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Efective Treatment for MLL-fusion Leukemia. Nature (2011):



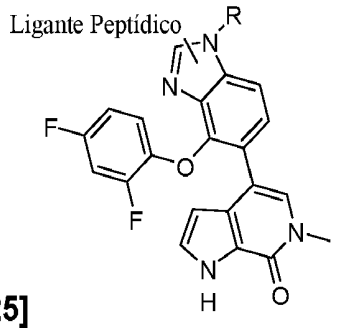
[0222] 5. Tipo de carbazol (US 2015/0256700)

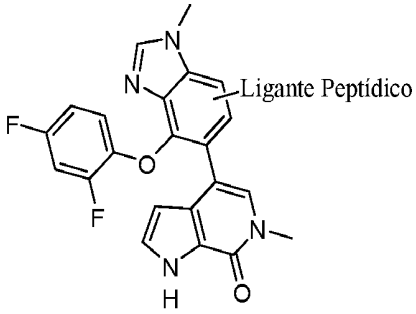




[0223]

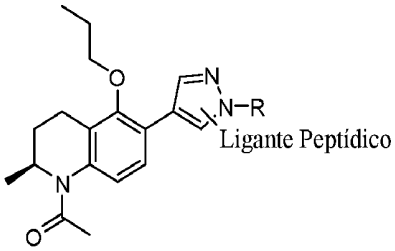
[0224] 6. Tipo de Pirrolopiridona (US 2015/0148342)





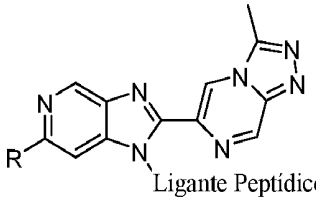
[0225]

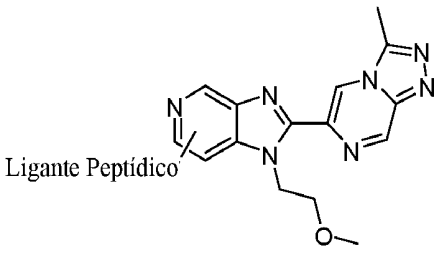
[0226] 7. Tipo de tetra-hidroquinolina (WO 2015/074064)



[0227]

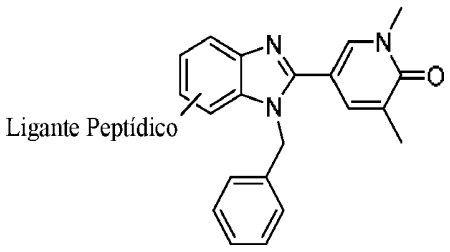
[0228] 8. Tipo de triazolopirazina (WO 2015/067770)





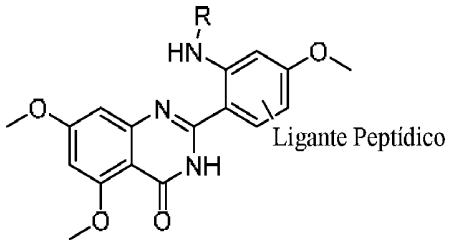
[0229]

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



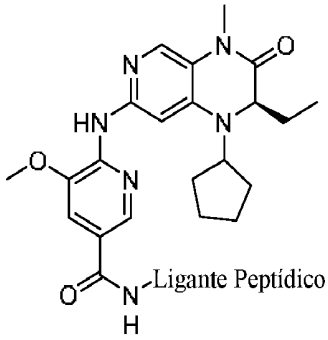
[0231]

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



[0233]

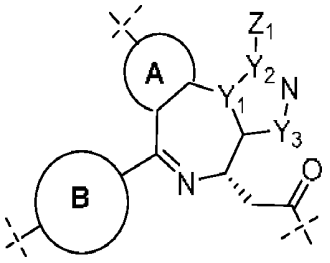
[0234] 11. Tipo de di-hidropiridonpirazinona (WO 2015/011084)



[0235]

[0236] (Onde R ou L ou ligante peptídico, em cada caso, designa um sítio para ligação, por exemplo, de um grupo do ligante peptídico L ou um grupo – (L-CLM)).

[0237] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a estrutura reivindicada da PTM pode ser composta de diazepina tricíclica ou azepina tricíclica como ligante BET/BRD4 (PTM-a), onde as linhas tracejadas indicam a trajetória de conexão do ligante peptídico e os três sítios são definidos aos quais os ligantes peptídicos podem ser ligados:



PTM-a

,

em que:

A e B são independentemente um anel aromático, um anel heteroaromático, um cabocíclico de 5 membros, um carbocíclico de 6 membros, um heterocíclico de 5 membros, um heterocíclico de 6 membros, um tiofeno, um pirrole, um pirazole, uma piridina, uma pirimidina, uma pirazina opcionalmente substituídos por alquil, aloxi, halogênio, nitrila ou outro anel aromático ou

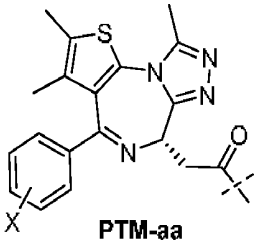
heteroaromático, onde A é fundido à fração de azepina (Y1=C) ou diazepina (Y1 = N) central;

Y1, Y2 e Y3 e Y4 podem ser carbono, nitrogênio ou oxigênio para formar um anel aromático com 5 membros fundido como triazol ou isoxazol; e

Z1 é metil, ou grupo alquil inferior.

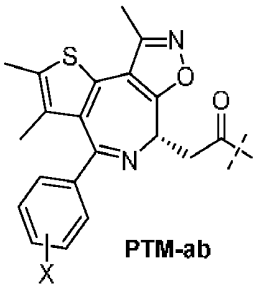
[0238] O fragmento de PTM-a como ligante BET/BRD4 é descrito na literatura (WO 2016/069578; WO2014/001356; WO2016/050821; WO 2015/195863; WO 2014/128111).

[0239] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento compreendendo a estrutura CLM-L-PTM-a, PTM-a pode ser representado pelas seguintes estruturas gerais, onde a linha tracejada indica um ponto de ligação do ligante peptídico possível. Na estrutura PTM-aa através de PTM-ai, o padrão de substituição de X e Y pode ser mono- ou bis-substituição.



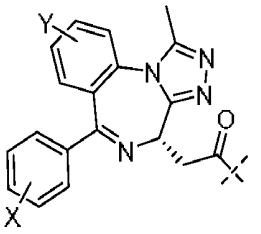
PTM-aa

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



PTM-ab

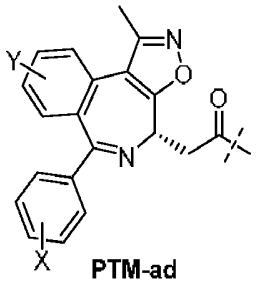
X = Cl, F, Br, H, CN, metil, acetileno, metoxi



PTM-ac

X = Cl, F, Br, H, CN, metil, metóxi, acetileno

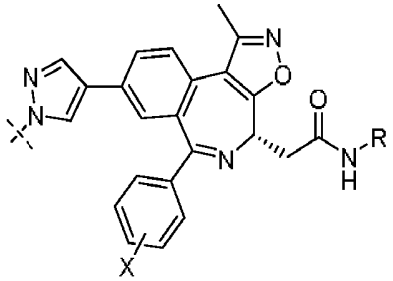
Y: mono- ou di-substituição, Y = Me, OMe, N-metipirazol/imidazol



PTM-ad

X = Cl, F, Br, H, CN, metil, metóxi, acetileno

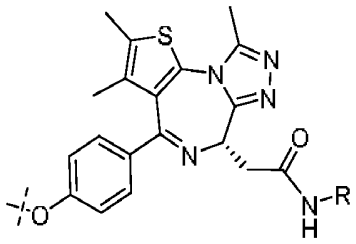
Y: mono- ou di-substituição, Y = Me, OMe, N-metipirazol/imidazol



PTM-ae

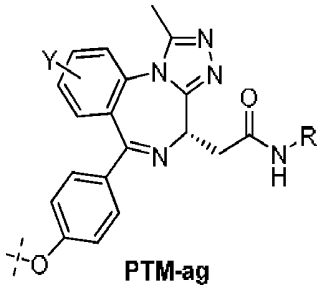
X = Cl, F, Br, H, CN, metil, metóxi, acetileno

R = alquil inferior, aril, aril substituído



PTM-af

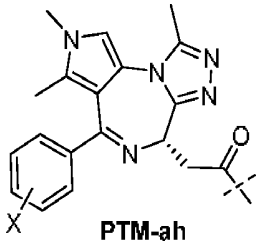
R = alquil inferior, aril, aril substituído



PTM-ag

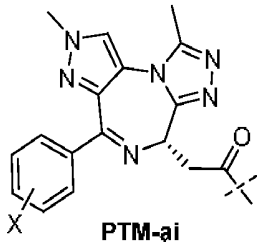
Y: mono- ou di-substituição, Y = Me, OMe, N-metipirazol/imidazol

R = alquil inferior, aril, aril substituído



PTM-ah

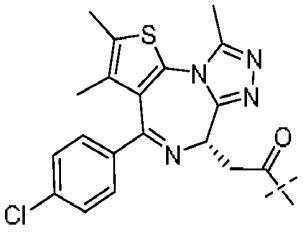
X = Cl, F, Br, H, CN, metil, acetileno, metoxi



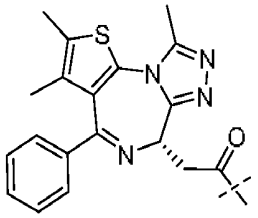
PTM-ai

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

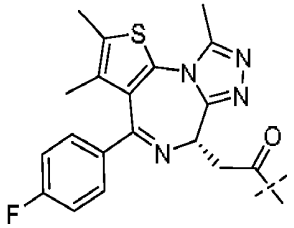
[0240] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, as estruturas de PTM-a são incluídas pelo ligante BET/BRD4, em que a linha tracejada indica o ponto de ligação entre o ligante BET/BRD4 e os ligantes peptídicos:



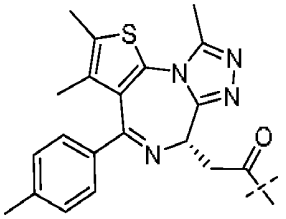
PTM-a1



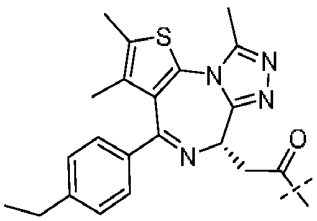
PTM-a2



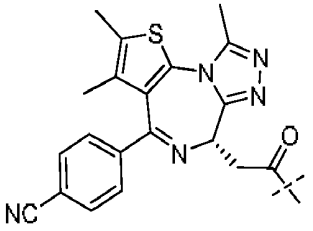
PTM-a3



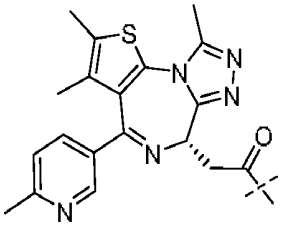
PTM-a4



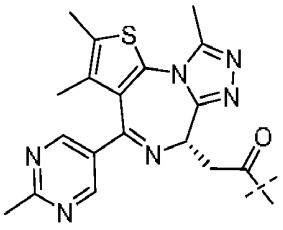
PTM-a5



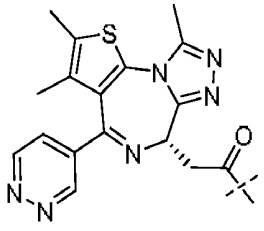
PTM-a6



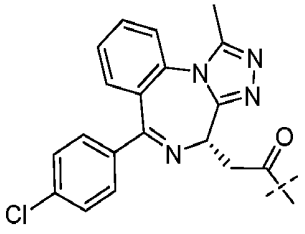
PTM-a7



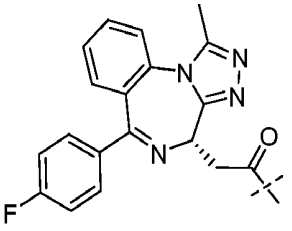
PTM-a8



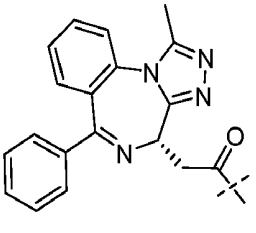
PTM-a9



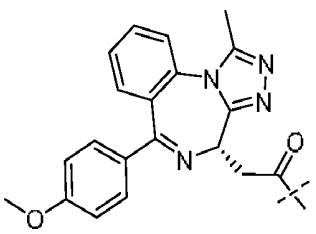
PTM-a10



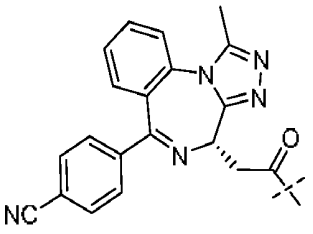
PTM-a11



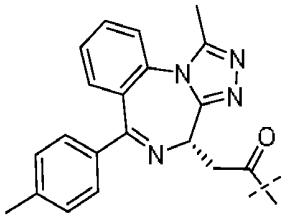
PTM-a12



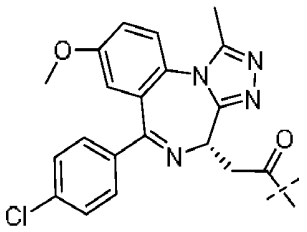
PTM-a13



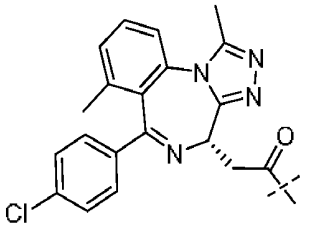
PTM-a14



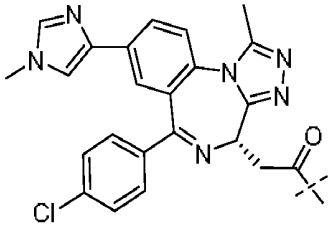
PTM-a15



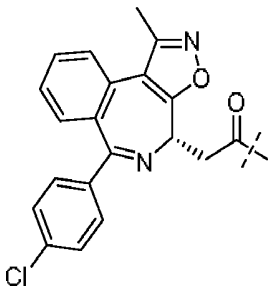
PTM-a16



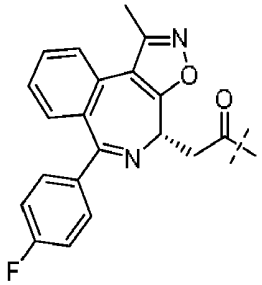
PTM-a17



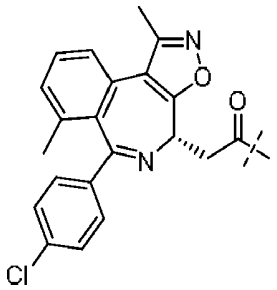
PTM-a18



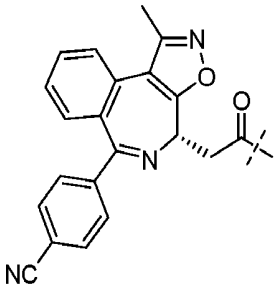
PTM-a19



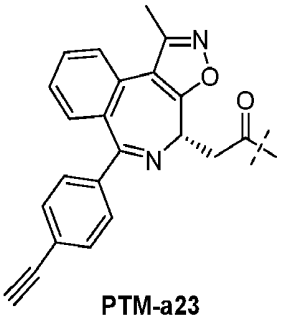
PTM-a20



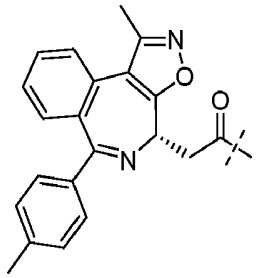
PTM-a21



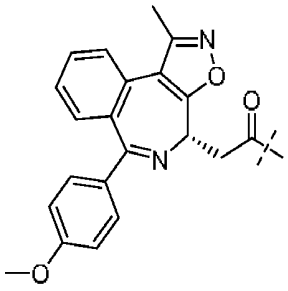
PTM-a22



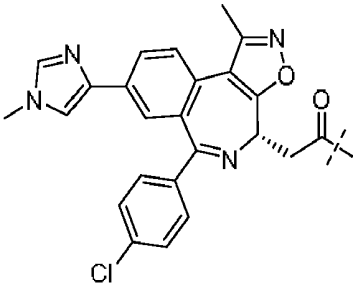
PTM-a23



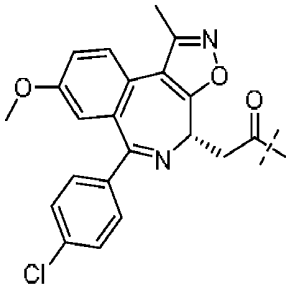
PTM-a24



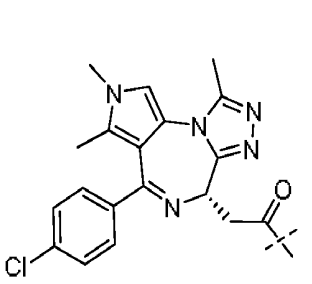
PTM-a25



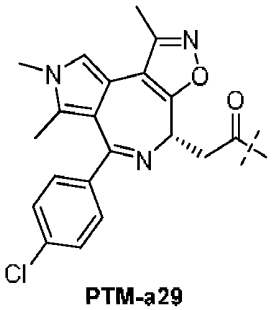
PTM-a26



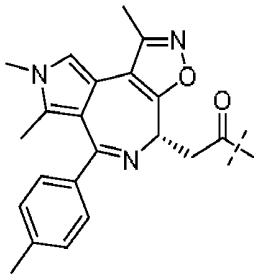
PTM-a27



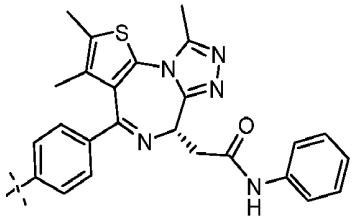
PTM-a28



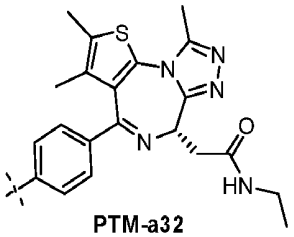
PTM-a29



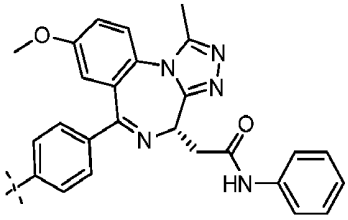
PTM-a30



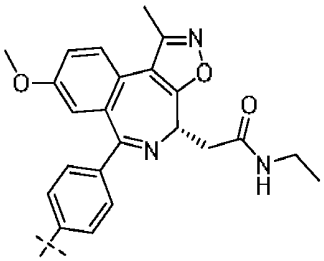
PTM-a31



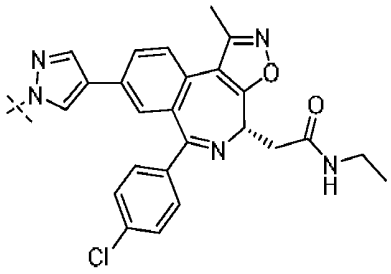
PTM-a32



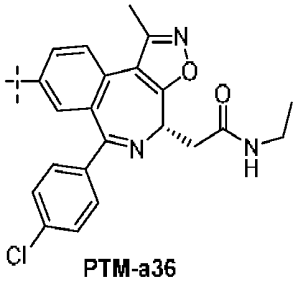
PTM-a33



PTM-a34

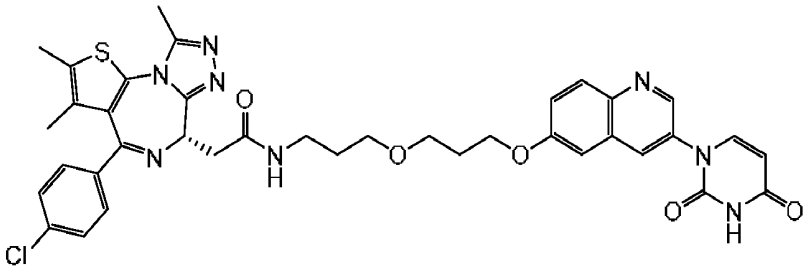


PTM-a35

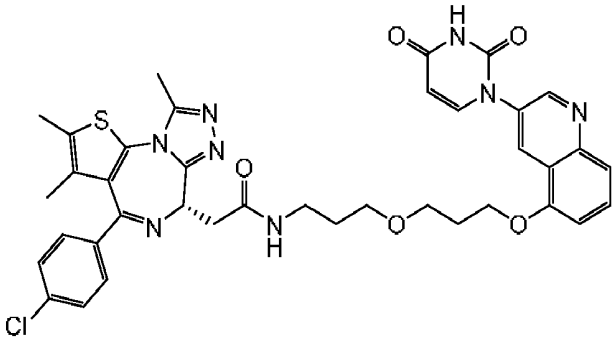


PTM-a36

[0241] Em certas modalidades, a descrição fornece, mas não se limita a, os seguintes BET PROTAC exemplificativos (Compostos 1 ou 2), incluindo sais, pró-drogas, polimorfos, análogos, derivados e formas deuteradas destes.



(PROTAC-1);

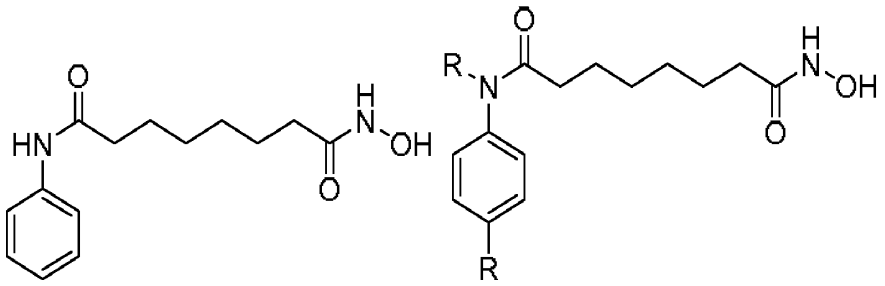


(PROTAC-2).

[0242] <u>**V. Inibidores de HDAC:**</u>

[0243] Inibidores de HDAC (derivados) incluem, mas não estão limitados a:

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



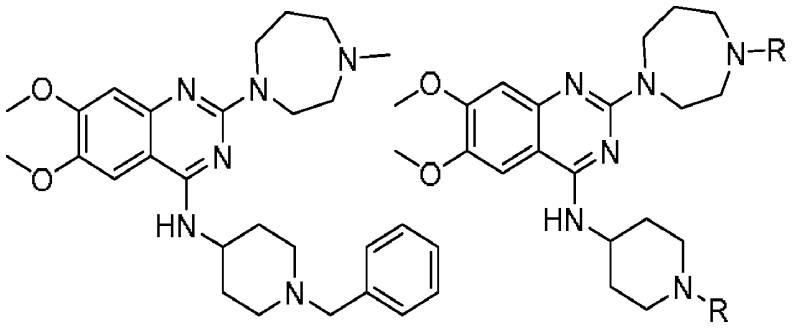
(derivada onde "R" designa um sítio para ligação, por exemplo, de um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM)); e

[0245] 2. Os compostos conforme definidos pela fórmula (I) de PCT WO0222577 ("INIBIDORES DE DEACETILASE") (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio do grupo hidroxila);

[0246] **<u>VI. Inibidores da Lisina Metiltransferase Humana:</u>**

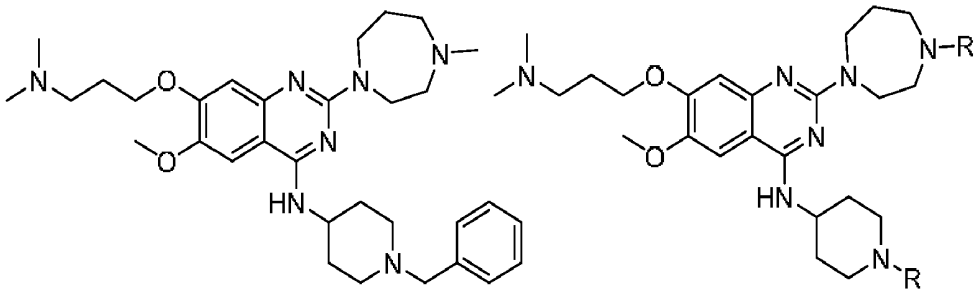
[0247] Inibidores da Lisina Metiltransferase Humana incluem, mas não estão limitados a:

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

[0249] 

[0250] (derivada onde "R" designa um sítio para ligação, por exemplo, de um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM));

[0251] 2. Liu, F. et al Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazoline as a Potent and Selective Inhibitor of HistoneMethyltransferase G9a. J. Med. Chem. (2009) 52(24) 7950.

[0252] 

[0253] (derivada de onde "R" designa um possívelsítio para ligação, por exemplo, de um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM));

[0254] 3. Azacitidina (derivada) (4-amino-1-β-D-ribofuranosil-1,3,5-triazin-2(1*H*)-ona) (derivada onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio dos grupos hidroxi ou amino); e

[0255] 4. Decitabina (derivada) 4-amino-1-(2-desoxi-b-D-eritro-pentofuranosil)-1, 3, 5-triazin-2(1*H*)-ona) (derivada onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo (L-CLM) é ligado, por exemplo, por meio de qualquer um dos grupos hidroxi ou no grupo amino).

[0256] **<u>VII. Inibidores da Angiogênese:</u>**

[0257] Os inibidores de angiogênese incluem, mas não estão limitados a:

[0258] 1. GA-1 (derivada) e seus derivados e análogos, tendo as estrutuas e ligação aos ligantes, conforme descrito em Sakamoto,*et al.*, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* dezembro de 2003;2(12):1350-8;

[0259] 2. Estradiol (derivado), que pode ser ligado a um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM), conforme é descrito geralmente em Rodriguez-Gonzalez, *et al.*, Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast andprostate cancer,*Oncogene* (2008) 27, 7201–7211;

[0260] 3. Estradiol, testosterona (derivada) e derivados relacionados, incluindo, mas não limitados a, DHT e derivados e análogos destes, tendo as estruturas e ligação a um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM), conforme descrito geralmente em Sakamoto,*et al.*, Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation, *Mol Cell Proteomics* dezembro de 2003; 2(12):1350-8; e

[0261] 4. Ovalicina, fumagilina (derivada), derivados e análogos destes, tendo as estruturas e ligação a um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM), conforme é descrito geralmente em Sakamoto, et al., Protacs: chimeric molecules that targetproteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation *Proc Natl Acad Sci USA*. 17 de julho de 2001;98(15):8554-9 e Patente dos Estados Unidos Nº 7,208,157.

[0262] VIII. Compostos Imunossupressores:

[0263] Compostos imunossupressores incluem, mas não estão limitados a:

[0264] 1. AP21998 (derivado), tendo as estruturas e ligação a um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM), conforme descrito geralmente em Schneekloth, *et al*., Chemical Genetic Control of Protein Levels: Selective in Vivo Targeted Degradation, *J. AM. CHEM. SOC.* 2004, 126, 3748-3754;

[0265] 2. Glicocorticoides (por exemplo, hidrocortisona, prednisona, prednisolona e metilprednisolona) (derivado onde um grupo do ligante L ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, a qualquer uma das hidroxilas) e dipropionato de beclometasona (derivado onde um grupo do ligante peptídico ou um grupo –(L-CLM) é ligado, por exemplo, a um propionato);

[0266] 3. Metotrexato (derivado onde um grupo do ligante peptídico ou um grupo –(L-CLM) pode ser ligado, por exemplo, a qualquer uma das hidroxilas terminais);

[0267] 4. Ciclosporina (derivada onde um grupo do ligante peptídico ou um grupo -(L-CLM) pode ser ligado, por exemplo, em qualquer um dos grupos butil);

[0268] 5. Tacrolimo (FK-506) e rapamicina (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo – (L-CLM) pode ser ligado, por exemplo, em um dos grupos metóxi); e

[0269] 6. Actinomicina (derivado onde um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) pode ser ligado, por exemplo, em um dos grupos isopropil).

[0270] IX. Compostos Visando o receptor hidrocarbono aril (AHR):

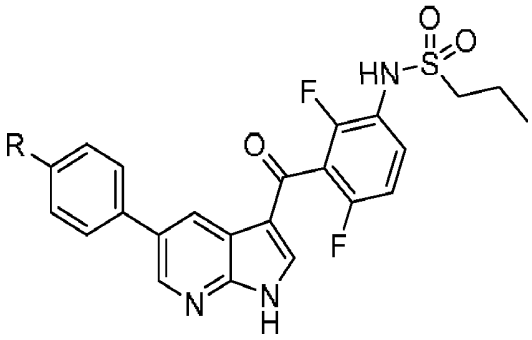
[0271] Compostos Visando o receptor hidrocarbono aril (AHR) incluem,

mas não estão limitados a:

[0272] 1. Apigenina (derivada de uma forma que se liga a um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM), conforme é ilustrado geralmente em Lee, et al., Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach: A Useful Chemical GeneticTool, ChemBioChem Volume 8, Edição 17, páginas 2058–2062, 23 de novembro de 2007); e

[0273] 2. SR1 e LGC006 (derivado de modo que um grupo do ligante peptídico L ou um grupo –(L-CLM) é ligado), conforme descrito em Boitano,*et al*., Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells,*Science*10 de setembro de 2010: Vol. 329 no. 5997 pp. 1345-1348.

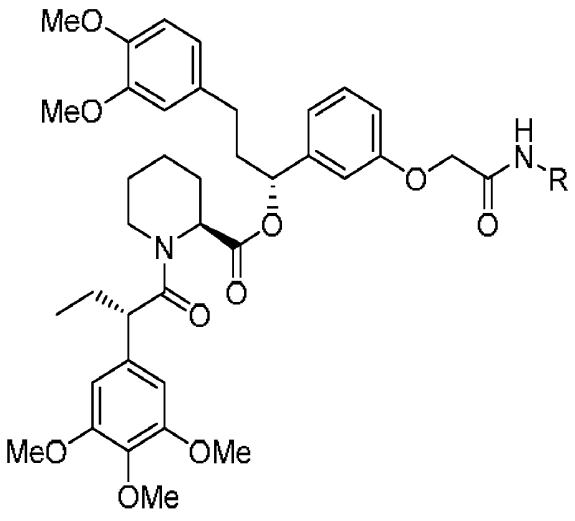
[0274] **X. Compostos Visando o Receptor de RAF (Quinase):**



[0275] PLX4032

[0276] (derivados de onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM), por exemplo).

[0277] **XI. Compostos Visando FKBP:**

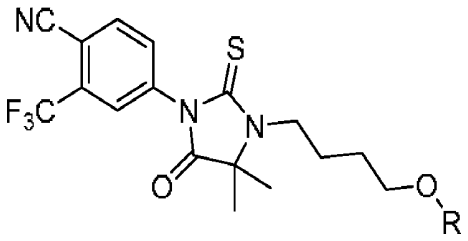


[0278]

[0279] (Derivados onde "R" designa um sítio para um grupo do ligante peptídico L ou fixação de um grupo –(L-CLM),, por exemplo).

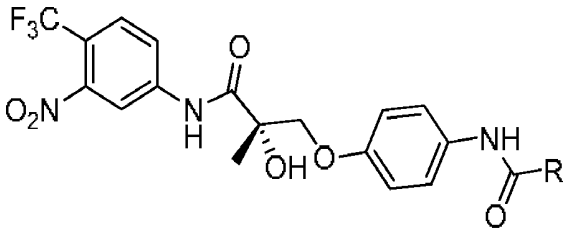
[0280] **XII. Compostos Visando o Receptor de Andrógeno (AR)**

[0281] 1. Ligante RU59063 (derivado) de Receptor de Andrógeno

[0282] 

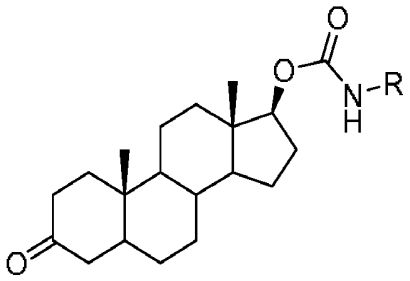
[0283] (Derivados onde "R" designa um sítio para um grupo do ligante peptídico L ou fixação de um grupo –(L-CLM),, por exemplo).

[0284] 2. Ligante SARM (derivado) do Receptor de Andrógeno

[0285] 

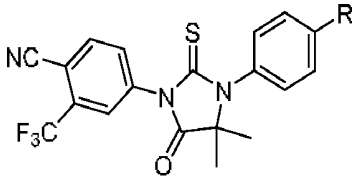
[0286] (derivado de onde "R" designa um sítio para um grupo do ligante peptídico L ou fixação de um grupo–(L-CLM), por exemplo).

[0287] 3. Ligante do Receptor de Andrógeno DHT (derivado)

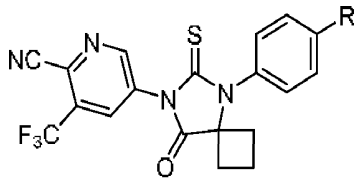
[0288] 

[0289] (derivado de onde "R" designa um sítio para um grupo do ligante peptídico L ou fixação de um grupo–(L-CLM),, por exemplo).

[0290] 4. Ligante MDV3100 (derivado)

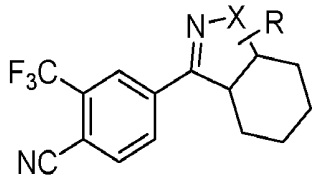
[0291] 

[0292] 5. Ligante ARN-509 (derivado)



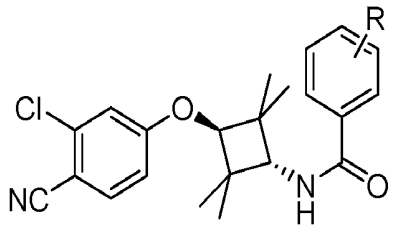
[0293]

[0294] 6. Hexa-hidrobenzisoxazois



[0295]

[0296] 7. Tetrametilciclobutanos

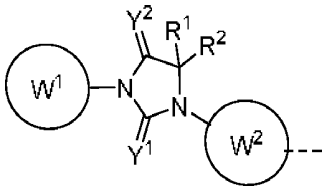


[0297]

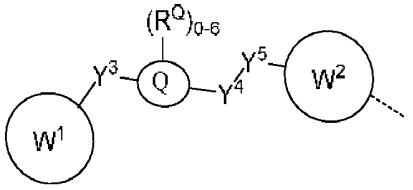
[0298] 8. Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é uma fração química que se liga ao receptor de andrógeno (AR) (ABM). Vários compostos de ligação ao receptor de androgênio foram descritos na literatura, incluindo vários derivados de androgênio, tais como testosterona, di-hidrotestosterona e metribolona (também conhecida como metiltrienolona ou R1881) e compostos não esteroidais tais como bicalutamida, enzalutamida, alguns dos quais são descritos acima. Aqueles versados na técnica apreciariam que estes compostos de ligação ao receptor de androgênio poderiam ser potencialmente usados como uma fração ABM em um composto PROTAC. Tal literatura inclui, mas não se limita a, G. F. Allan et. al, *Nuclear Receptor Signaling*, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011 5442–5445; C. Guo et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6316 – 6327 A. Pepe et. al, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8280 – 8297; M. E. Jung et al, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2779–2796, que são incorporados por referência neste documento

[0299] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura selecionada dentre, mas não limitada às

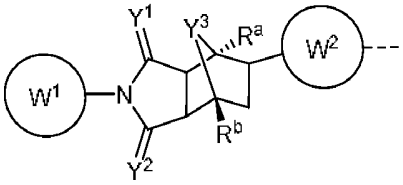
estruturas mostradas abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de ligação de uma fração do ligante peptídico ou uma ULM, tal como uma CLM:



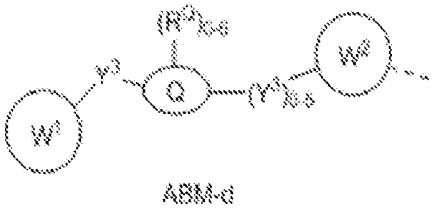
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; e



ABM-d ,

em que:

W^1 é aril, heteroaril, bicíclico, ou bi-heterocíclico, com cada um independentemente, substituído por 1 ou mais H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, NR^{Y1}, O, S;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroaril, ou aril;

Q é um anel com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, cada R^Q é, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, cíclico, heterocíclico, ou R^1, R^2, juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

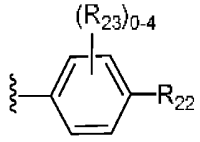
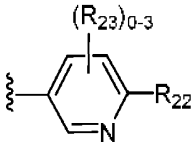
W^2 é uma ligação, C_{1-6} alquil, C_{1-6} heteroalquil, O, aril, heteroaril, alicíclico, heterocíclico, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (linear ou ramificado opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais F), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} ciclo-heteroalquil, C_{1-6} alicíclico (opcionalmente substituído), heterocíclico (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), ou heteroaril (opcionalmente substituído), hereoaril ou aril bicíclico, OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; e

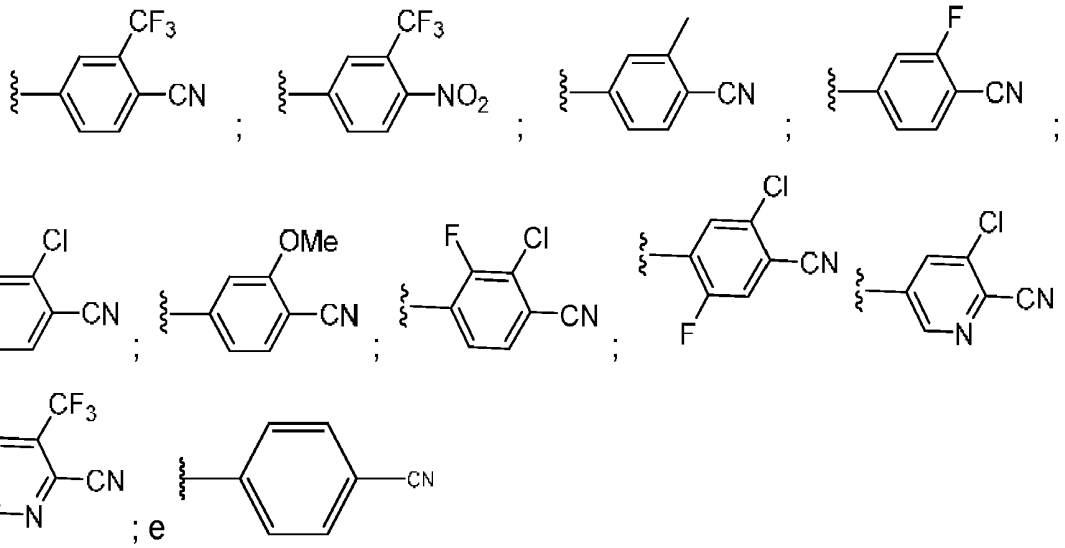
R^{W2A} é H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado), ou C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado), cada um opcionalmente substituído por um cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, heterocíclico, heteroaril, halo, ou OC_{1-3} alquil.

[0300] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

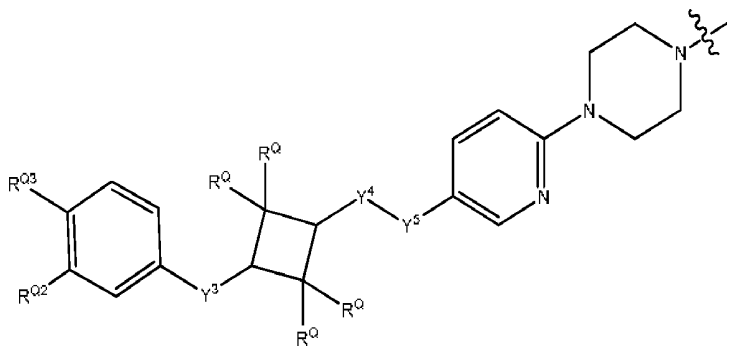
[0301] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1

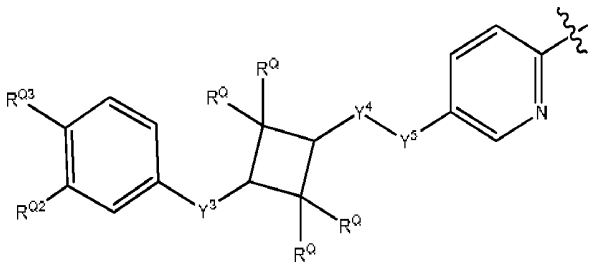
é  ou  , em que cada R_{22} é independentemente halo, H, alquil, haloalquil, ciano ou nitro opcionalmente substituídos; e cada R_{23} é independentemente H, halo, CF_3, alquil, alcóxi, haloalquil, ciano ou nitro opcionalmente substituídos.

[0302] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é selecionado do grupo consistindo em:

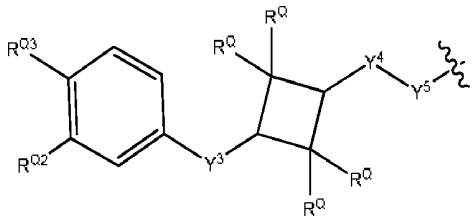


[0303] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura selecionada dentre as seguintes estruturas mostradas abaixo, onde um  indica o ponto de ligação de um ligante peptídico ou uma ULM:

 ,



, e



,

em que:

R^{Q2} é um H, halogênio, CH_3 ou CF_3;

R^{Q3} é um H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroaril, ou aril;

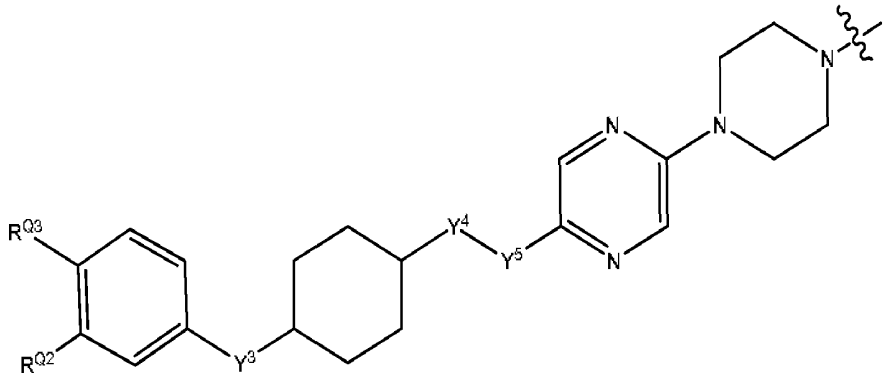
R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, ou C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil, cíclico, ou heterocíclico); e

R^Q é, cada um independentemente, H, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, ou C_{1-6} alcoxil), ou dois R^Q juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos.

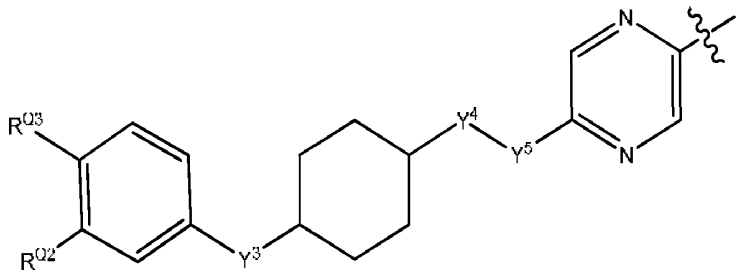
[0304] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, cada R^Q é independentemente H ou CH_3. Em outra modalidade, R^{Q3} é CN.

[0305] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a

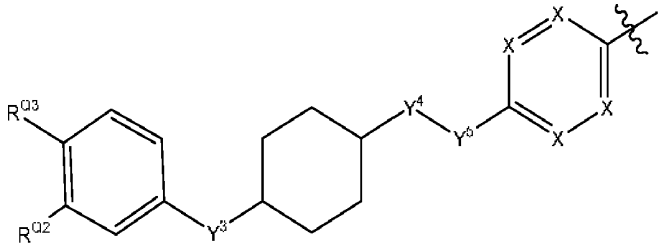
ABM compreende uma estrutura selecionada dentre as seguintes estruturas mostradas abaixo, onde um ~~ indica o ponto de ligação de um ligante peptídico ou uma ULM:



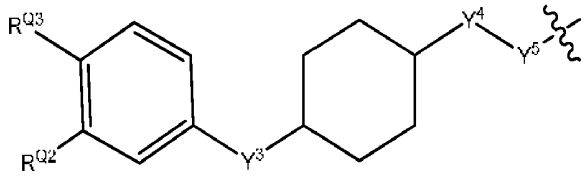
,



,



, e



,

em que:

R^{Q2} é um H, halogênio, CN, CH_3 ou CF_3; e

R^{Q3} é um H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2},

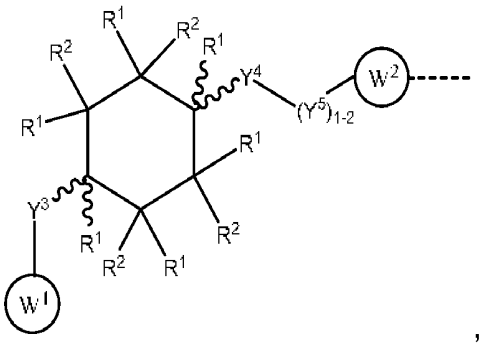
$CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroaril, ou aril e

R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, ou C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil, cíclico, ou heterocíclico); e

X é N ou C.

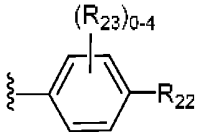
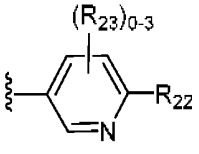
[0306] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, R^{Q3} é um CN.

[0307] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura mostrada abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de fixação de uma fração do ligante peptídico ou uma ULM ou uma CLM:



,

em que:

W^1 é  ou  ;

cada R_{22} é, independentemente, H ou -CN;

cada R_{23} é independentemente H, halo, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi, ou $–CF_3$;

Y^3 é uma ligação ou O;

Y^4 é uma ligação ou NH;

Y^5 é uma ligação, C=O, C_1-C_6 heteroaril, ou C_1-C_6 aril;

R^1, R^2, são, independentemente, H, ou C_1-C_6 alquil (linear ou ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, ou C_{1-6} alcoxil);

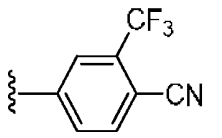
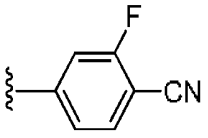
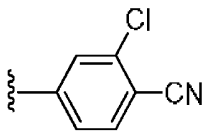
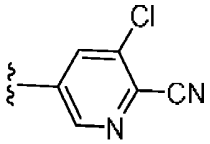
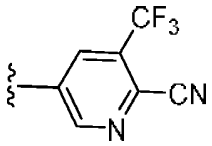
W^2 é uma ligação, C_{1-6} aril, C_{1-6} heteroaril, C_{1-6} alicíclico, ou C_{1-6} heterocíclico, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1-10 R^{W2}; e

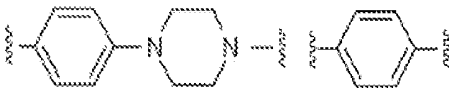
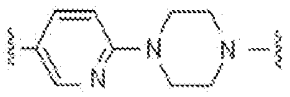
cada R^{W2} é, independentemente, H, ou halo; e

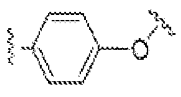
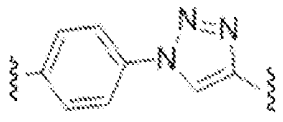
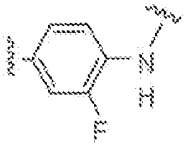
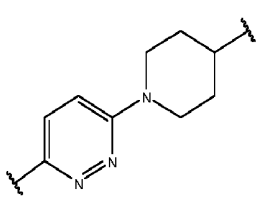
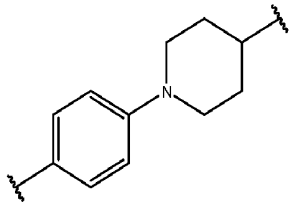
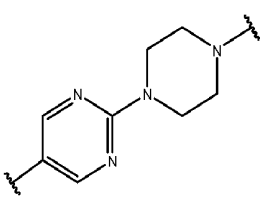
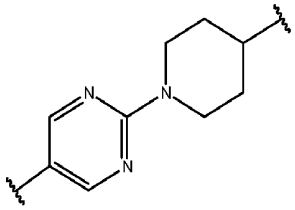
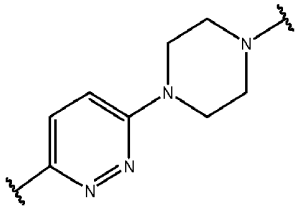
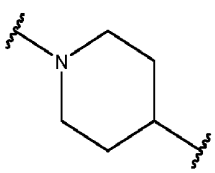
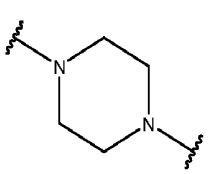
〰 representa uma ligação que pode ser estereoespecífica ((R) ou (S)) ou não estereoespecífica.

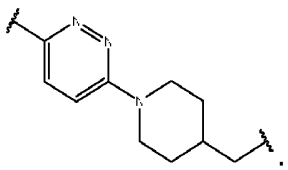
[0308] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

[0309] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é selecionado do grupo consistindo em:

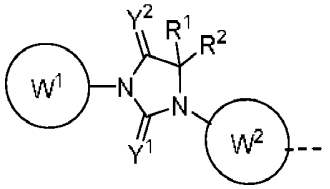

;

;

;

;

.

[0310] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^2 é selecionado do grupo consistindo em:

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; e

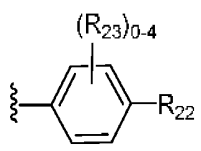
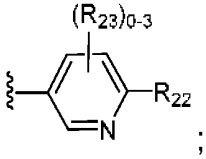


[0311] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura selecionada dentre, mas não limitada às estruturas mostradas abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de ligação de uma fração do ligante peptídico ou uma ULM:



ABM-a ,

em que:

W^1 é  ou  ;

cada R_{22} é, independentemente, H ou -CN;

cada R_{23} é, independentemente, H, halo, ou $–CF_3$;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, O ou S;

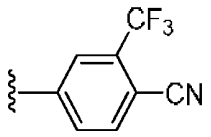
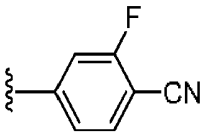
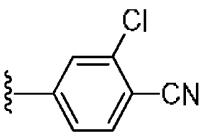
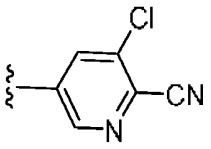
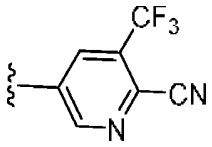
R^1, R^2, são, cada um independentemente, H ou um grupo metil;

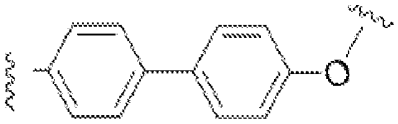
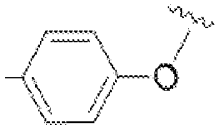
W^2 é uma ligação, C_{1-6} aril, ou heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2}; e

cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais F), OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F).

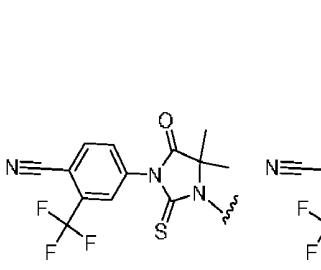
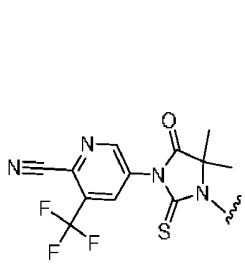
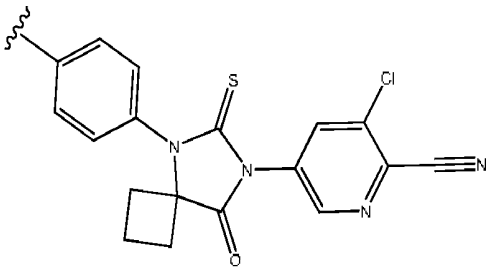
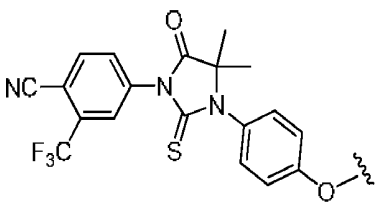
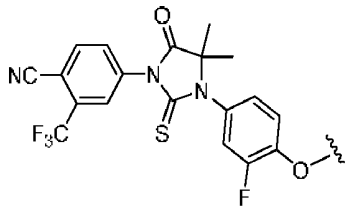
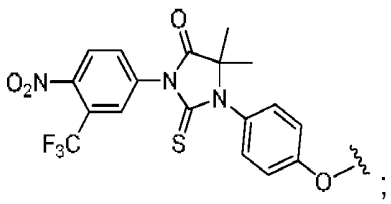
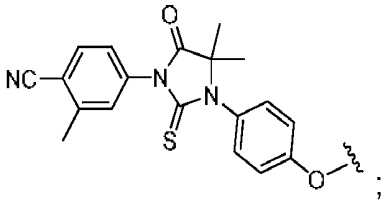
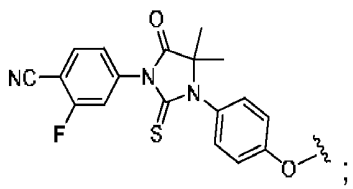
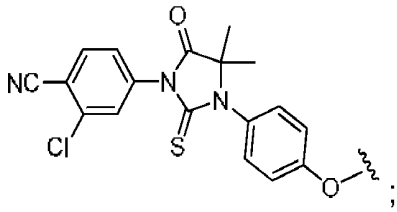
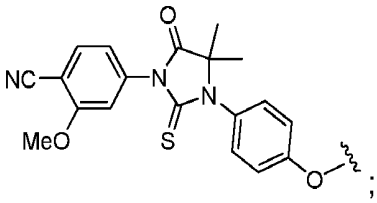
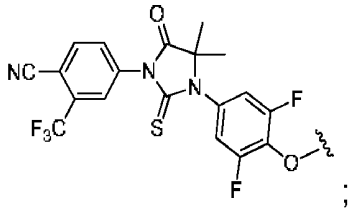
[0312] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

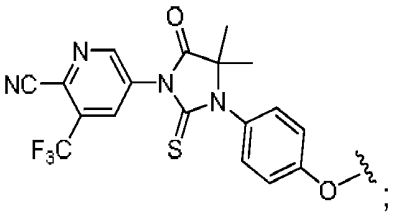
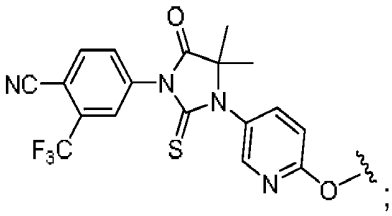
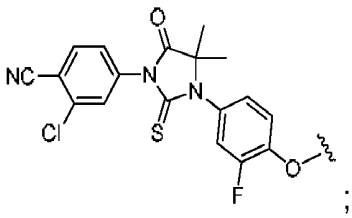
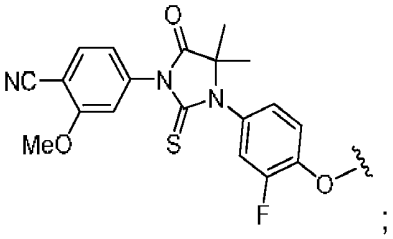
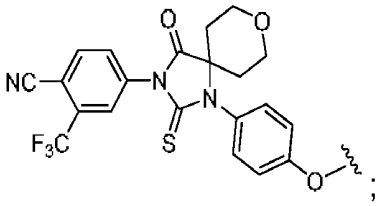
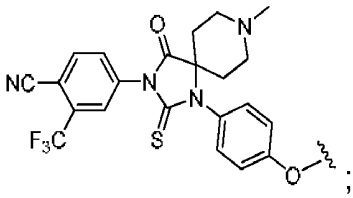
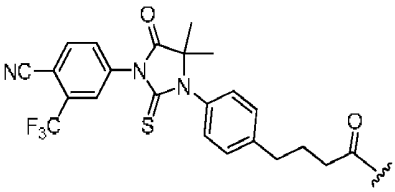
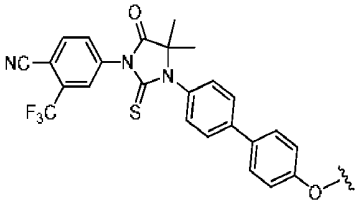
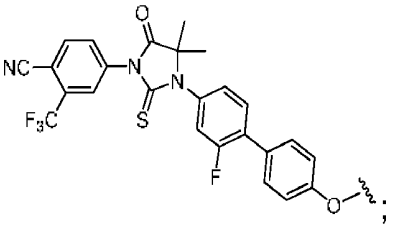
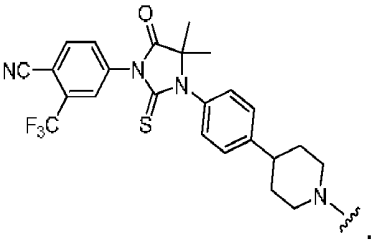
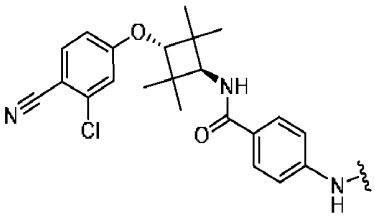
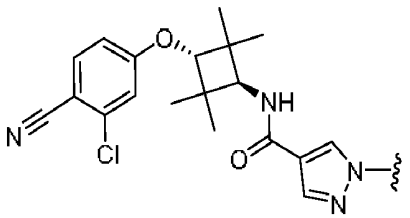
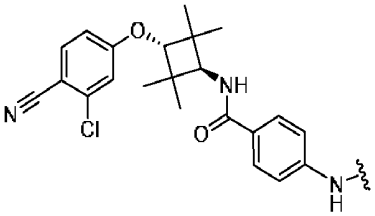
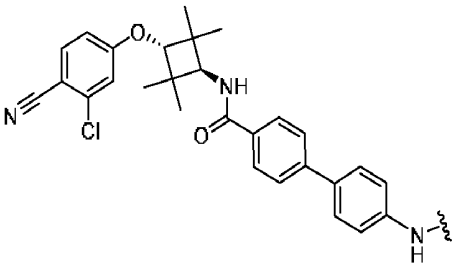
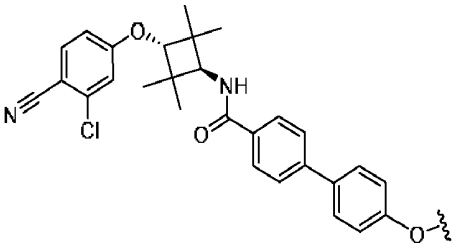
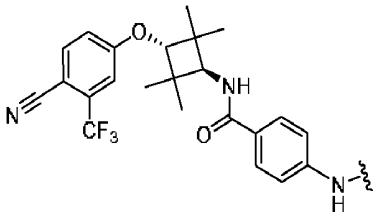
[0313] Em certas modalidades adicionais, W^1 é selecionado dentre o grupo consistindo em:

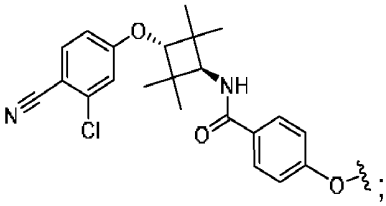
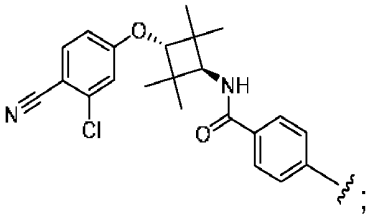
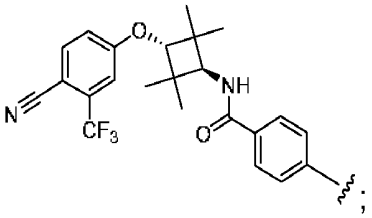

; 
; 
; 
; e 
.

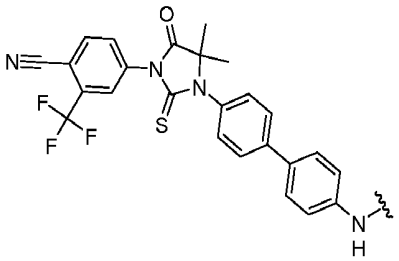
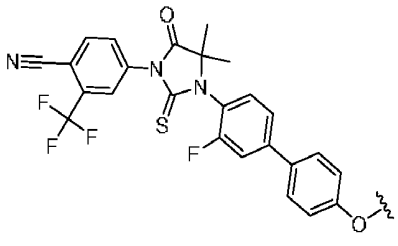
[0314] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W2 é selecionado do grupo consistindo em:  e 
.

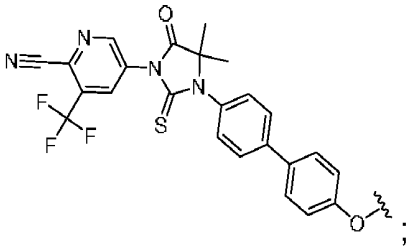
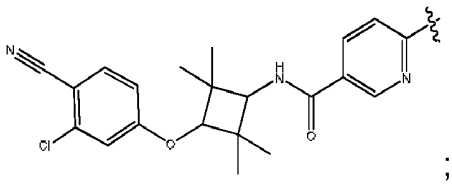
[0315] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM é selecionado dentre o grupo que consiste em:

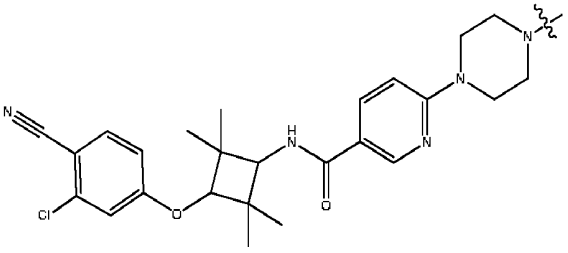
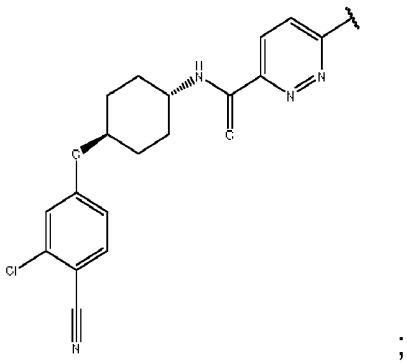




; 
;

; 
; 
;

; 
; 
;

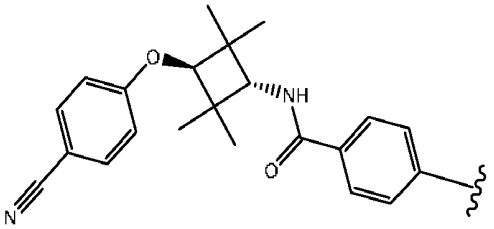
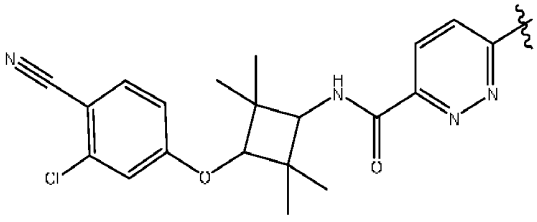

;

;

;

;

;

;

;

;

;

.





;

;

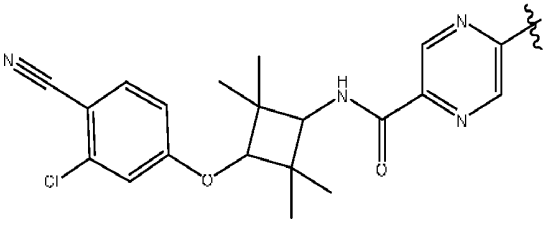
 ;
 ;
 ;

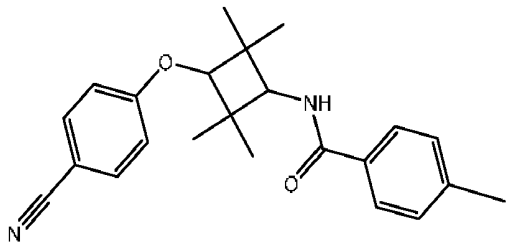
 ;
 ;

 ;
 ;

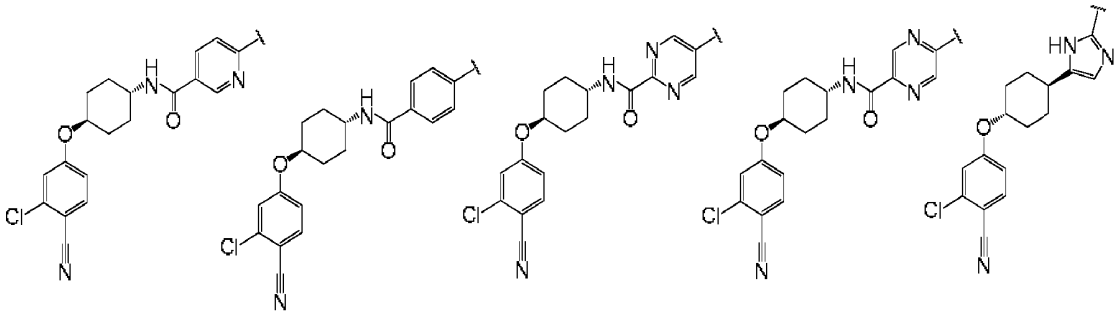
 ;
 ;

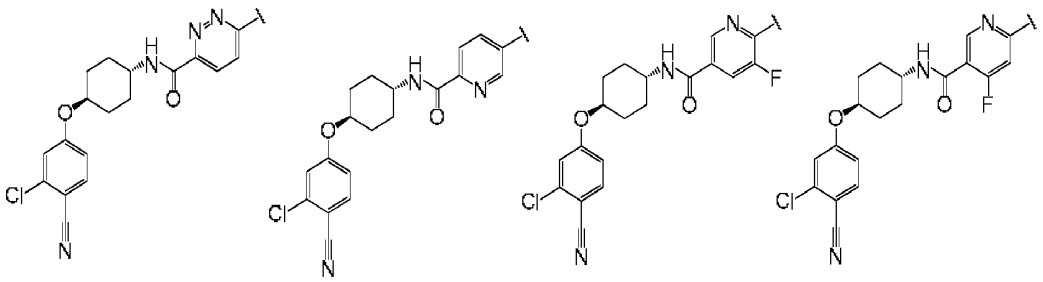
 ;
 ;

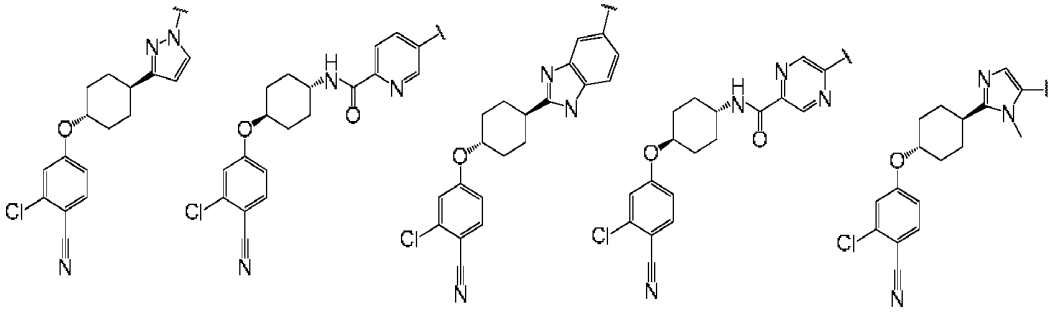


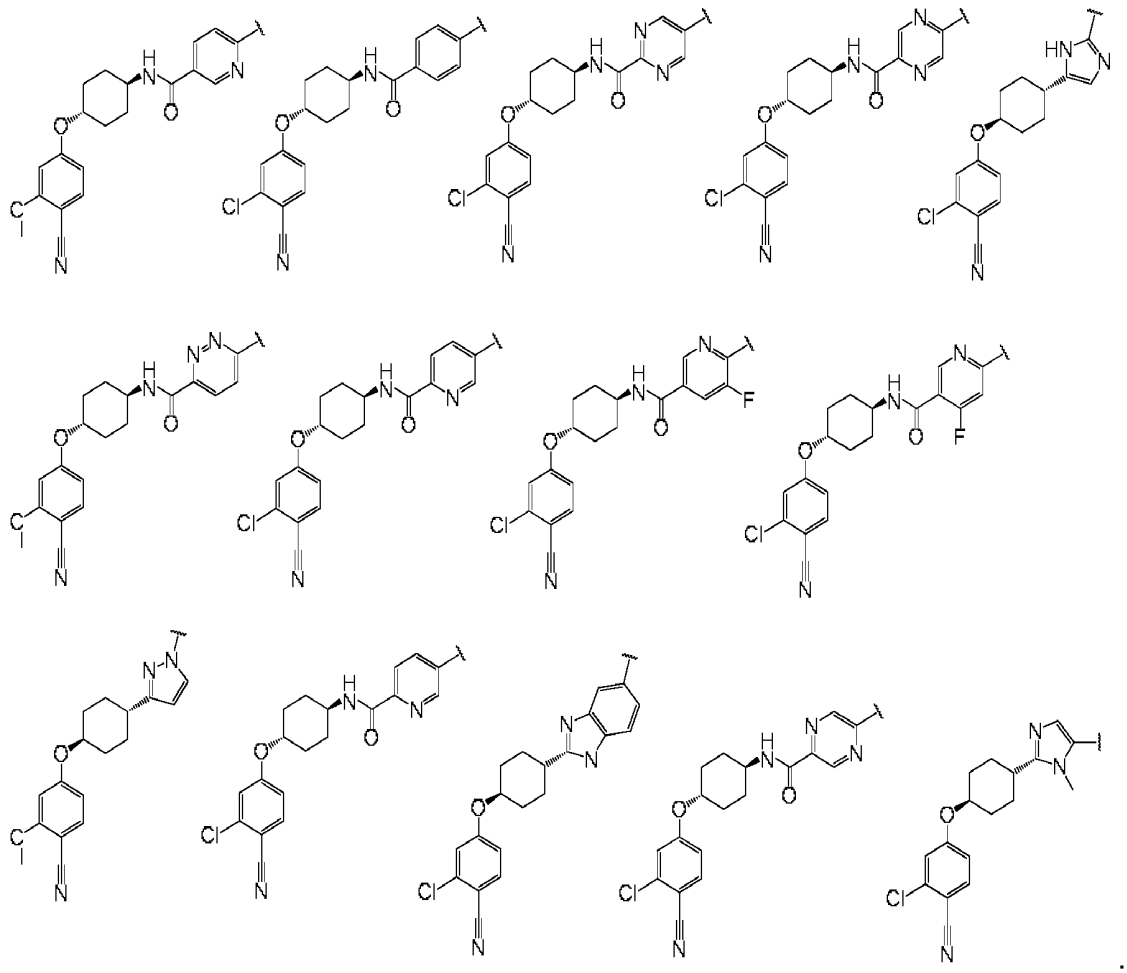


;









[0316] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende a estrutura:



em que:

W^1 é aril ou heteroaril, com cada um independentemente, substituído por 1 ou mais H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2},

$CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroaril, ou aril;

Q é um anel alicíclico com 4 membros com 0-2 heteroátomos, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, cada R^Q é, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

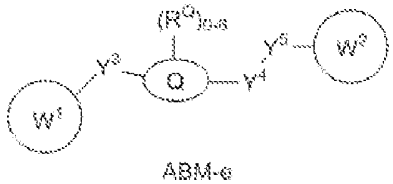
R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil);

W^2 é uma ligação, C_{1-6} alquil, C_{1-6} heteroalquil, O, C_{1-6} alicíclico, heterocíclico, aril, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, ou heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2}; e

cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais F), C_{1-6} heteroalquil, (linear, ramificado, opcionalmente substituído), -OR^{W2A}, OC_{1-3} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais -F), C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} ciclo-heteroalquil (opcionalmente substituído), C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído), C_{1-6} alicíclico (opcionalmente substituído), heterocíclico (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), heteroaril (opcionalmente substituído), hereoaril bicíclico (opcionalmente substituído), aril bicíclico, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$ ou CN; e

R^{W2A} é H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado), ou C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado), cada um opcionalmente substituído por um cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, heterocíclico, heteroaril, halo, ou OC_{1-3} alquil.

[0317] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a descrição fornece um composto de ligação ao receptor de andrógeno compreendendo uma estrutura de:



ABM-6 ,

em que:

W^1 é aril, heteroaril, bicíclico, ou bi-heterocíclico, com cada um independentemente substituído por 1 ou mais H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, NR^{Y1}, O ou S;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroaril, ou aril;

Q é um anel alicíclico ou aromático com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, cada R^Q é, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos;

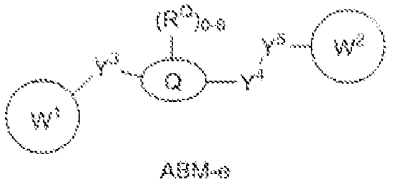
R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou R^1, R^2, juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos;

W^2 é uma ligação, C_{1-6} alquil, C_{1-6} heteroalquil, O, C_{1-6} alicíclico, heterocíclico, aril, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, ou heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2};

cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais F), C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), $-OR^{W2A}$, OC_{1-3} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais -F), C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} , ciclo-heteroalquil, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído), C_{1-6} alicíclico (opcionalmente substituído), heterocíclico (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), ou heteroaril (opcionalmente substituído), hereoaril ou aril bicíclico, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; e

R^{W2A} é H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado), ou C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado), cada um opcionalmente substituído por um cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, heterocíclico, heteroaril, halo, ou OC_{1-3} alquil.

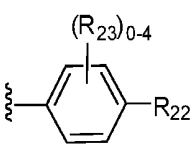
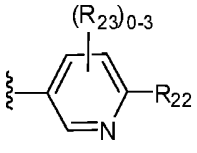
[0318] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, uma fração de ligação ao receptor de andrógeno tem uma estrutura de:



ASM-a

,

em que:

W^1 é  ou  ;

cada R_{22} é, independentemente, H ou -CN;

cada R_{23} é, independentemente, H, halo, ou $–CF_3$;

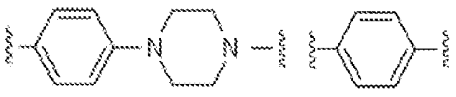
Y^3 é uma ligação ou O;

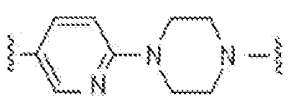
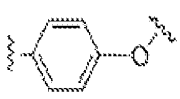
Q é um anel de 4 membros, opcionalmente substituído por 0-4 R^Q, cada R^Q é independentemente H ou metil;

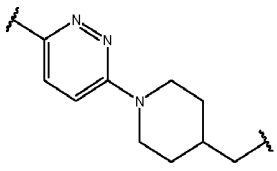
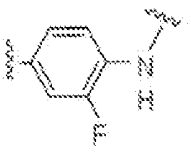
Y4 é uma ligação ou NH;

Y5 é uma ligação, um C=O, ou um C=S; e

cada W^2 é, independentemente, uma ligação, C1-6 aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2}, cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, um anel alicíclico de 6 membros com 1 ou 2 heteroátomos ou um anel aromático de 5 membros com 1 ou 2 ou 3 heteroátomos.

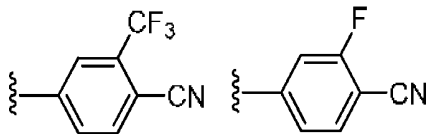
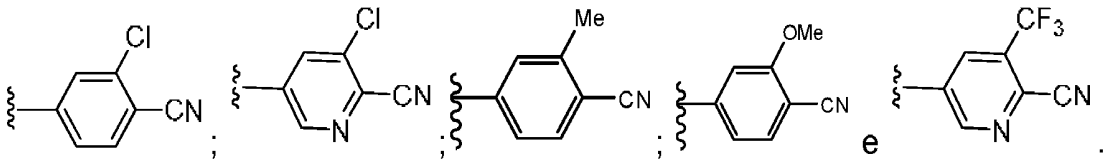
[0319] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^2 é selecionado do grupo consistindo em:  ,

 ,  ,  ,  ,

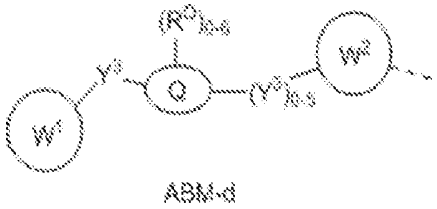
 ; e  .

[0320] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o

W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

[0321] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é selecionado do grupo consistindo em:  ;  e .

[0322] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, uma fração de ligação de andrógeno tem uma estrutura de:



ABM-I ,

em que:

W^1 é aril, independentemente substituído por 1 ou mais halo, CN;

Y^3 são cada um independentemente uma ligação, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O;

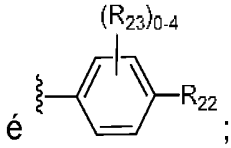
Q é um anel aromático com 5 membros com 1 ou 2 heteroátomos;

R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado);

W^2 é uma ligação, aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2}; e

cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais F), OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F).

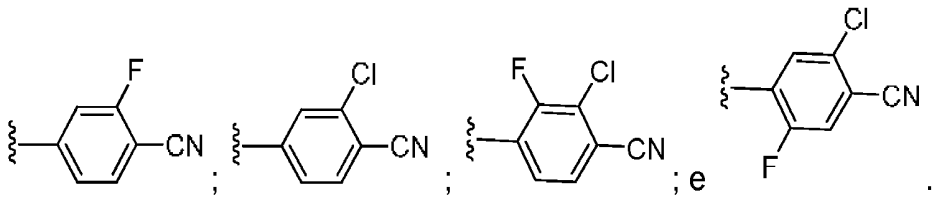
[0323] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

[0324] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é  ;

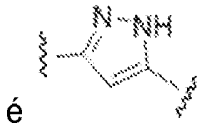
em que cada R_{22} é, independentemente, halo ou CN; e

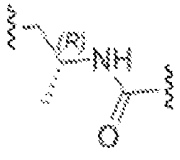
cada R_{23} é, independentemente, H ou halo.

[0325] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é selecionado do grupo consistindo em:

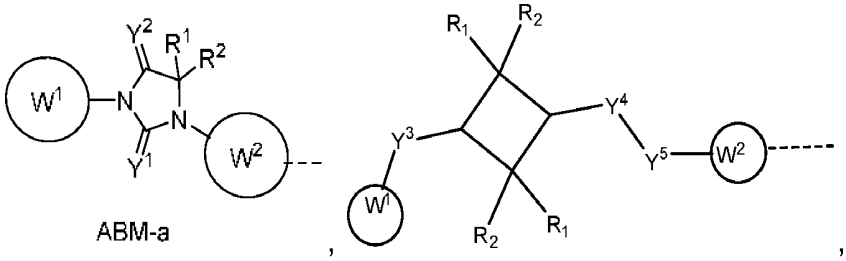


[0326] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, Q é  .

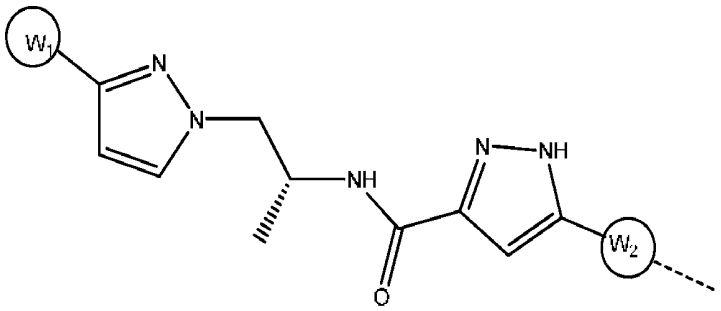
[0327] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^2 é  .

[0328] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, $(Y^3)_{0-5}$ é  .

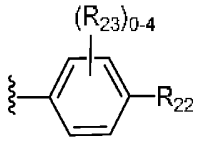
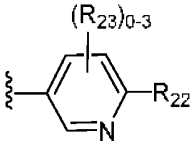
[0329] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura selecionada dentre, mas não limitada às estruturas mostradas abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de ligação de uma fração do ligante peptídico ou uma ULM, tal como uma CLM:



ABM-a



em que:

W^1 é  ou  ;

cada R_{22} é, independentemente, H ou -CN;

cada R_{23} é, independentemente, H, halo, ou $–CF_3$;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, O ou S;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, ou SO_2;

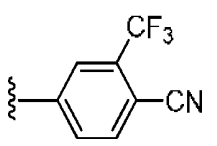
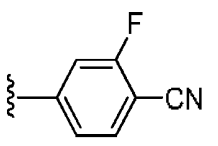
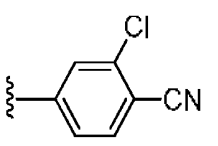
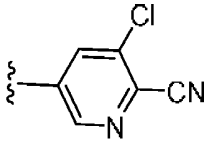
R^1, R^2, são, cada um independentemente, H ou um grupo metil;

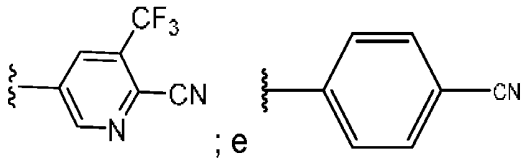
W^2 é uma ligação, C_{1-6} aril, ou heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^{W2}; e

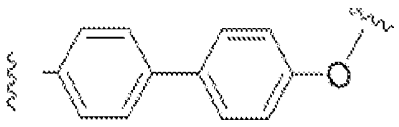
cada R^{W2} é, independentemente, H, halo, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais F), C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} ciclo-heteroalquil, OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F).

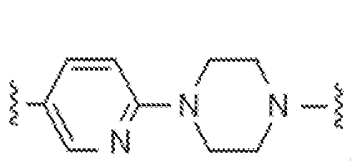
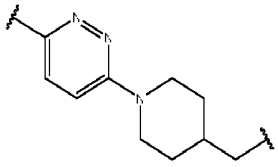
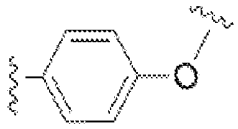
[0330] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

[0331] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W^1 é selecionado do grupo consistindo em:

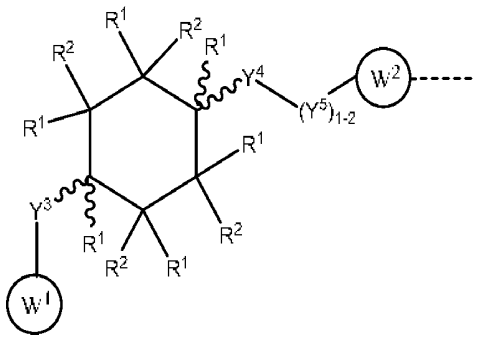
 ;  ;  ;  ;


; e

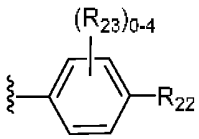
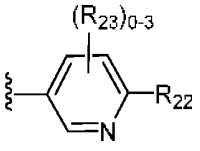
[0332] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, W2 é selecionado do grupo consistindo em:  ,

 ,  e  .

[0333] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a ABM compreende uma estrutura mostrada abaixo, onde uma linha tracejada indica o ponto de fixação de uma fração do ligante peptídico ou uma ULM ou uma CLM:


,

em que:

W^1 é  ou  ;

cada R_{22} é, independentemente, H ou -CN;

cada R_{23} é, independentemente, H, halo, ou $–CF_3$;

Y^3 é uma ligação ou O;

Y^4 é uma ligação ou NH;

Y^5 é uma ligação, C=O, C_1-C_6 heteroaril, ou C_1-C_6 aril;

R^1, R^2 são, cada um independentemente, H, ou C_1-C_6 alquil (linear,

ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, ou C_{1-6} alcoxil);

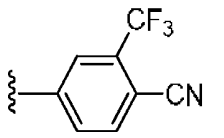
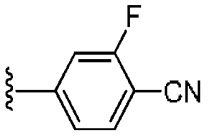
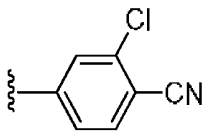
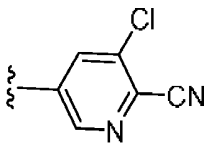
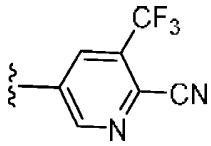
W^2 é uma ligação, C_{1-6} aril, C_{1-6} heteroaril, C_{1-6} alicíclico, ou C_{1-6} heterocíclico, com cada um opcionalmente substituído por 1-10 R^{W2}; e

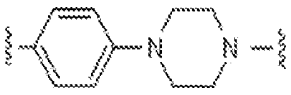
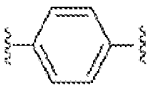
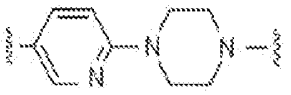
cada R^{W2} é, independentemente, H, ou halo; e

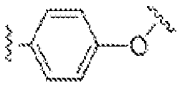
[0334] ~~~ representa uma ligação que pode ser estereoespecífica ((R) ou (S)) ou não estereoespecífica.

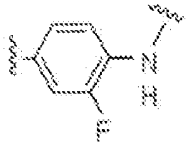
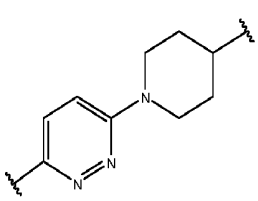
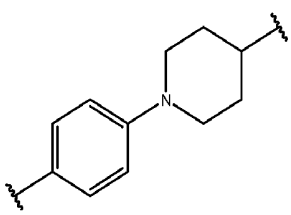
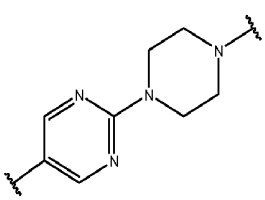
[0335] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o W^2 é covalentemente acoplado a um ou mais grupos ULM ou CLM, ou um ligante peptídico ao qual está ligado um ou mais grupos ULM ou CLM, conforme descrito neste documento.

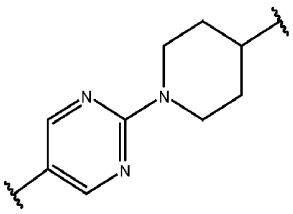
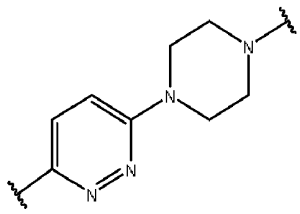
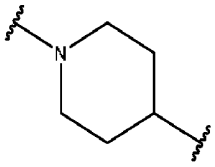
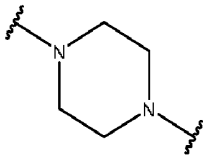
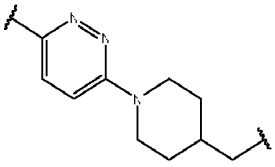
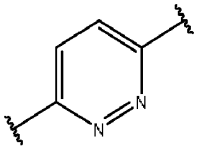
[0336] Em certas modalidades adicionais, W^1 é selecionado dentre o grupo consistindo em:


;

;

;

;

.

[0337] Em certas modalidades adicionais, W^2 é selecionado dentre o grupo consistindo em:

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

; e

.

[0338] Em certas modalidades, o composto de ligação ao receptor de androgênio de ABM é selecionado dentre o grupo consistindo em:

trans-2-Cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrila;

cis-2-Cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrila;

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

trans N-[3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butila;

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

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

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

4-Metóxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

trans 1-(2-Hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

trans 6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

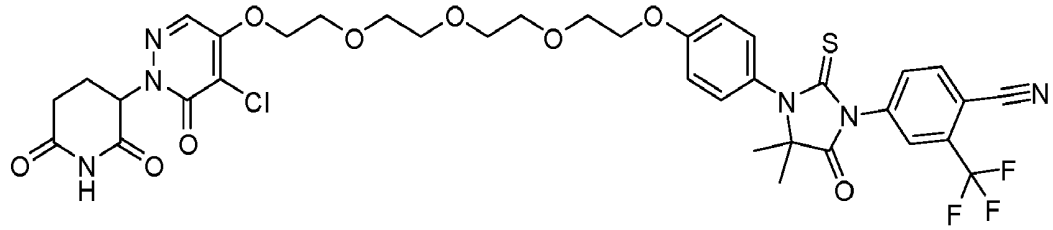
trans 4-[(5-Hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida; e

trans 2-({5-[(4-{[3-(3-cloro-4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)aminopentil}óxi)acetato de terc-butila; e

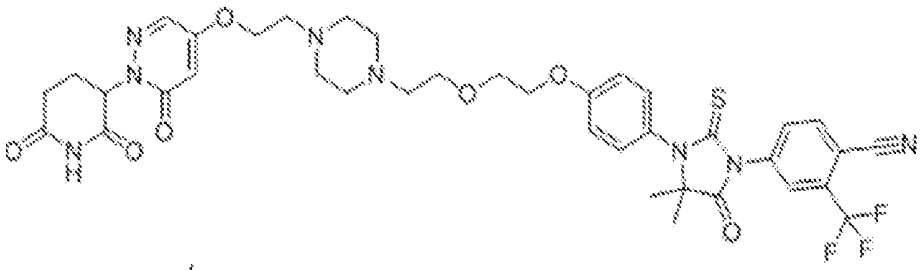
N-((1r,3r)-3-(4-cianofenóxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-metilbenzamida.

[0339]

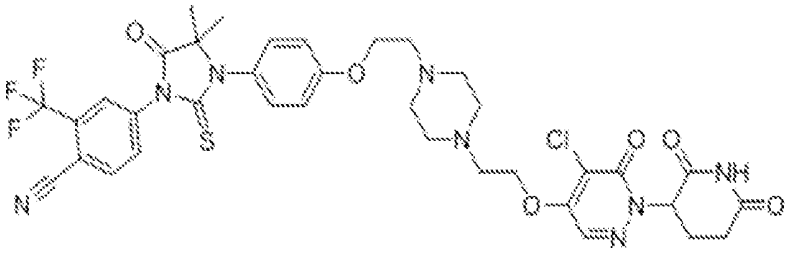
[0340] Em certas modalidades, a descrição fornece, mas não está limitada a, moléculas PROTAC do receptor de andrógeno exemplificativo (PROTAC 3 até PROTAC-30), incluindo sais, progenitores, polimorfos, análogos, derivados e formas deuteradas destes:



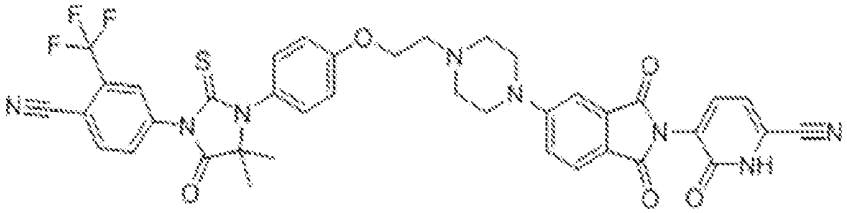
(PROTAC-3)



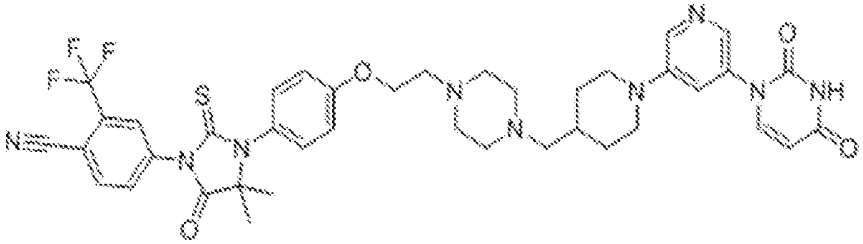
(PROTAC-4)



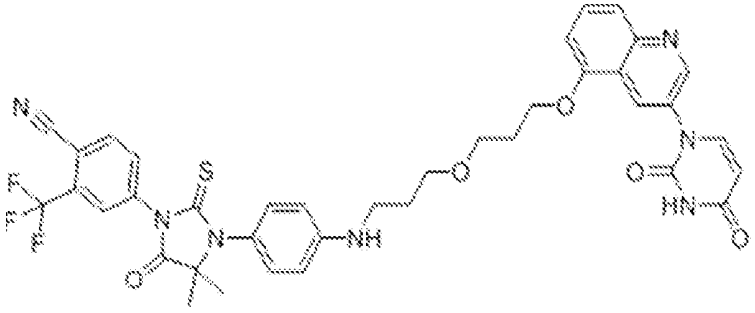
(PROTAC-5)



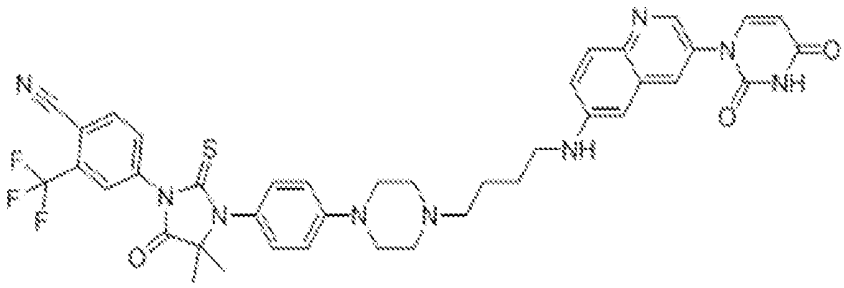
(PROTAC-6)



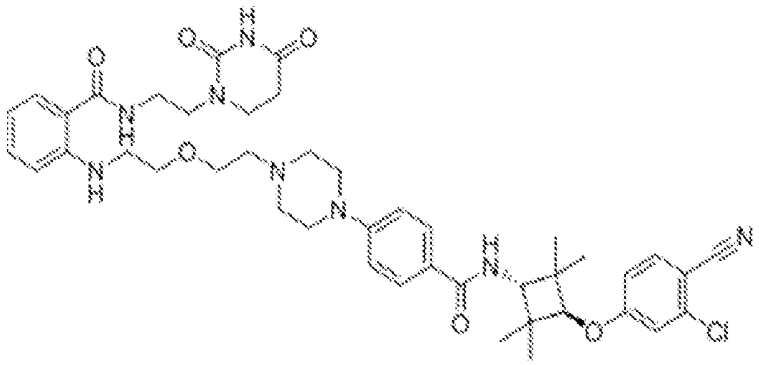
(PROTAC-7)



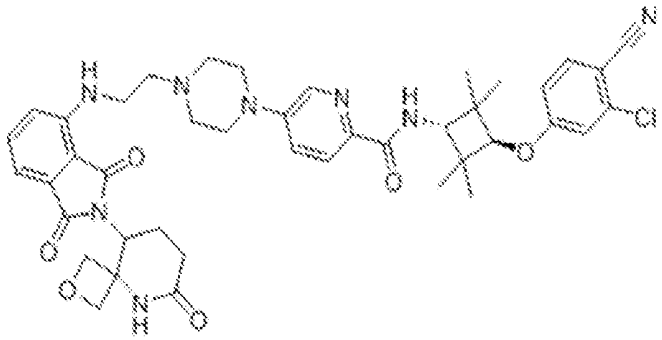
(PROTAC-8)



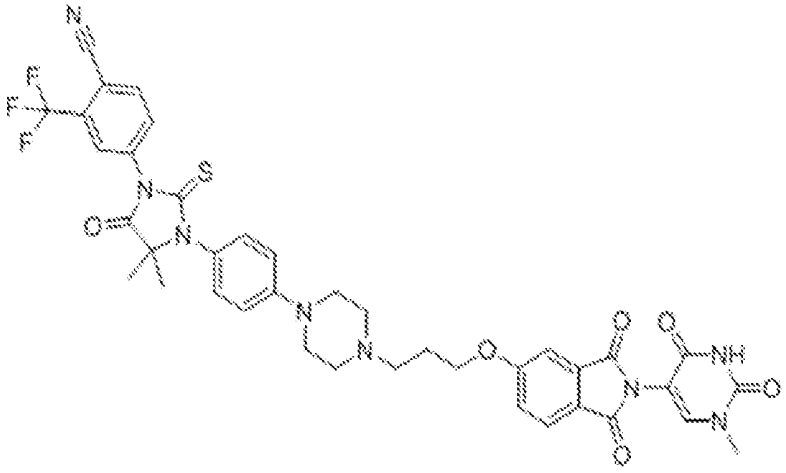
(PROTAC-9)



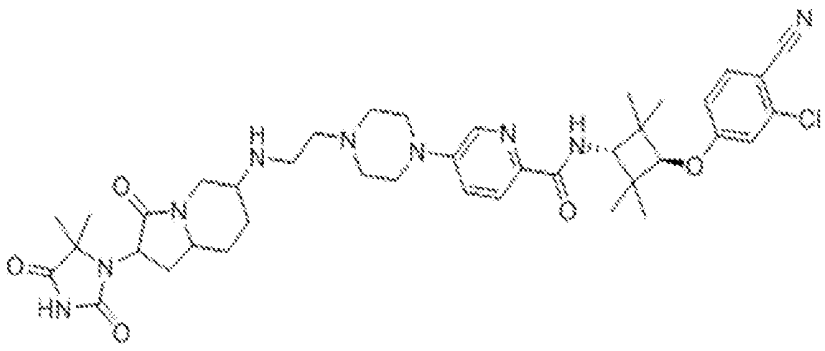
(PROTAC-10)



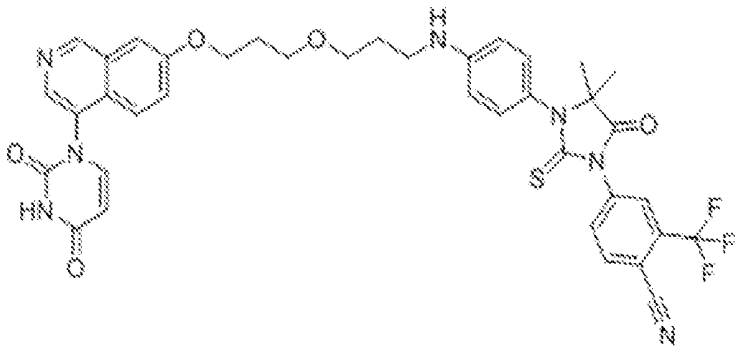
(PROTAC-11)



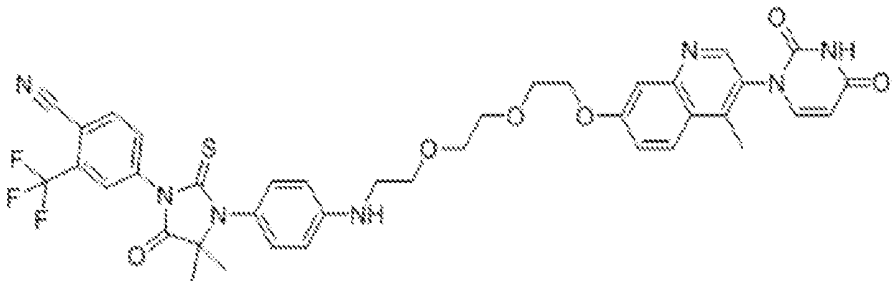
(PROTAC-12)



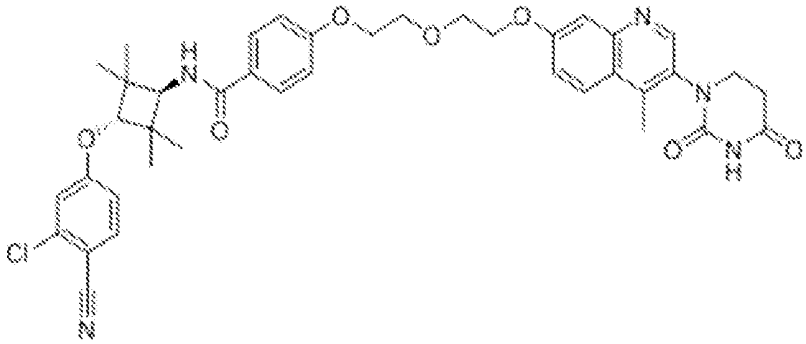
(PROTAC-13)



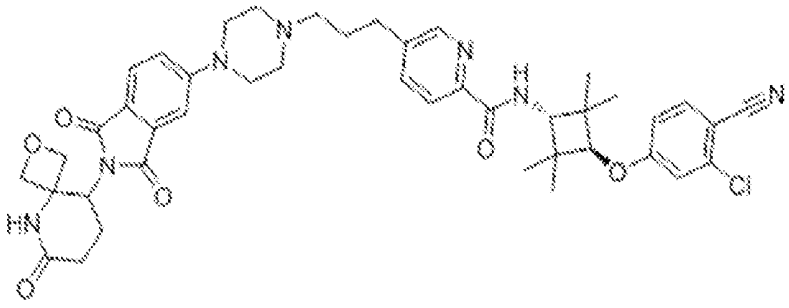
(PROTAC-14)



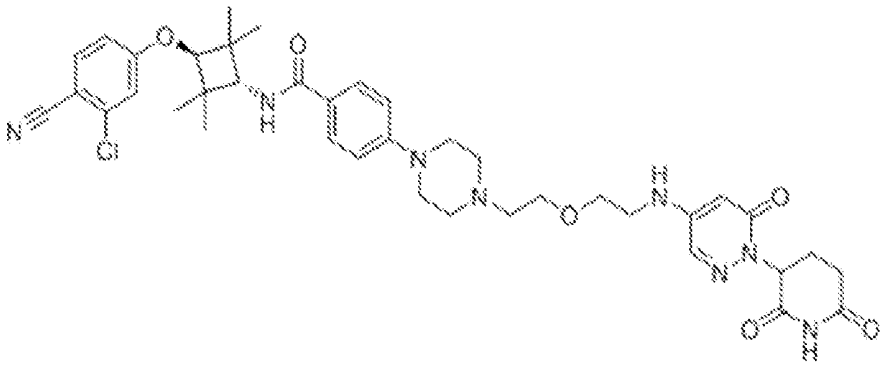
(PROTAC-15)



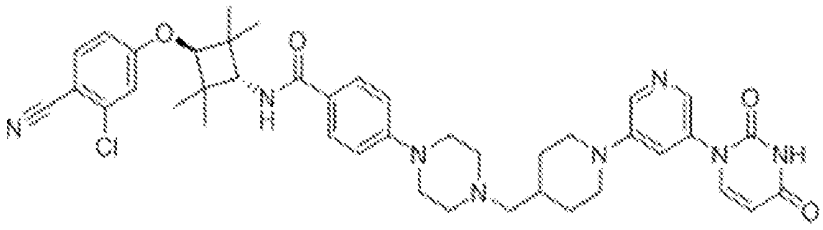
(PROTAC-16)



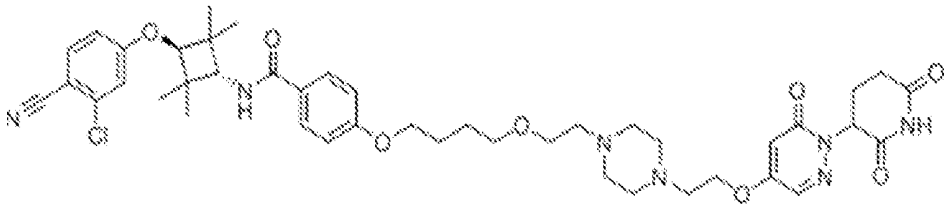
(PROTAC-17)



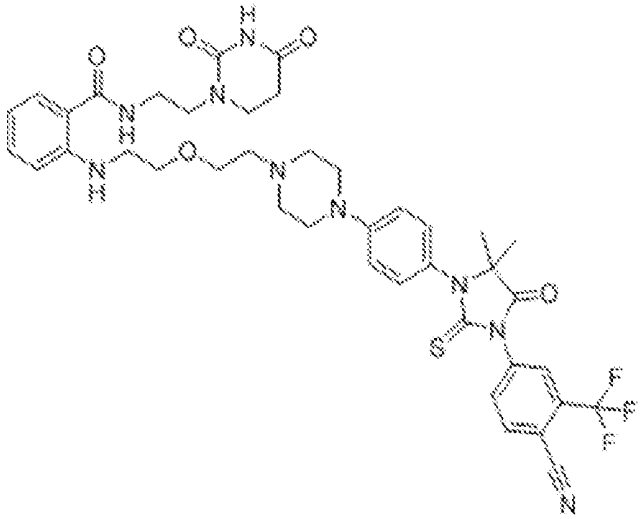
(PROTAC-18)



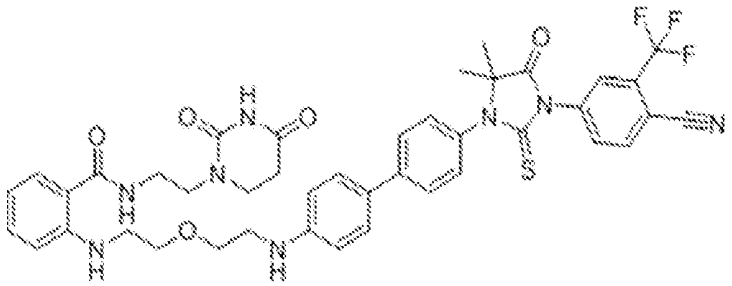
(PROTAC-19)



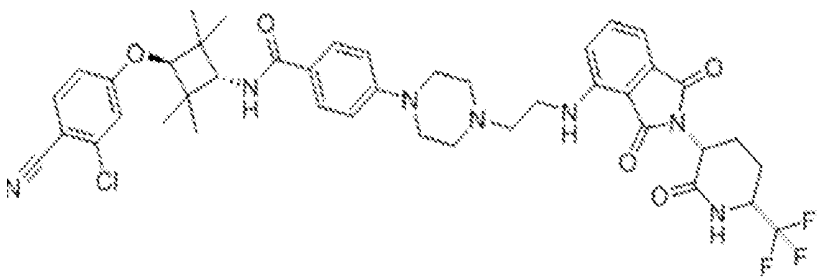
(PROTAC-20)



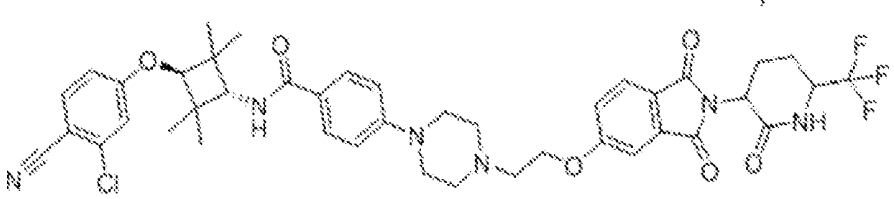
(PROTAC-21)



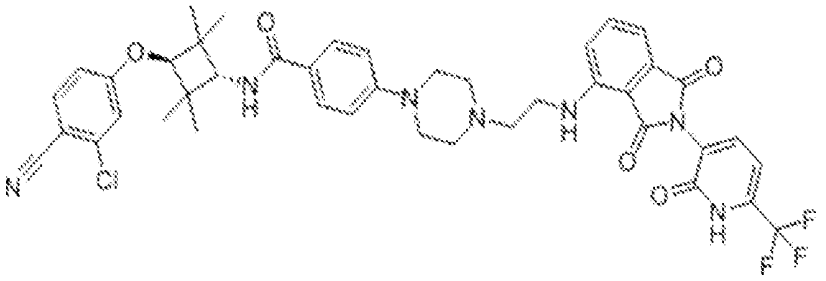
(PROTAC-22)



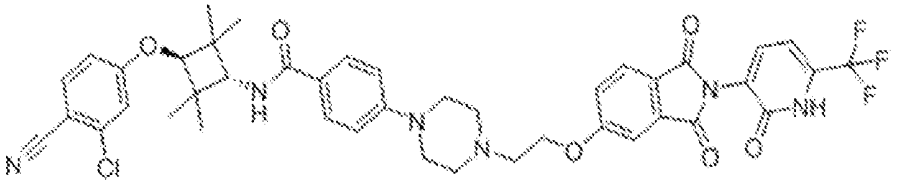
(PROTAC-23)



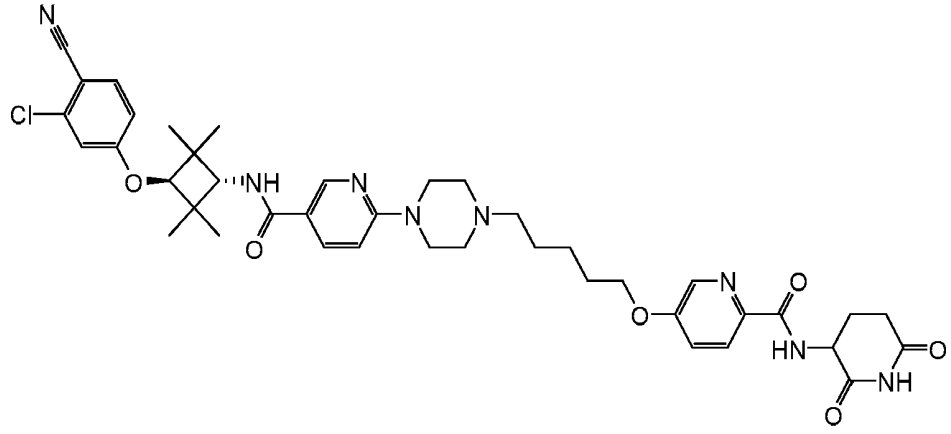
(PROTAC-24)



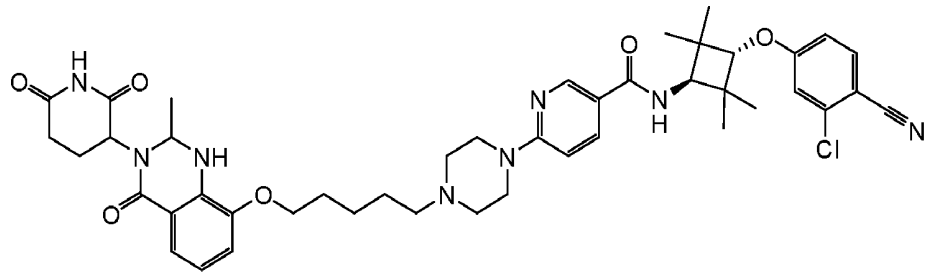
(PROTAC-25)



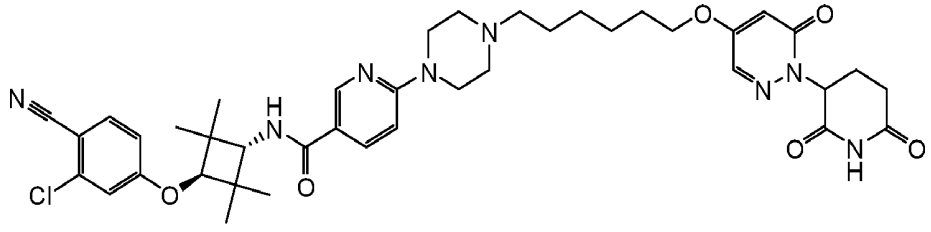
(PROTAC-26)



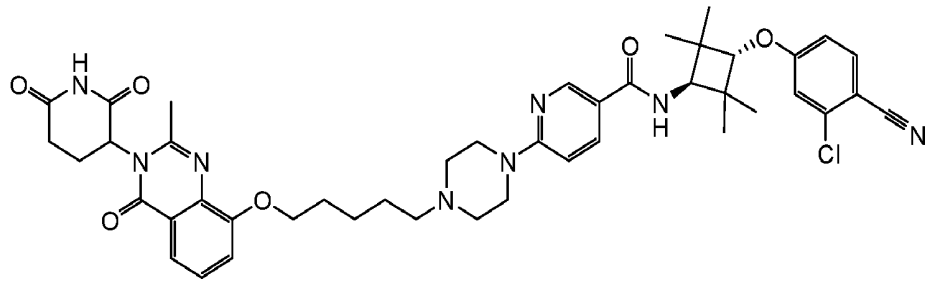
(PROTAC-27)



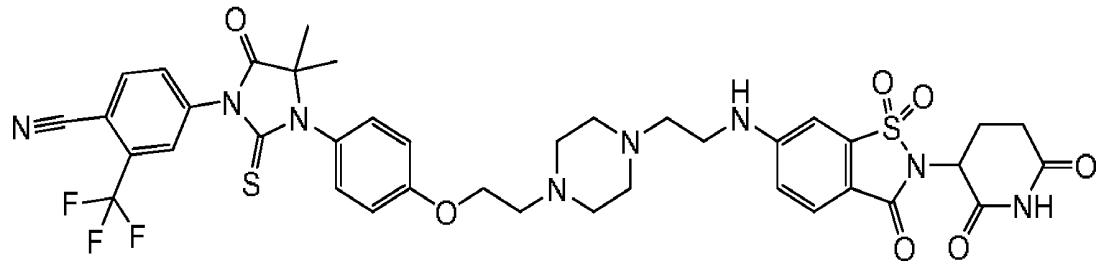
(PROTAC-28)



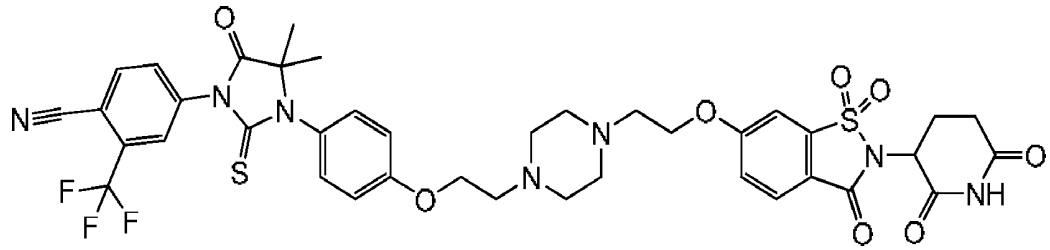
(PROTAC-29)



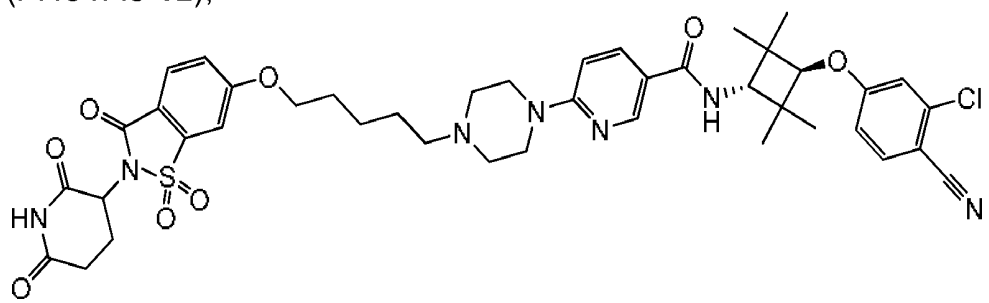
(PROTAC-30),



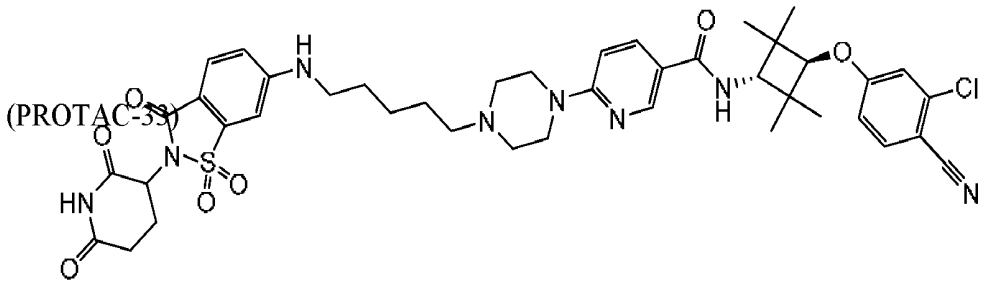
(PROTAC-31),



(PROTAC-32),

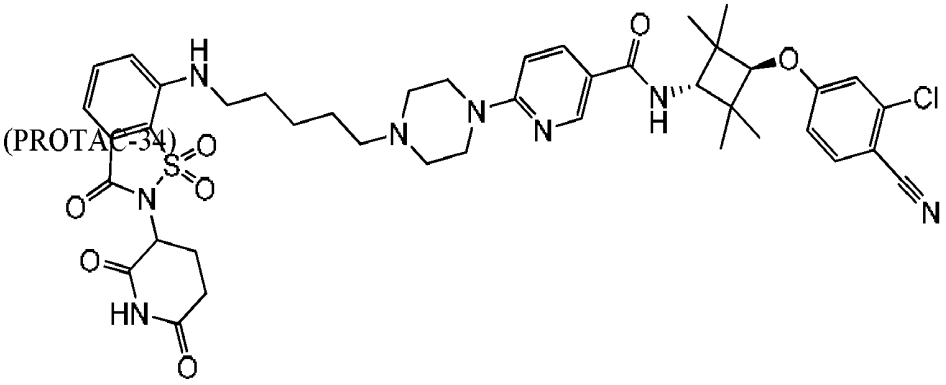


,



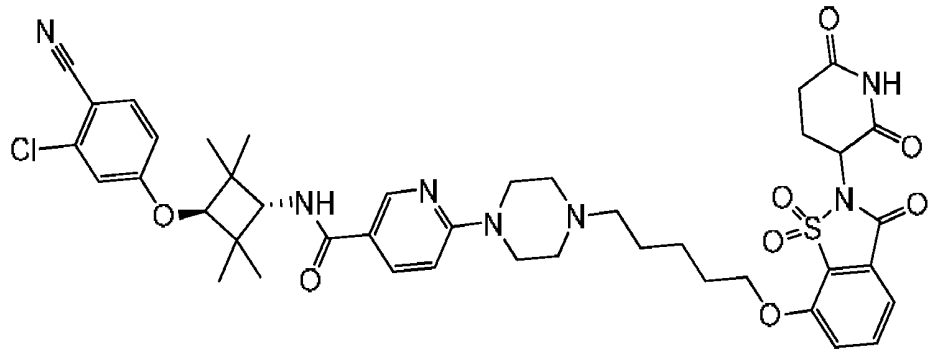
(PROTAC-33)

, (PROTAC-34)

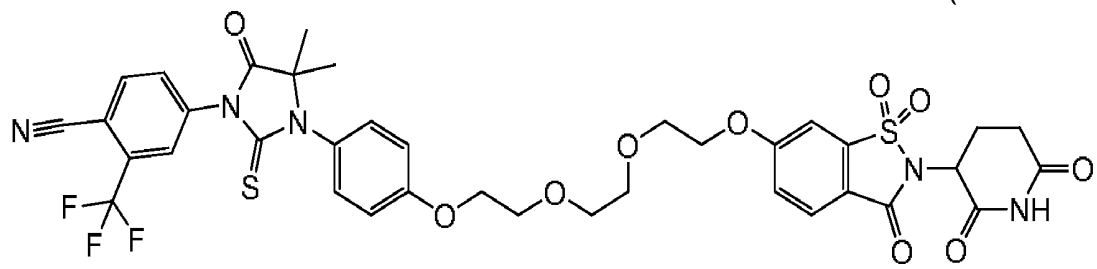


(PROTAC-34)

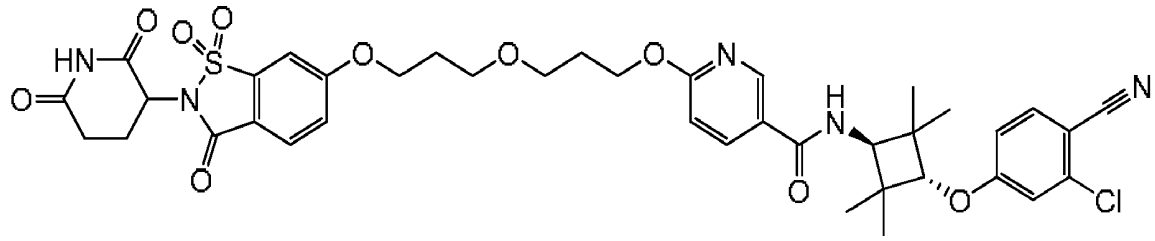
(PROTAC-35),



(PROTAC-36),



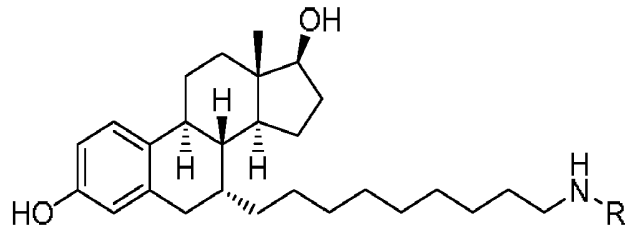
(PROTAC-37), ou



(PROTAC-38).

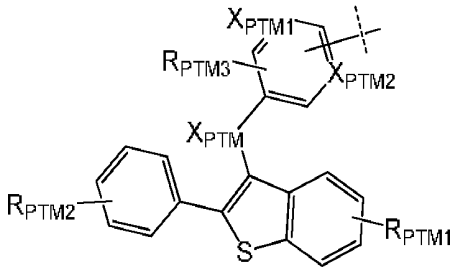
[0341] **XIII. Compostos Visando o Receptor de Estrogênio (ER) ICI-182780**

[0342] 1. Ligante do Receptor de Estrogênio

[0343] 

[0344] (Derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)).

[0345] Em qualquer modalidade ou aspecto descritos neste documento, a PTM pode ser representada pela Fórmula PTM-I:



,

PTM-I

em que:

X_{PTM} é O ou C=O;

cada um dentre X_{PTM1} e X_{PTM2} é independentemente selecionado dentre N ou CH;

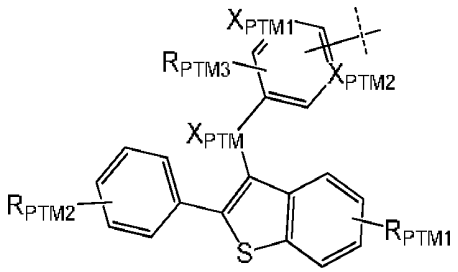
R_{PTM1} é independentemente selecionado dentre OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquil inferior, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou aril no éster;

pelo menos um R_{PTM2}, cada um independentemente selecionado dentre H, OH, halogênio, CN, CF_3, SO_2-alquil, O-alquil inferior;

pelo menos um R_{PTM3}, cada um independentemente selecionado dentre H, halogênio; e

a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, CLM, CLM', PTM, PTM' ou uma combinação destes.

[0346] Em qualquer modalidade ou aspecto descritos neste documento, a PTM pode ser representada pela Fórmula PTM-I:



,

PTM-I

em que:

X_{PTM} é O ou C=O;

cada um dentre X_{PTM1} e X_{PTM2} é independentemente selecionado dentre N ou CH;

R_{PTM1} é independentemente selecionado dentre OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquil inferior, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou aril no éster;

cada R_{PTM2} é independentemente selecionado dentre H, OH, halogênio, CN, CF_3, SO_2-alquil, O-alquil inferior;

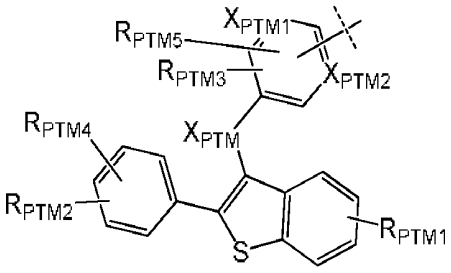
cada R_{PTM3} é independentemente selecionado dentre H, halogênio;

a PTM-I compreende pelo menos um R_{PTM2}, pelo menos um R_{PTM3}, ou uma combinação destes nos respectivos anéis; e

a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, CLM, CLM', PTM, PTM' ou uma combinação destes.

[0347] Em qualquer modalidade ou aspecto descrito neste documento, PTM-I tem pelo menos um dentre: dois R_{PTM2}, dois R_{PTM3}, ou uma combinação destes.

[0348] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é representada pela Fórmula PTM-II:



,

PTM-II

em que:

X_{PTM} é O ou C=O;

cada um dentre X_{PTM1} e X_{PTM2} é independentemente selecionado dentre N ou CH;

R_{PTM1} é independentemente selecionado dentre OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquil inferior, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou aril no éster;

R_{PTM2} e R_{PTM4} são independentemente selecionados dentre H, OH, halogênio, CN, CF_3, SO_2-alquil, O-alquil inferior;

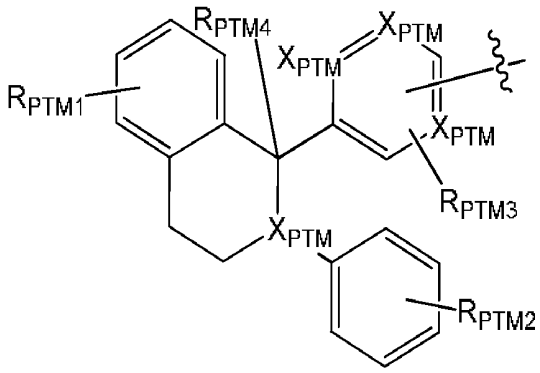
R_{PTM3} e R_{PTM5} são independentemente selecionados dentre H, halogênio; e

a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, CLM, CLM', PTM, PTM' ou uma combinação destes.

[0349] Em aspecto ou modalidade descritos neste documento, $O(CO)R_{PTM}$ funciona como uma pró-droga do fenol correspondente na Fórmula PTM-I ou PTM-II.

[0350] Em qualquer modalidade ou aspecto descritos neste documento, o O-alquil inferior de PTM-I ou PTM-II é uma cadeia alquil com número de carbonos de 1 a 3.

[0351] Em aspecto ou modalidade descritos neste documento, a presente divulgação fornece um composto ou PTM da Fórmula (I_{PTM}):



,

Fórmula (I_{PMT})

em que:

cada X_{PTM} é, independentemente, CH, N;

 indica o sítio de ligação de pelo menos um ligante peptídico, CLM, CLM', PTM, PTM', ou uma combinação destes;

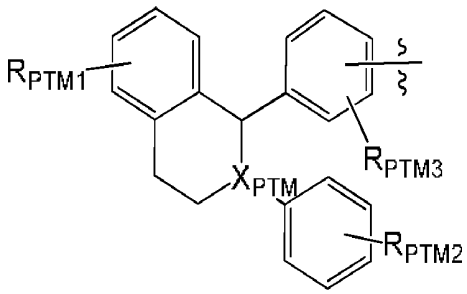
cada R_{PTM1} é, independentemente, OH, halogênio, $O(CO)R_{PTM}$, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou cicloalquil com 1 a 6 carbonos ou grupos aril, a substituição pode ser mono, di ou tri-substituída;

cada R_{PTM2} é, independentemente, H, halogênio, CN, CF_3, alcóxi, em que a substituição pode ser uma mono ou di-substituição; e

cada R_{PTM3} é, independentemente, H, halogênio, em que a substituição pode ser mono ou di-substituição; e

[0352] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a

PTM é representada pela Fórmula (II_{PTM}):



,

Fórmula (II_{PMT})

em que:

X_{PTM} é CH, N;

indica o sítio de ligação de pelo menos um ligante peptídico, CLM, CLM', PTM, PTM', ou uma combinação destes;

cada R_{PTM1} é, independentemente, OH, halogênio (por exemplo, F);

cada R_{PTM2} é, independentemente, H, halogênio, (por exemplo, F), CF_3, em que a substituição pode ser mono ou di-substituição; e

cada R_{PTM3} é, independentemente, halogênio (por exemplo, F), em que a substituição pode ser mono ou di-substituição.

[0353] Em determinadas modalidades, pelo menos um de

X_{PTM} da Fórmula (II_{PTM}) é CH;

R_{PTM1} da Fórmula (II_{PTM}) é OH;

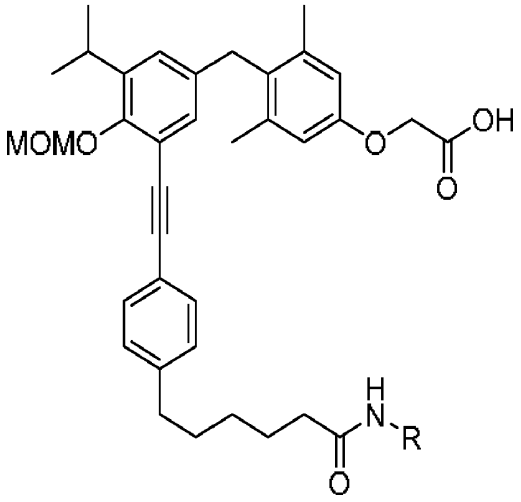
R_{PTM2} da Fórmula (II_{PTM}) é H;

cada R_{PTM3} da Fórmula (II_{PTM}) é independentemente H ou F; ou

uma combinação destes.

[0354] **XIV. Compostos Visando o Receptor de Hormônio da Tireoide (TR)**

[0355] **1.** Ligante do Receptor de Hormônio da Tireoide (derivados)

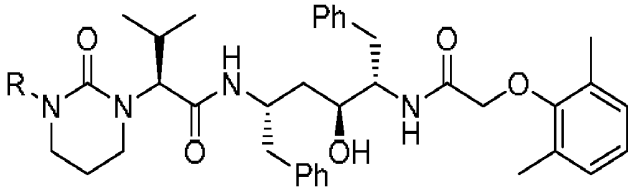


[0356]

[0357] (derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação de grupo –(L-CLM) e MOMO indica um grupo metoxitetoxi).

[0358] **XV. Compostos Direcionados a Protease de HIV**

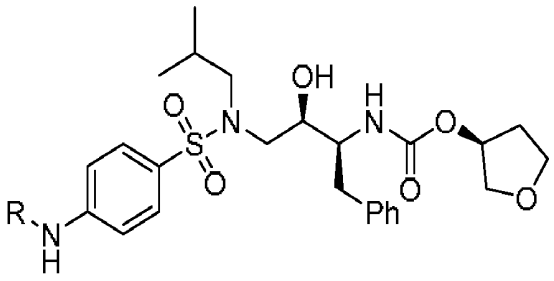
[0359] **1.** Inibidor da Protease HIV (derivada)



[0360]

[0361] (derivada onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 521-538.

[0362] **2.** Inibidor da Protease HIV

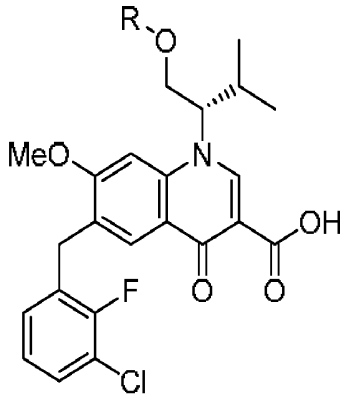


[0363]

[0364] (derivado onde "R" designa um sítio potencial para o grupo do ligante peptídico L ou fixação de grupo –(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 521-538.

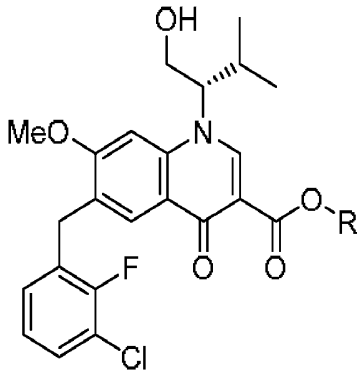
[0365] **XVI. Compostos Visando a Integrase HIV**

[0366] **1**. Inibidor de Integrase HIV (derivado)

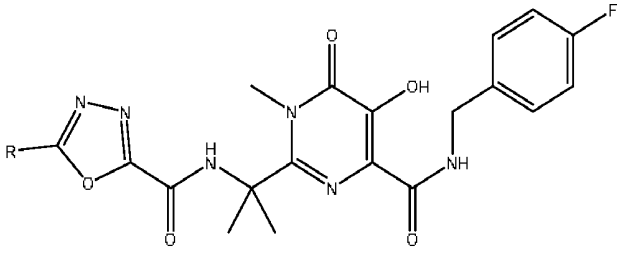
[0367] 

[0368] (derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6466.

[0369] 2. Inibidor de Integrase HIV (derivado)

[0370] 

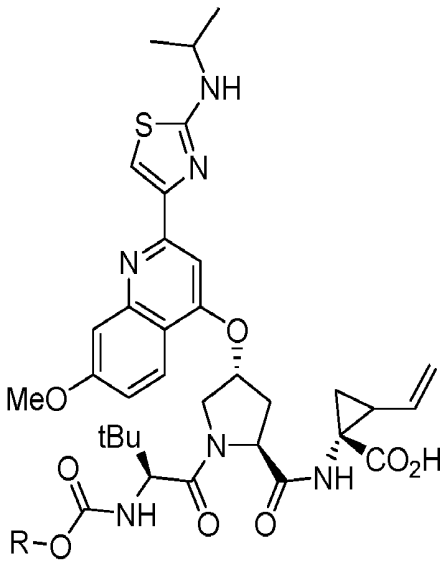
[0371] 3. Inibidor de Isetntress de Integrase HIV (derivado)

[0372] 

[0373] (derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)). Ver, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6466.

[0374] <u>XVII. Compostos Visando a Protease HCV</u>

[0375] 1. Inibidores da Protease HCV (derivada)

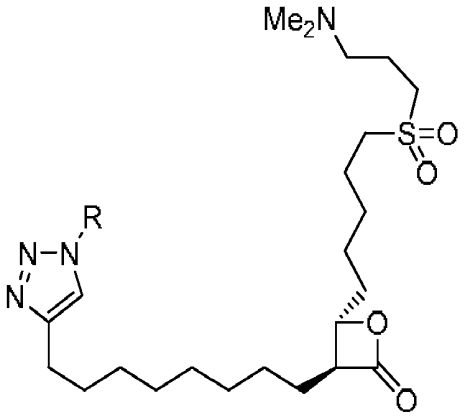


[0376]

[0377] (derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)).

[0378] **XVIII. Compostos Visando a Proteína Acil Tioesterase-1 e -2 (APT1 e APT2)**

[0379] 1. Inibidor de APT1 e APT2 (derivado)



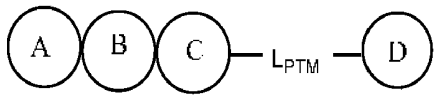
[0380]

[0381] (derivado onde "R" designa um sítio para o grupo do ligante peptídico L ou fixação do grupo –(L-CLM)). Ver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9838-9842, onde L é um grupo do ligante peptídico, conforme descrito de outra forma neste documento, e o grupo CLM é conforme descrito de outra forma neste documento, de tal modo que –(L-CLM) se liga ao grupo CLM a um grupo PTM, conforme descrito neste documento.

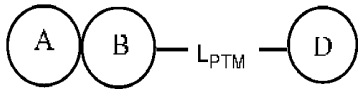
[0382] **VIV. Composto Visando a Proteína Tau**

[0383] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM pode incluir uma porção de ligação a proteína Tau. Por exemplo, a PTM

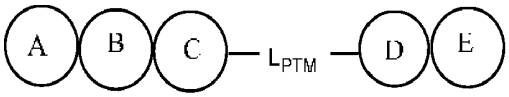
pode ser representada pela Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula, VII, Fórmula, VIII, Fórmula IX, Fórmula X ou Fórmula XI:



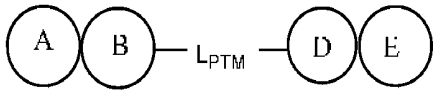
I



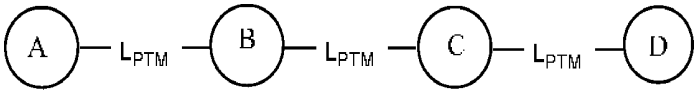
II



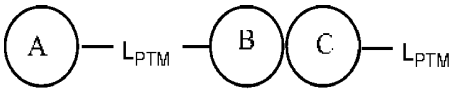
III



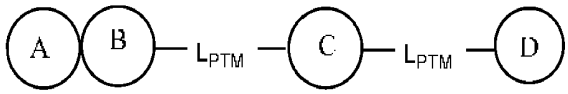
IV



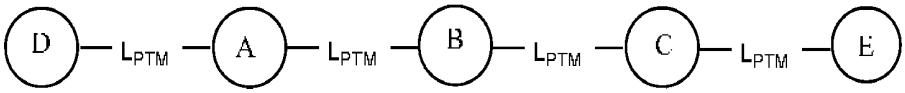
V



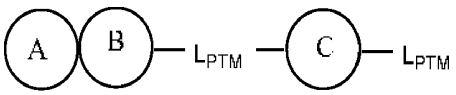
VI



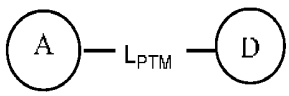
VII



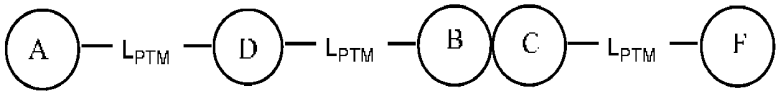
VIII



IX



X



XI

,

em que:

A, B, C, D, E e F são independentemente selecionados dentre um anel de aril ou heteroaril com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, um cicloalquil ou um heterocicloalquil com 4 a 7 membros opcionalmente substituído, em que o

contato entre os círculos indica fusão de anel; e

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação, um alquil, um alquenil ou um alquinil, opcionalmente interrompido por um ou mais anéis (isto é, cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril), ou um ou mais grupos funcionais selecionados dos grupos -O-, -S-, -NR^1_{PTM}-(em que R^1_{PTM} é selecionado dentre H ou alquil), -N=N-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, ou -OC(O)NH-, em que o referido grupo funcional é opcionalmente localizado em qualquer extremidade do ligante peptídico.

[0384] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, os anéis aril e heteroaril de A, B, C, D, E e F de PTM são opcionalmente substituídos por 1–3 substituintes, cada um independentemente selecionado dentre alquil, alquenil, haloalquil, halogênio, hidroxil, alcóxi, fluoroalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometil e ciano, em que os referidos grupos alquil e alquenil são ainda opcionalmente substituídos.

[0385] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, os anéis de pelo menos um dentre A, B, C, F, ou uma combinação destes, é selecionado dentre anéis de aril ou heteroaril com 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos.

[0386] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM tem a estrutura química de Fórmula I, em que:

os anéis A, B e C são, independentemente, anéis de aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros;

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação ou um alquil e

D é selecionado dentre aril, heteroaril com 6 membros ou heterocicloalquil,

em que A, B, C e D são opcionalmente substituídos por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxil, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino ou ciano.

[0387] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM tem a estrutura química de Fórmula I, em que:

A e C são um fenil ou um anel heteroaril com 6 membros;

B é um anel heteroaril com 5 membros;

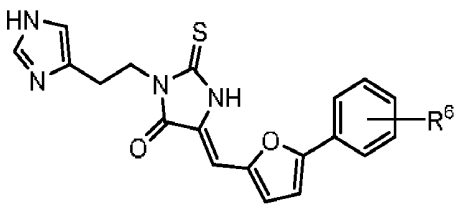
L_{PTM} é uma ligação; e

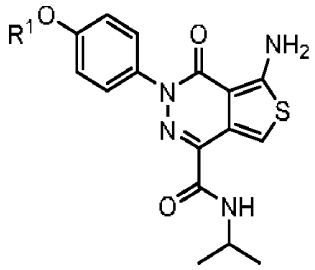
D é um anel de heteroaril com 6 membros ou de heterocicloalquil com 6 membros;

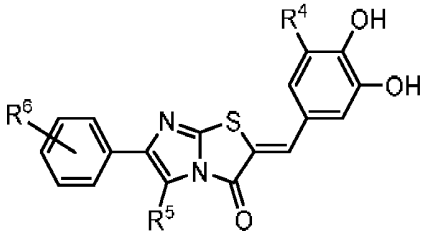
em que cada A, B, C e D é independente e opcionalmente substituído por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxil, alcóxi, amino, dialquilamino ou ciano, e em que um átomo de nitrogênio de qualquer um dos anéis A, B, C e D não está diretamente conectado a um heteroátomo ou a um átomo de carbono, ao qual outro heteroátomo está diretamente ligado.

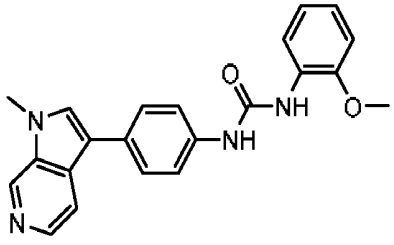
[0388] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM tem a estrutura química de Fórmula III ou IV, em que A, B e C são anéis aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros, L_{PTM} é selecionada dentre uma ligação ou um alquil, e D e E são anéis aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros, em que A, B, C, D e E são opcionalmente substituídos por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino ou ciano.

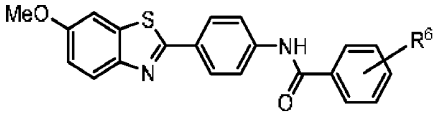
[0389] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é representada pela seguinte estrutura química:

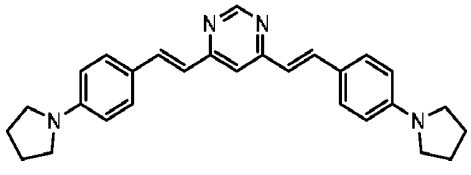


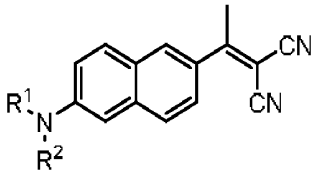


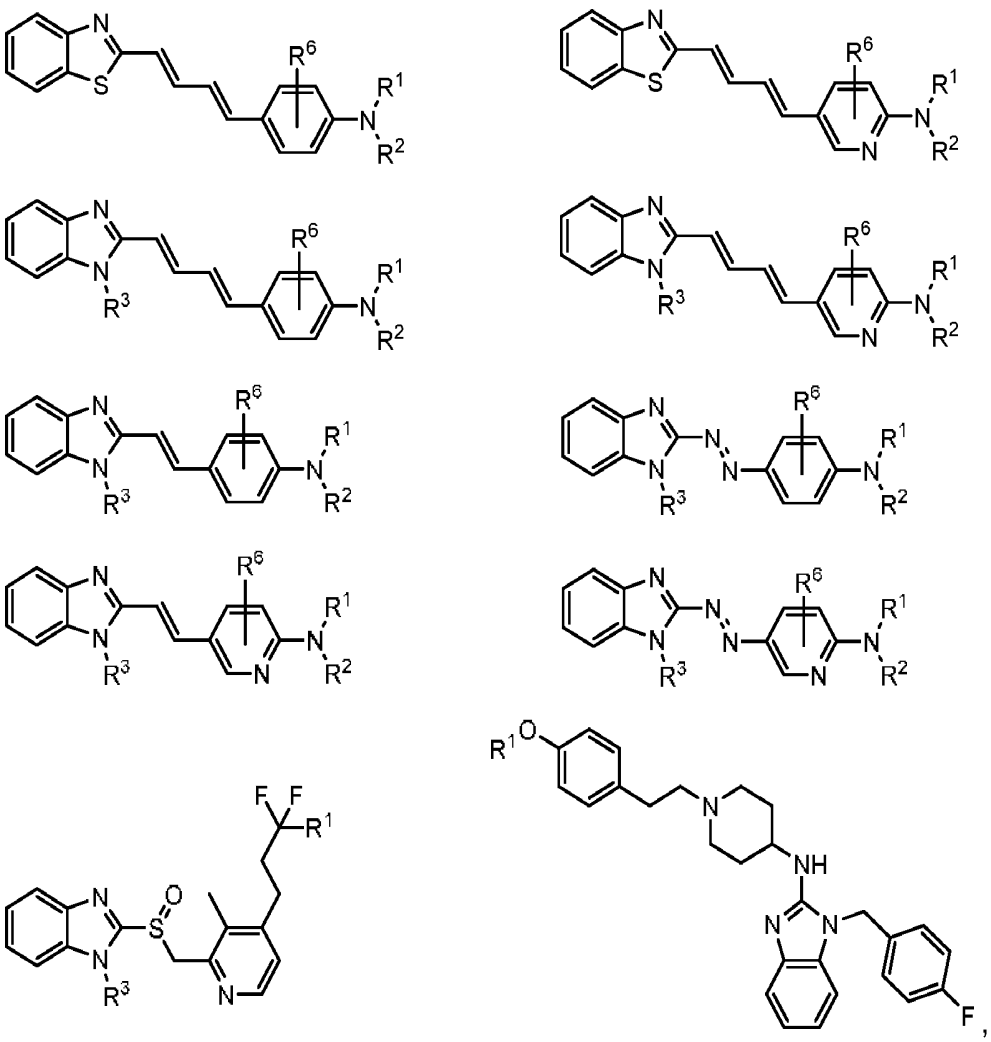












em que:

R^1, R^2 e R^3 são independentemente selecionados dentre H, metil, etil, 2-fluoroetil e 2,2,2-trifluoroetil;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados dentre H, metil, etil e halogênio; e

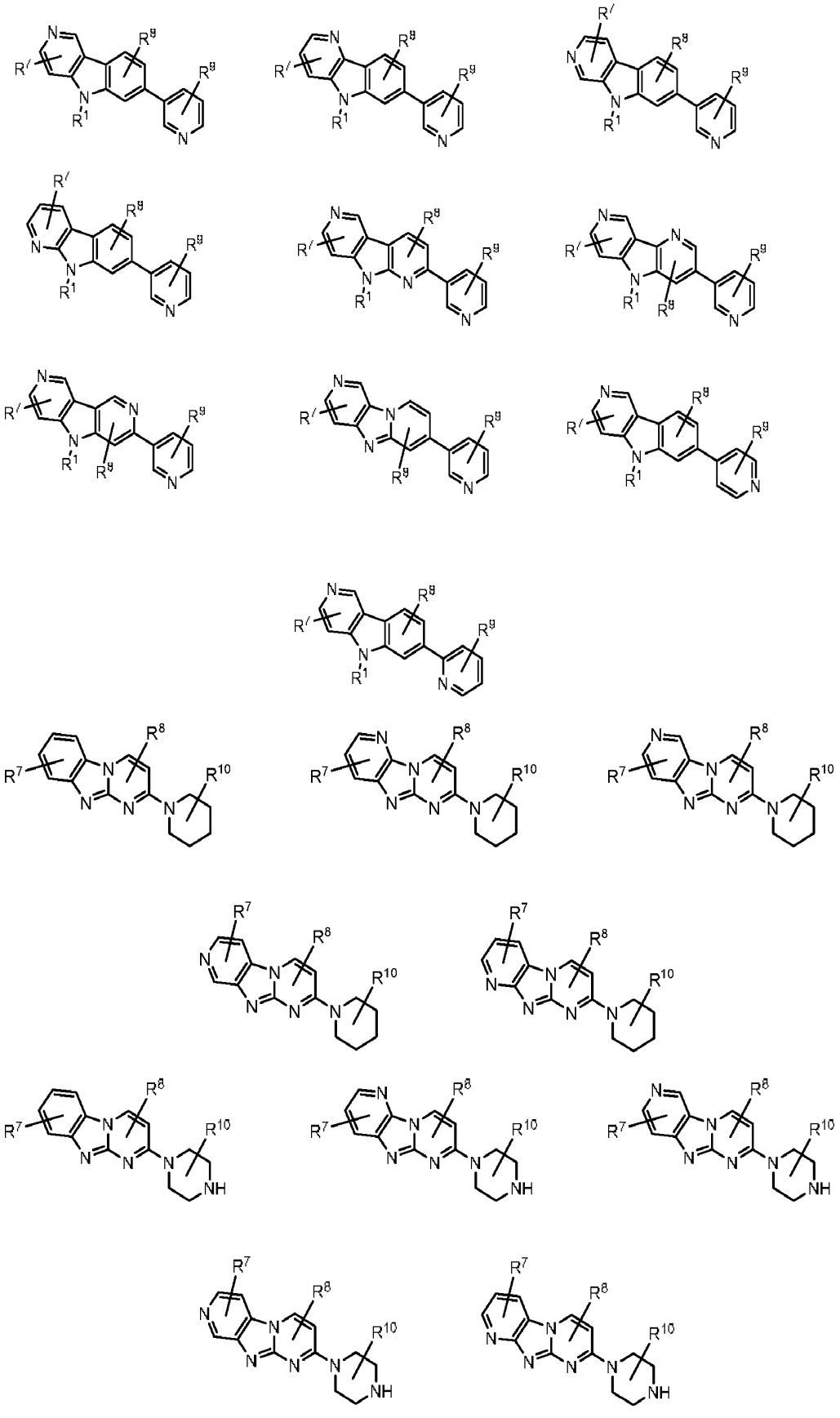
R^6 é de 1 a 2 substituintes independentemente selecionados dentre H, metil, etil e halogênio,

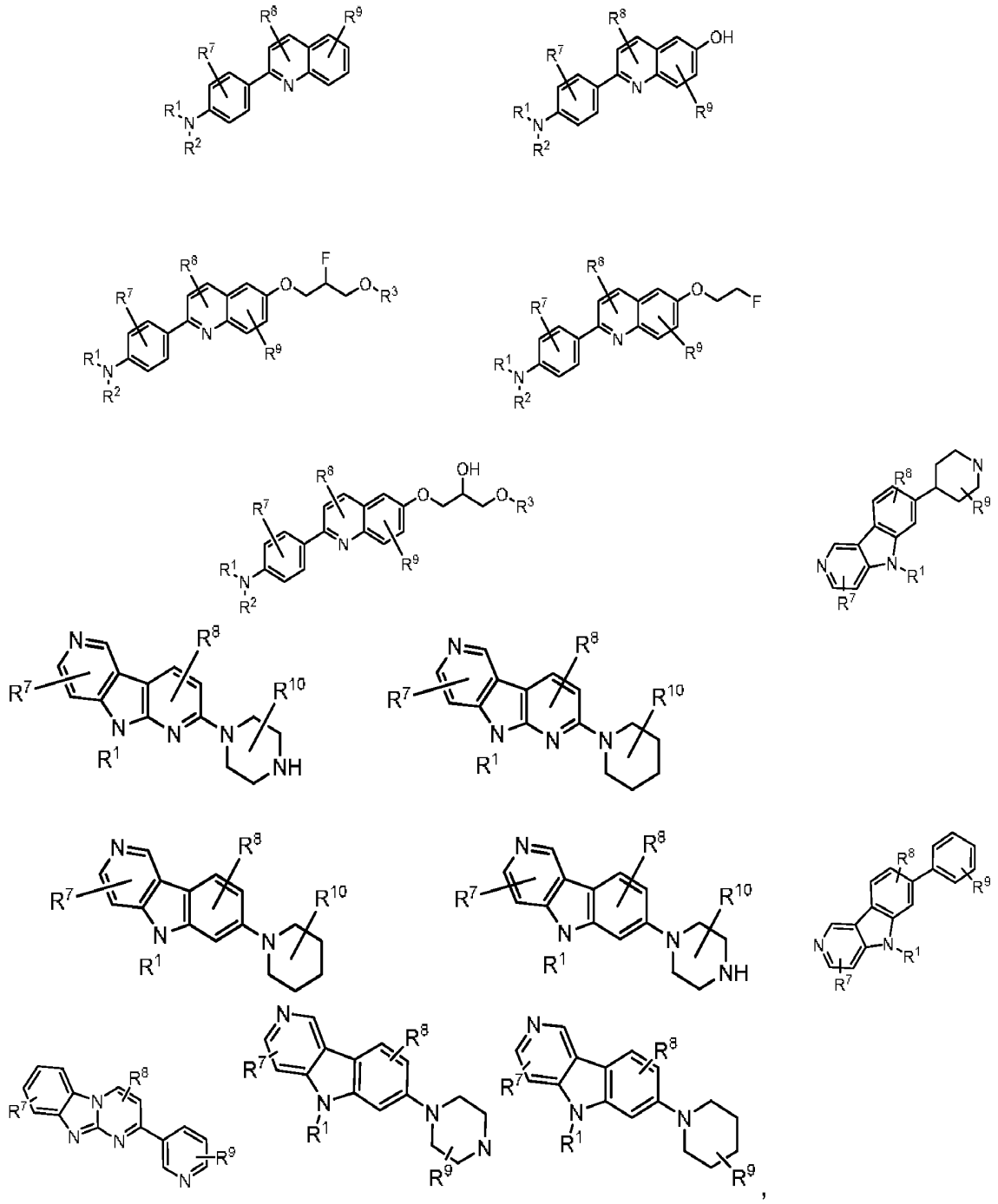
em que a PTM é acoplada a uma ULM via L.

[0390] Em qualquer um dos aspectos ou modalidades descritos neste documento, a PTM é covalentemente acoplada a um ou mais grupos ULM (VLM ou CLM) ou um ligante peptídico ao qual um ou mais grupos ULM (VLM ou CLM) são ligados conforme descritos neste documento.

[0391] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a

PTM é representada pela estrutura química:





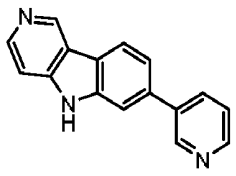
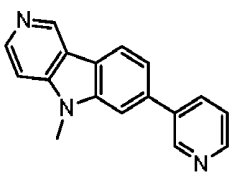
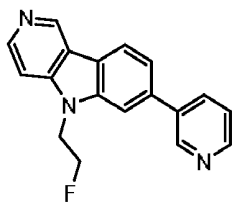
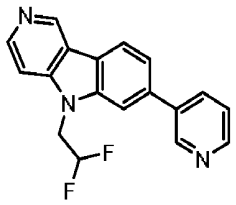
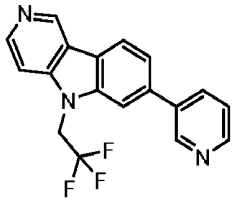
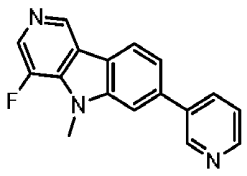
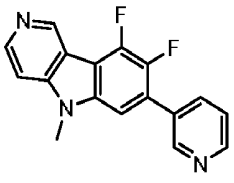
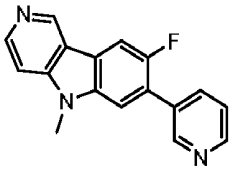
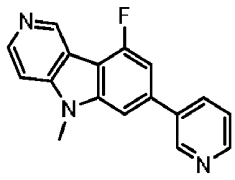
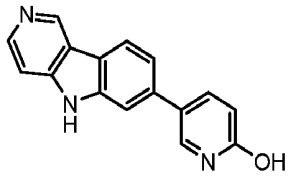
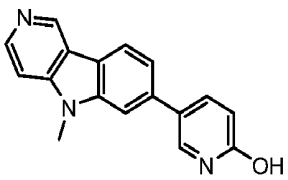
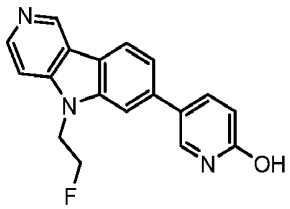
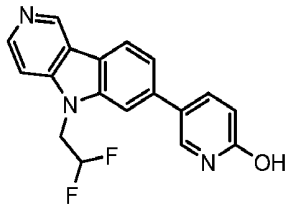
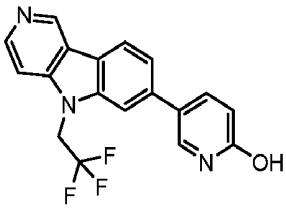
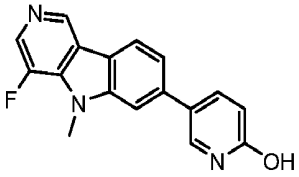
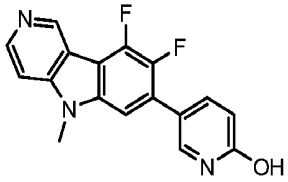
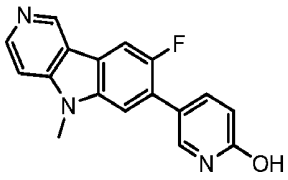
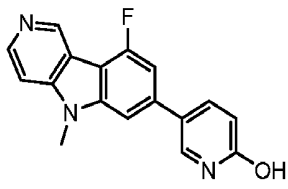
em que:

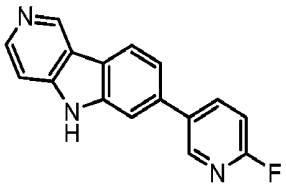
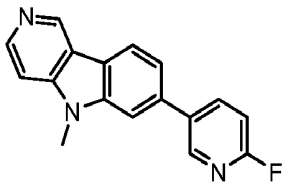
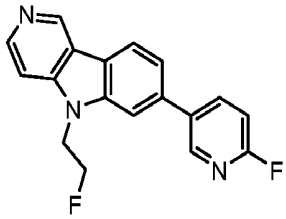
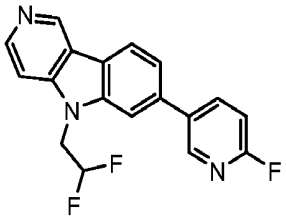
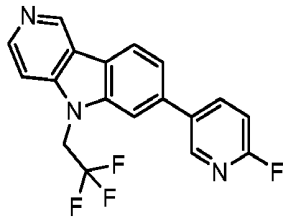
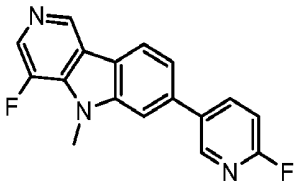
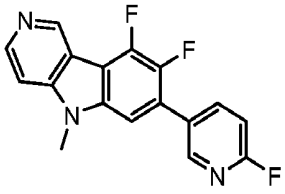
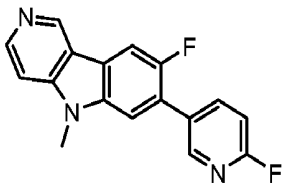
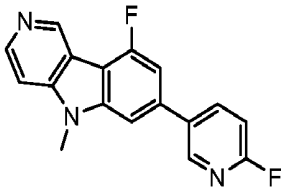
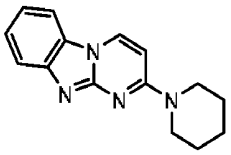
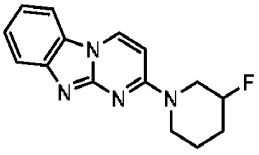
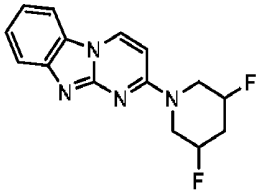
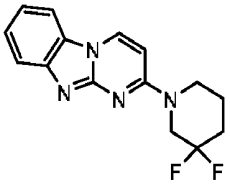
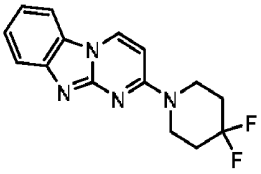
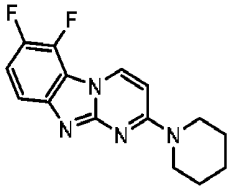
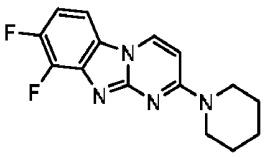
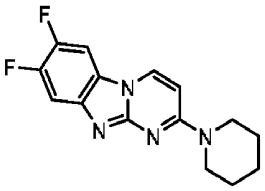
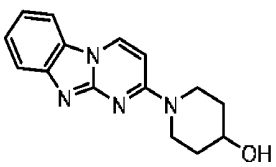
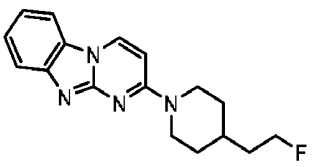
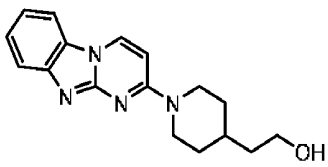
R^1, R^2 e R^3 são independentemente selecionados dentre H, alquil opcionalmente substituído, metil, etil, 2-fluoroetil e 2,2,2-trifluoroetil; e

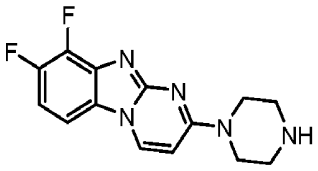
R^7, R^8 , R^9 e R^{10} são de 1 a 8 substituintes independentemente selecionados dentre H, alquil, haloalquil, halogênio, hidroxil, alcoxi, amino, dialquilamino, aceilamino, trifluorometil ou ciano opcionalmente substituídos e em que a PTM é acoplada a uma ULM (VLM ou CLM) via L.

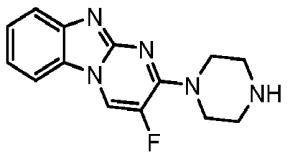
[0392] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a

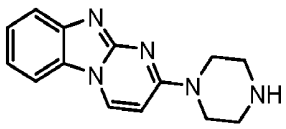
PTM é representada pela estrutura química:

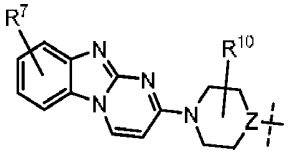























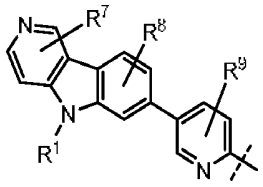


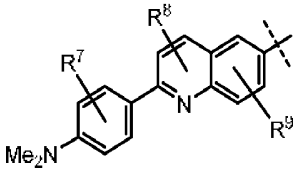


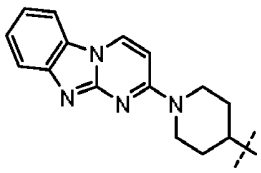
[0393] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ponto de ligação do ligante peptídico à PTM é indicado pela linha pontilhada:

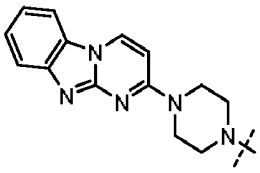


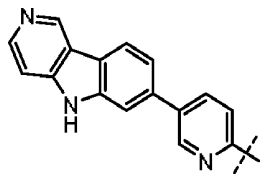
Z = N, CH

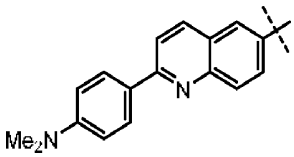












[0394] **Composições Terapêuticas**

[0395] As composições farmacêuticas que compreendem combinações de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto bifuncional, conforme descrito neste documento, e um ou mais dos compostos descritos neste documento, todos em quantidades eficazes, em combinação com uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um carreador, aditivo ou excipiente, representam um aspecto adicional da presente divulgação.

[0396] A presente divulgação inclui, quando aplicável, as composições que compreendem os sais farmaceuticamente aceitáveis, em particular, sais de adição de ácido ou base de compostos descritos neste documento. Os ácidos que são usados para preparar os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de base mencionados acima úteis, de acordo com este aspecto, são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto

é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de cloridrato, bromidrato, hidroiodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, bissulfato, citrato, citrato de ácido, tartarato, bitartarato, benzeno, benzoato, fumarato, bitartarato, benzeno, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzeno, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzeno, p-toluenossulfonato e pamoato [isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3 naftil)], entre vários outros.

[0397] Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis também podem ser usados para produzir formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou derivados de acordo com a presente divulgação. As bases químicas que podem ser usadas como reagentes para preparar sais de base farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos que são ácidos na natureza são aquelas que formam sais de base não tóxicos com tais compostos. Tais sais de base não tóxicos incluem, mas não estão limitados àqueles derivados de tais cátions farmacologicamente aceitáveis, tais como cátions de metais alcalinos (por exemplo, potássio e sódio) e cátions de metais alcalinos terrosos (por exemplo, cálcio, zinco e magnésio), amônia ou sais de adição de amina solúveis em água tais como N-metilglucamina-(meglumina) e os sais de alcanolamônio e outros sais de base de aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis, entre outros.

[0398] De acordo com a divulgação, os compostos descritos neste documento podem ser administrados em doses simples ou divididas por via oral, parenteral ou tópica. A administração do composto ativo pode variar de contínua (gotejamento intravenoso) a várias administrações orais por dia (por exemplo, Q.I.D.) e pode incluir administração oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutâneo, transdérmica (que pode incluir um agente intensificador de penetração), bucal, sublingual e supositório, entre outras vias de administração. Os comprimidos orais revestidos entéricos também podem ser usados para aumentar a biodisponibilidade dos compostos por uma via oral de administração. A forma de dosagem mais eficaz dependerá da farmacocinética do agente particular escolhido, bem como da gravidade da doença no paciente.

De acordo com a presente divulgação, a administração de compostos como sprays, vapores ou aerossóis para administração intra-nasal, intra-traqueal ou pulmonar também pode ser usada. Portanto, a presente divulgação também é direcionada a composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz do composto descrito neste documento, opcionalmente em combinação com um carreador, aditivo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Os compostos, de acordo com a presente divulgação, podem ser administrados em liberação imediata, liberação intermediária ou formas de liberação sustentada ou controlada. As formas de liberação sustentada ou controlada são administradas de preferência por via oral, mas também em supositório e em outras formas tópicas. Injeções intramusculares na forma lipossomal também podem ser usadas para controlar ou sustentar a liberação do composto no local da injeção.

[0399] As composições descritas neste documento podem ser formuladas de uma maneira convencional usando um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis e também podem ser administradas em formulações de liberação controlada. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nessas composições farmacêuticas incluem, mas não estão limitados a permutadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina de soro humano, substâncias tampão, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de prolamina, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, carboximetilcelulose, poliacrilatos, trissilicato de magnésio, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno, poliacrilatos, polietilenoglicol, polímeros de polietileno-polioxipropileno, polietilenoglicol e lanolina.

[0400] As composições descritas neste documento podem ser administradas por via oral, parenteral, por inalação, spray, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral", como usado neste documento, inclui injeção ou técnicas de infusão subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-sinoviais,

intrasternais, intratecais, intra-hepáticas, intralesionais e intracranianas. Preferencialmente, as composições são administradas por via oral, intraperitoneal ou intravenosa.

[0401] As formas injetáveis estéreis das composições conforme descritas neste documento podem ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com as técnicas conhecidas na técnica usando agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, tal como uma solução em 1, 3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeos são úteis na preparação de injetáveis, assim como são óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietildas. Essas soluções ou suspensões oleosas também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como Ph. Helv ou álcool similar.

[0402] As composições farmacêuticas, conforme descritas neste documento, podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável, incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, comprimidos, suspensões aquosas ou soluções. No caso dos comprimidos para uso oral, os carreadores que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes edulcorantes, aromatizantes ou corantes também podem ser adicionados.

[0403] Alternativamente, as composições farmacêuticas, conforme descritas neste documento, podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados pela mistura do agente com um excipiente não irritante adequado, que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar a droga. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietilenoglicóis.

[0404] As composições farmacêuticas descritas neste documento também podem ser administradas topicamente. Formulações tópicas adequadas são pré-preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos. A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação de supositório retal (ver acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastros transdérmicos topicamente aceitáveis também podem ser usados.

[0405] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma pomada adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores. Carreadores para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, sem limitação, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propilenoglicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsificante e água. Em certos aspectos preferenciais da invenção, os compostos podem revestir um stent que deve ser implantado cirurgicamente em um paciente a fim de inibir ou reduzir a probabilidade de oclusão que ocorre no stent no paciente.

[0406] Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Carreadores adequados incluem, sem limitação, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de cetil éster, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[0407] Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril, ajustada por pH e isotônica ou, preferencialmente, como soluções em solução salina

estéril ajustada por pH e isotônica, com ou sem um conservante, tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma pomada tal como petrolato.

[0408] As composições farmacêuticas descritas neste documento também podem ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com as técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em salmoura, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes convencionais.

[0409] A quantidade de composto em uma composição farmacêutica descrita neste documento que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem simples irá variar dependendo do hospedeiro e da doença tratados, o modo específico de administração. Preferencialmente, as composições devem ser formuladas para conter entre cerca de 0,05 miligrama a cerca de 750 miligramas ou mais, mais preferencialmente cerca de 1 miligrama a cerca de 600 miligramas e, ainda mais preferencialmente, cerca de 10 miligramas a cerca de 500 miligramas de ingrediente ativo, sozinho ou em combinação com pelo menos outro composto, de acordo com a presente divulgação..

[0410] Também deve ser entendido que uma dosagem e regime de tratamento específicos para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de drogas e a opinião do médico do tratamento e a gravidade da doença ou condição específica que está sendo tratada.

[0411] Um paciente ou sujeito que necessite de terapia usando compostos de acordo com os métodos descritos neste documento pode ser tratado por meio da administração ao paciente (sujeito) de uma quantidade eficaz do composto de acordo com a presente divulgação incluindo sais, solvatos ou polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente, em um carreador ou

diluente farmaceuticamente aceitável, isoladamente ou em combinação com outros agentes de estimulação de eritropoiese terapêuticos conhecidos, conforme identificados, de outro modo, neste documento.

[0412] Esses compostos podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, via oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutânea ou tópica, incluindo transdérmica, em forma de líquido, creme, gel ou sólido ou por forma de aerossol.

[0413] O composto ativo está incluído no carreador farmaceuticamente aceitável ou diluente em uma quantidade suficiente para distribuir para um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz para a indicação desejada, sem causar efeitos tóxicos sérios no paciente tratado. Uma dose preferida do composto ativo para todas as condições mencionadas neste documento está na faixa de cerca de 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferencialmente de 0,1 a 100 mg/kg por dia, mais geralmente de 0,5 a cerca de 25 mg por quilograma de peso corporal do recipiente/paciente por dia. Uma dosagem tópica típica irá variar de 0,01-5% p/p em um carreador adequado.

[0414] O composto é convenientemente administrado em qualquer forma de dosagem unitária adequada, incluindo, mas não se limitando a, uma contendo menos de 1 mg, 1 mg a 3000 mg, preferencialmente de 5 a 500 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária. Uma dosagem oral de cerca de 25-250 mg é frequentemente conveniente.

[0415] O ingrediente ativo é preferencialmente administrado para atingir concentrações plasmáticas máximas do composto ativo de cerca de 0,00001-30 Mm, preferencialmente cerca de 0,1-30 µM. Isto pode ser obtido, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução ou formulação do ingrediente ativo, opcionalmente em solução salina ou um meio aquoso ou administrado como um bolus do ingrediente ativo. A administração oral também é apropriada para gerar concentrações plasmáticas eficazes do agente ativo.

[0416] A concentração do composto ativo na composição da droga dependerá da absorção, distribuição, inativação e taxas de excreção da droga, bem como outros fatores conhecidos pelos versados na técnica. Deve-se notar

que os valores de dosagem também variarão de acordo com a gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser entendido ainda que para qualquer sujeito particular, regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que está administrando ou supervisionando a administração das composições, e que os intervalos de concentração estabelecidos neste documento são apenas exemplos e não se destinam a limitar o escopo ou a prática da composição reivindicada. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma vez, ou pode ser dividido em um número de doses menores a serem administradas em intervalos variáveis de tempo.

[0417] As composições orais geralmente incluirão um diluente inerte ou um carreador comestível. Elas podem ser colocadas em cápsulas de gelatina ou compactadas em comprimidos. Para fins de administração terapêutica oral, o composto ativo ou seu derivado de pró-droga pode ser incorporado com excipientes e usado na forma de comprimidos, pastilhas ou cápsulas. Agentes de ligação farmaceuticamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição.

[0418] Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos de natureza semelhante: um aglutinante tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotes; um glidante tal como o dióxido de silício coloidal; um agente edulcorante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante tal como menta, salicilato de metil ou aromatizante de laranja. Quando a forma de dosagem unitária for uma cápsula, ela pode conter, além do material do tipo acima, um carreador líquido tal como um óleo graxo. Além disso, as formas de dosagem unitária podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar, goma-laca ou agentes entéricos.

[0419] O composto ativo ou seu sal farmaceuticamente aceitável pode ser

administrado como um componente de um elixir, suspensão, xarope, bolacha, goma de mascar ou similares. Um xarope pode conter, além dos compostos ativos, sacarose como agente edulcorante e certos conservantes, corantes e aromatizantes.

[0420] O composto ativo ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste também podem ser misturados com outros materiais ativos que não comprometam a ação desejada, ou com materiais que complementam a ação desejada, tal como agentes de estimulação de eritropoietina, incluindo EPO e darbapoietina alfa, entre outros. Em certos aspectos preferenciais da invenção, um ou mais compostos, de acordo com a presente divulgação, são coadministrados com outro agente bioativo, tal como um agente de estimulação de eritropoietina ou um agente de cicatrização, incluindo um antibiótico, conforme descrito de outro modo neste documento.

[0421] Soluções ou suspensões usadas para aplicação parentérica, intradérmica, subcutânea ou tópica podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietilenoglicóis, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos, tais como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes como ácido etilenodiaminotetracético; tampões como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser colocada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou plástico.

[0422] Se administrado por via intravenosa, os carreadores preferidos são soro fisiológico ou salina tamponada com fosfato (PBS).

[0423] Em uma modalidade, os compostos ativos são preparados com carreadores que protegerão o composto contra a rápida eliminação do corpo, tal como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de administração microencapsulados. Podem ser utilizados polímeros biodegradáveis, tais como etileno acetato de vinil, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Métodos para a

preparação de tais formulações serão evidentes para aqueles versados na técnica.

[0424] As suspensões lipossomais também podem ser carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Estas podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4,522,811 (que é incorporada neste documento por referência em sua totalidade). Por exemplo, formulações lipossomais podem ser preparadas dissolvendo-se lipídio(s) apropriado(s) (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, araquadoil fosfatidil colina e colesterol) em um solvente inorgânico que é então evaporado, deixando uma fina película de lipídio seco sobre a superfície do recipiente. Uma solução aquosa do composto ativo é então introduzida no recipiente. O recipiente é então misturado manualmente para liberar o material de lipídio dos lados do recipiente e dispersar agregados de lipídios, formando assim a suspensão lipossomal.

[0425] **Métodos Terapêuticos**

[0426] Em um aspecto adicional, a descrição fornece composições terapêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto conforme descrito neste documento ou sua forma de sal, e um carreador farmaceuticamente aceitável. As composições terapêuticas modulam a degradação proteica em um paciente ou sujeito, por exemplo, um animal, tal como um humano, e podem ser usadas para tratar ou melhorar estados ou condições de doenças que são moduladas através da proteína degradada.

[0427] Os termos "tratar", "tratando" e "tratamento", etc., usados neste documento, referem-se a qualquer ação que proporcione um benefício a um paciente ao qual os presentes compostos podem ser administrados, incluindo o tratamento de qualquer estado ou condição de doença que seja modulada por meio dda proteína à qual os presentes compostos se ligam. Estados ou condições de doença, incluindo câncer, que podem ser tratados usando compostos de acordo com a presente divulgação são estabelecidos adiante.

[0428] A descrição fornece composições terapêuticas conforme descritas neste documento para efetuar a degradação e/ou inibição de proteínas de

interesse para o tratamento ou melhoria de uma doença, por exemplo, câncer. Em certas modalidades adicionais, a doença é mieloma múltiplo. Assim, em outro aspecto, a descrição fornece um método de ubiquitinização/degradação de uma proteína alvo em uma célula. Em certas modalidades, o método compreende a administração de um composto bifuncional, conforme descrito neste documento, compreendendo por exemplo, uma CLM e uma PTM, preferencialmente ligados através de uma fração do ligante peptídico, conforme descrito de outra forma neste documento, em que a CLM é acoplada ao PTM e em que a CLM reconhece uma proteína de via de ubiquitina (por exemplo, uma ubiquitina ligase, preferencialmente uma E3 ubiquitina ligase tal como cereblon) e o PTM reconhece a proteína alvo de modo que a proteína alvo seja colocada em proximidade da ubiquitina ligase, resultando assim na degradação/inibição dos efeitos da proteína alvo e no controle de níveis de proteína. O controle dos níveis de proteína gerados pela presente divulgação fornece tratamento de um estágio de doença ou condição, que é modulado através da proteína alvo ao reduzir o nível de tal proteína na célula, por exemplo, célula de um paciente. Em certas modalidades, o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto descrito neste documento incluindo, opcionalmente, um excipiente, carreador, adjuvante faramaceuticamente aceitável, outro agente bioativo ou combinação destes.

[0429] Em modalidades adicionais, a descrição fornece métodos para tratar ou melhorar uma doença, distúrbio ou sintoma do mesmo em um sujeito ou um paciente, por exemplo, um animal, tal como um humano, compreendendo administrar a um sujeito em necessidade da mesma uma composição compreendendo uma quantidade eficaz, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz, de um composto conforme descrito neste documento ou sua forma de sal, e um excipiente, carreador, adjuvante farmaceuticamente aceitável, outro agente bioativo ou uma combinação destes, em que a composição é eficaz para tratar ou melhorar a doença ou distúrbio ou sintoma do mesmo no sujeito.

[0430] Em outro aspecto, a descrição fornece métodos para identificar os

efeitos da degradação de proteínas de interesse em um sistema biológico usando compostos de acordo com a presente divulgação.

[0431] Em outra modalidade, a presente divulgação é direcionada a um método de tratar um paciente humano em necessidade do mesmo para um estágio de doença ou condição modulado através de uma proteína onde a degradação de tal proteína irá produzir um efeito terapêutico no paciente, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente divulgação, opcionalmente em combinação com um outro agente bioativo. O estágio de doença ou condição pode ser uma doença causada por um agente microbial ou outro agente exógeno, tal como um vírus, bactéria, fungo, protozoário ou outro micróbio ou pode ser um estágio de doença, o qual é causado pela sobre-expressão de uma proteína, o que leva a um estágio de doença e/ou condição

[0432] O termo "estado ou condição da doença" é usado para descrever qualquer estado ou condição da doença em que a desregulação da proteína (isto é, a quantidade de proteína expressa em um paciente é elevada) ocorre e onde a degradação de uma ou mais proteínas em um paciente pode fornecer terapia benéfica ou alívio dos sintomas a um paciente em necessidade da mesma. Em certos casos, o estado ou condição da doença pode ser curado(a).

[0433] Os estados de doença de condições que podem ser tratados usando compostos de acordo com a presente divulgação incluem, por exemplo, asma, doenças autoimunes como esclerose múltipla, vários cânceres, diabetes, doença cardíaca, hipertensão, doença intestinal inflamatória, endometriose, retardamento mental, distúrbio de humor, obesidade, erro refrativo, infertilidade, síndrome de Angelman, doença de Canavan, doença de Coeliac, síndrome de Charcot–Marie–Tooth, Fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, Hemocromatose, Hemofilia, síndrome de Klinefelter, Neurofiromatose, Fenilcetonúria, Doença renal policística, (PKD1) ou 4 (PKD2), Síndrome de Prader-Willi, Doença falciforme, doença de Tay–Sachs, Síndrome de Turner.

[0434] Os estados de doença adicionais ou condições que podem ser tratados por compostos de acordo com a presente divulgação incluem mal de

Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig), anorexia nervosa, transtorno de ansiedade, aterosclerose, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, autismo, transtorno bipolar, síndrome da fadiga crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Crohn, doença cardíaca coronariana, demência, depressão, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain–Barré, síndrome do intestino irritável, lúpus, síndrome metabólica, esclerose múltipla, infarto do miocárdio, obesidade, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, mal de Parkinson, psoríase, artrite reumatoide, sarcoidose, esquizofrenia, acidente vascular cerebral, tromboangeíte obliterante, síndrome de Tourette, vasculite.

[0435] Ainda os estados de doença adicionais ou condições que podem ser tratados por compostos de acordo com a presente divulgação incluem aceruloplasminemia, acondrogênese tipo II, acondroplasia, acrocefalia, doença de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, doença de Canavan, polipose adenomatosa Coli, deficiência de ALA desidratase, deficiência de adenilosuccinato liase, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria ALA-D, deficiência de ALA desidratase, alcaptonúria, doença de Alexander, alcaptonúria ou ocronose, deficiência de alfa 1-antitripsina, inibidor de alfa-1 proteinase, enfisema, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Alström, doença de Alexander, amelogênese imperfeita, deficiência de ALA desidratase, doença de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidade ao androgênio, anemia, angioqueratoma corporal difuso, angiomatose retiniana (doença de von Hippel–Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, artrocalasia múltipla congênita (síndrome de Ehlers–Danlos#tipo artrocalasia), ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, hipertensão pulmonar primária, doença de Sandhoff, neurofibromatose tipo II, síndrome de Beare-Stevenson, cutis gyrata, febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de Benjamin, beta-talassemia, neurofibromatose acústica bilateral (neurofibromatose tipo II), trombofilia do fator V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinência pigmentar), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada ao X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), doença de Bourneville (esclerose

tuberosa), doença do príon, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, doença dos ossos de vidro (osteogênese imperfeita), síndrome dos polegares e hálux alargados (síndrome de Rubinstein-Taybi), diabetes bronzeado/cirrose bronzeada (hemocromatose), atrofia muscular bulboespinhal (doença de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiência da lipoproteína lipase), distúrbio granulomatoso crônico CGD, displasia campomélica, deficiência de biotinidase, cardiomiopatia (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausência congênita do vas deferens), síndrome cardiofacial de Cayler (CBAVD), CEP (porfiria eritropoiética congênita), fibrose cística, hipotireoidismo congênito, síndrome de condrodistrofia (acondroplasia), displasia otoespondilomegaepifísea, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (polipose adenomatosa familiar), porfiria eritropoiética congênita, doença cardíaca congênita, metemoglobinemia/metemoglobinemia congênita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada ao X, doença do tecido conjuntivo, síndrome face-anomalia conotruncal, anemia de Cooley (beta-talassemia), doença de armazenamento de cobre (doença de Wilson), doença do transporte de cobre (doença de Menkes), coproporfiria hereditária, síndrome de Cowden, disartrose craniofacial (síndrome de Crouzon), doença de Creutzfeldt-Jakob (doença do príon), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotônica), síndrome de Beare-Stevenson, cutis gyrata, hiperoxalúria primária, displasia espondiloepimetafísea (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipo Duchenne e Becker (DBMD), síndrome de Usher, doenças degenerativas do nervo, incluindo síndrome de Grouchy e Dejerine-Sottas, deficiências de desenvolvimento, atrofia muscular espinhal distal tipo V, síndrome da insensibilidade ao androgênio, esclerose de corpos globoides difuso (doença de Krabbe), síndrome de Di George, deficiência do receptor de di-hidrotestosterona, síndrome da insensibilidade ao androgênio, síndrome de Down, nanismo, protoporfiria eritropoiética, deficiência da 5-aminolevulinato eritroide-específica, porfiria eritropoiética, protoporfiria eritropoiética, uroporfiria eritropoiética, ataxia de Friedreich, polisserosite familiar paroxística, porfiria

cutânea tardia, neuropatia familiar sensível à pressão, hipertensão pulmonar primária (PPH), doença fibrocística do pâncreas, síndrome do X frágil, galactosemia, distúrbios cerebrais genéticos, hepatite de células gigantes (hemocromatose neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elástico), doença de Gunther (porfiria eritropoiética congênita), hemocromatose, síndrome de Hallgren, anemia falciforme, hemofilia, porfiria hepatoeritropoiética (HEP), doença de Hippel-Lindau (doença de von Hippel-Lindau), doença de Huntington, síndrome de progéria de Hutchinson-Gilford (progéria), hiperandrogenismo, hipocondroplasia, anemia hipocrômica, distúrbios do sistema imunológico, incluindo imunodeficiência grave combinada ligada ao X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, doenças renais, incluindo hiperoxalúria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demência lacunar, acondrogênese de Langer-Saldino, ataxia telangiectasia, síndrome de Lynch, deficiência de lisil-hidroxilase, doença de Machado-Joseph, distúrbios metabólicos, incluindo displasia de Kniest, síndrome de Marfan, distúrbios do movimento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrose cística, síndrome de Muenke, neurofibromatose múltipla, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, doença de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), doença de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, doença renal policística, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatose, síndrome de hiperuricemia primária (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensão pulmonar primária, demência degenerativa senil primária, doença do príon, progéria (síndrome de progéria de Hutchinson Gilford), coreia progressiva, crônica hereditária (Huntington) (doença de Huntington), atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, acidemia propiônica, protoporfiria, distrofia miotônica proximal, hipertensão arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elástico), Rb (retinoblastoma), doença de Recklinghausen (neurofibromatose tipo I), polisserosite recorrente, distúrbios da retina, retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome

de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia grave com retardo do desenvolvimental e acantose nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de sarcoma de mama, leucemia e glândula adrenal (SBLA), esclerose tuberosa (esclerose tuberosa), SDAT, SED congênita (displasia espondiloepifísea congênita), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), SEDc (displasia espondiloepifísea congênita) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, distúrbios de pigmentação da pele, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética sul-africana (porfiria variegata), paralisia espástica hereditária ascendente de apresentação infantil, distúrbios da fala e de comunicação, esfingolipidose, doença de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, acidente vascular cerebral, síndrome de insensibilidade ao androgênio, deficiência de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, doença da tireoide, neuropatia tomaculosa (neuropatia hereditária com risco de paralisia por pressão), síndrome de Treacher Collins, síndrome do Triplo X (síndrome do triplo X), trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do X, síndrome de VHL (doença de von Hippel-Lindau), comprometimento visual e cegueira (síndrome de Alström), doença de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, doença periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller e xeroderma pigmentoso entre outros.

[0436] O termo "neoplasia" ou "câncer" é usado em todo o relatório descritivo para se referir ao processo patológico que resulta na formação e crescimento de uma neoplasia cancerosa ou maligna, isto é, tecido anormal que cresce pela proliferação celular, muitas vezes mais rápido do que o normal e continua crescendo após os estímulos que iniciaram a interrupção do novo crescimento. Neoplasias malignas mostram falta parcial ou total de organização estrutural e coordenação funcional com o tecido normal e a maioria invade os tecidos circundantes, metastatiza para vários locais e é provável que tenha recorrência após a tentativa de remoção e que cause a morte do paciente, salvo se adequadamente tratado. Neste documento, o termo neoplasia é usado para

descrever que trodos os esdados da doença cancerosa e abrange ou engloba o processo patológico associado a tumores hematogênicos, ascitíticos e sólidos malignos. Os cânceres exemplificativos que podem ser tratados pelos presentes compostos, individualmente ou em combinação com pelo menos um agente anticâncer adicional incluem carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares e carcinomas de células renais, câncer de bexiga, intestino, mama, colo do útero, cólon, esôfago, cabeça, rim, fígado, pulmão, pescoço, ovário, pâncreas, próstata e estômago; leucemias, linfomas benignos e malignos, particular mente linfoma de Burkitt e linfoma Não-Hodgkin; melanomas benignos e malignos; doenças mieloproliferativas; sarcomas, incluuindo sarcoma de Ewing, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, lipossarcoma, miossarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, medulobastomas, tumores de células da região pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas e Schwannomas; câncer de intestino, câncer de mama, câncer de próstata, câncer cervical, câncer uterino, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer de testículo, câncer de tireoide, astrocitoma, câncer de esôfago, câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer de fígado, câncer de cólon, melanoma; carcinossarcoma, doença de Hodgkin, tumor de Wilms e teratocarcinomas. Cânceres adicionais que podem ser tratados usando compostos de acordo com a presente divulgação incluem, por exemplo, Leucemia Linfoblástica Aguda de linhagem T (T-ALL), Linfoma linfoblástico de linhagem T (T-LL), Linfoma de célula T periférico, Leucemia de Célula T de Adulto, Pre-B ALL, Linformas Pre-B, Linfoma de Células B Grandes, Linfoma de Burkitts, ALL de célula B, ALL Filadélfia Positiva e CML Filadélfia Positiva.

[0437] O termo "agente bioativo" é usado para descrever um agente, além de um composto de acordo com a presente divulgação, que é usado em combinação com os presentes compostos como um agente com atividade biológica para auxiliar na realização de uma terapia pretendida, inibição e/ou prevenção/profilaxia para a qual os presentes compostos são usados. Agentes

bioativos preferenciais para uso neste documento incluem aqueles agentes que têm atividade farmacológica similar àquela para a qual os presentes compostos são usados ou administrados e incluem, por exemplo, agentes anticâncer, agentes antivirais incluindo, especialmente, agentes anti-HIV e agentes anti-HCV, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etc.

[0438] O termo "agente anticâncer adicional" é usado para descrever um agente anticâncer, que pode ser combinado com compostos da presente descrição para tratar câncer. Esses agentes incluem, por exemplo, everolimo, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanibe, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanibe, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, um inibidor de FLT-3, um inibidor de VEGFR, um inibidor de EGFR TK, um inibidor da aurora quinase, um modulador de PIK-1, um inibidor de Bcl-2, um inibidor de HDAC, um inibidor de c-MET, um inibidor de PARP, um inibidor de Cdk, um inibidor de EGFR TK, um inibidor de IGFR-TK, um anticorpo anti-HGF, um inibidor de PI3 quinase, um inibidor de AKT, um inibidor de mTORC1/2, um inibidor de JAK/STAT, um inibidor de checkpoint-1 ou 2, um inibidor de quinase de adesão focal, um inibidor de Map quinase quinase (mek), um anticorpo para VEGF trap, pemetrexede, erlotinibe, dasatanibe, nilotinibe, decatanibe, panitumumabe, amrubicina, oregovomabe, Lep-etu, nolatrexede, azd2171, batabulina, ofatumumabe, zanolimumabe, edotecarina, tetrandrina, rubitecano, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumabe, ipilimumabe, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecano, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiabe, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinibe, 5-fluorouracila, vorinostat, etoposida, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclibe; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-Glutâmico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal dissódico, hepta-hidrato, camptotecina, irinotecano marcado com PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol,

exemestano, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrogênio, estrogênio conjugado, bevacizumabe, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinametil)- indolil-quinolona, vatalanibe, 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, erlotinibe, lapatanibe, canertinibe, anticorpo para ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnibe, BMS-214662, tipifarnibe; amifostina, NVP-LAQ824, ácido hidroxâmico de suberoil analida, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenibe, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginase, vacina para Bacillus Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, bussulfano, carboplatina, carmustina, clorambucila, cisplatina, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilstilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalano, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatina, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfimer, procarbazina, raltitrexede, rituximabe, estreptozocina, teniposida, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, fenilalanina mostarda, uracila mostarda, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-deo-oxiuridina, citosina arabinoside, 6-mecaptopurina, deoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecano, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, esqualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox,gefitinibe, bortezimibe, paclitaxel, paclitaxel sem cremophor, docetaxel, epitilona B, BMS- 247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619, topotecano, PTK787/ZK 222584,

VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimo, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoietina, fator estimulaor de colônia de granulócitos, zolendronato, prednisona, cetuximabe, fator estimulador de granulócitos e macrófagos, histrelina, interferon alfa-2a peguilado, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b peguilado, interferon alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginase, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido all-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, imunoglobulina, mostarda de nitrogênio, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetano, androgênios, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsênico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina lipossomal, Edwina-asparaginase, estrôncio 89, casopitant, netupitant, um antagonista do receptor de NK-1, palonosetron, aprepitant, difenidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoietina, epoetina alfa, darbepoetina alfa e misturas destes.

[0439] O termo "agente anti-HIV" ou "agente anti-HIV adicional" inclui, por exemplo, inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (NRTI), outros inibidores de transcriptase reversa de não-nucloeosídeo (isto é, aqueles que não são representativos da presente divulgação), inibidores de protease, inibidores de fusão, entre outros, compostos exemplificativos dos quais podem incluir, por exemplo, 3TC (Lamivudina), AZT (Zidovudina), (-)-FTC, ddI (Didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC, tenofovir (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (Estavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (Nevirapina), DLV (Delavirdina), EFV (Efavirenz), SQVM (mesilato de Saquinavir), RTV (Ritonavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), inibidores de fusão, tais como T20, entre outros, fuseon e misturas destes, incluindo compostos anti-HIV atualmente presentes em ensaios clínicos ou em desenvolvimento.

[0440] Outros agentes anti-HIV que podem ser usados em coadministração com compostos de acordo com a presente divulgação incluem, por exemplo, outros NNRTI's (isto é, diferentes dos NNRTI's de acordo com a presente divulgação) podem ser selecionados do grupo consistindo em nevirapina (BI-R6-587), delavirdina (U-90152S/T), efavirenz (DMP-266), UC-781 (N-[4-cloro-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]-2metil3-furancarbotiamida), etravirina (TMC125), Trovirdina (Ly300046.HCl), MKC-442 (emivirina, coactinon), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, rilpivirina (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, Baicalin (TJN-151) ADAM-II (3',3'-dicloro-4',4"-dimetoxi-5',5"-bis(metoxicarbonil)-6,6-difenil-hexenoato de metila), 3-Bromo-5-(1-5-bromo-4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil)hept-1-enil)-2-metoxibenzoato de metila (análogo de alquenildiarilmetano, análogo de Adam), (5-cloro-3-(fenilsulfinil)-2'-indolcarboxamida), AAP-BHAP (U-104489 ou PNU-104489), Capravirina (AG-1549, S-1153), atevirdina (U-87201E), ácido aurina tricarboxílico (SD-095345), 1-[(6-ciano-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[5-[[N-(metil)metilsulfonilamino]-2-indolilcarbonil-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[3-(Etilamino)-2-[piridinil]-4-[(5-hidroxi-2-indolil)carbonil]piperazina, 1-[(6-Formil-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[[5-(Metilsulfoniloxi)-2-indoili)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, U88204E, Bis(2-nitrofenil)sulfona (NSC 633001), Calanolida A (NSC675451), Calanolida B, 6-Benzil-5-metil-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-ona (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, Foscarnet (Foscavir), HEPT (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina), HEPT-M (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(3-metilfenil)tio)timina), HEPT-S (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)-2-tiotimina), Inófilo P, L-737,126, Micolamina A (NSC650898), Micolamina B (NSC649324), Micolamina F, 6-(3,5-Dimetilbenzil)-1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-isopropiluracila, 6-(3,5-Dimetilbenzil)-1-(etioximetil)-5-isopropiluracila, 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)tioureia (PETT Cl, derivado F), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tioureia {derivado PETT), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-

metilpiridil)]tioureia {derivado Piridil PETT), N-[2-(3-Fluorofuranil)etil]-N'-[2-(5-cloropiridil)]tioureia, N-[2-(2-Fluoro-6-etoxifenetil)]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tioureia, N-(2-fenetil)-N'-(2-tiazolil)tioureia (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-Difluorobenzoxazol-2-il)etil}-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona (derivado 2-piridinona), 3-[[(2-Metoxi-5,6-dimetil-3-piridil)metil]amina]-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (Lovirida), R90385, S-2720, Suramina sódica, TBZ (Tiazolobenzimidazol, NSC 625487), Tiazoloisoindol-5-ona, (+)(R)-9b-(3,5-Dimetilfenil-2,3-dihidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, Tivirapina (R86183), UC-38 e UC-84, entre outros.

[0441] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" é usado em todo o relatório descritivo para descrever, quando aplicável, uma forma de sal de um ou mais dos compostos descritos neste documento que são apresentadas para aumentar a solubilidade do composto nos sucos gástricos do trato gastrointestinal do paciente a fim de promover a dissolução e a biodisponibilidade dos compostos. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de bases e ácidos farmaceuticamente aceitáveis inorgânicos ou orgânicos, quando aplicável. Sais adequados incluem aqueles derivados de metais alcalinos, tais como potássio e sódio, metais alcalinos terrosos, tais como sais de cálcio, magnésio e amônio, entre inúmeros outros ácidos e bases bem conhecidos na técnica farmacêutica. Sais de sódio e potássio são particularmente preferidos como sais de neutralização dos fosfatos de acordo com a presente divulgação.

[0442] O termo "derivado farmaceuticamente aceitável" é usado em todo o relatório descritivo para descrever qualquer forma de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável (tal como um éster, amida outro grupo de pró-fármaco), que, mediante administração a um paciente, fornece diretamente ou indiretamente o presente composto ou um metabólito ativo do presente composto.

[0443] **Abordagem Sintética Geral**

[0444] A realização sintética e a otimização das moléculas bifuncionais, conforme descritas neste documento, podem ser abordadas de forma gradual ou

modular. Por exemplo, a identificação de compostos que se ligam às moléculas alvo pode envolver campanhas de triagem de rendimento médio ou alto se nenhum ligante adequado estiver imediatamente disponível. Não é incomum que ligantes iniciais exijam ciclos de design e otimização iterativos para melhorar os aspectos subótimos conforme identificados pelos dados de ensaios in vitro e farmacológicos e/ou ADMET adequados. Parte da campanha de otimização/SAR seria investigar as posições do ligante que são tolerantes à substituição e que podem ser lugares adequados para fixar a química do ligante peptídico anteriormente referida neste documento. Onde quer que dados estruturais cristalográficos ou NMR estiverem disponíveis, estes podem ser usados para concentrar tal esforço sintético.

[0445] De forma muito análoga, é possível identificar e otimizar ligantes para uma Ligase E3, isto é, ULMs/CLMs.

[0446] Com PTMs e ULMs (por exemplo, CLMs) em mão, um versado na técnica pode usar métodos sintéticos conhecidos para sua combinação com ou sem uma fração do ligante peptídico. Frações de ligante podem ser sintetizadas com uma variedade de composições, comprimentos e flexibilidade e funcionalizadas de modo que os grupos de PTM e ULM possam ser ligados sequencialmente às extremidades distais do ligante peptídico. Assim, uma biblioteca de moléculas bifuncionais pode ser realizada e perfilada em estudos farmacológicos e ADMET/PK in vitro e in vivo . Assim como com os grupos PTM e ULM, as moléculas bifuncionais finais podem ser submetidas a ciclos de design e otimização iterativos a fim de identificar moléculas com propriedades desejáveis.

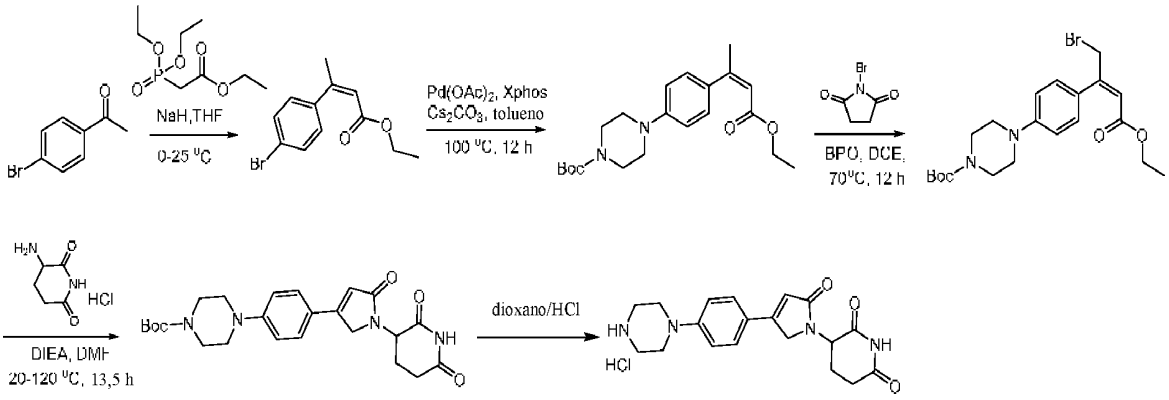
[0447] Os compostos exemplificativos descritos neste pedido podem ser sintetizados conectando-se o fragmento de chave de mão direita preparado de acordo com os Esquemas 2-30, 2-31, 2-40, 2-41, 2-45 e 2-46. A preparação detalhada de compostos representativos reivindicados neste pedido é descrita adicionalmente nos Esquemas 3-10, 3-56, 3-58 e 3-72.

[0448] A. Esquemas sintéticos gerais exemplificativos de cereblon

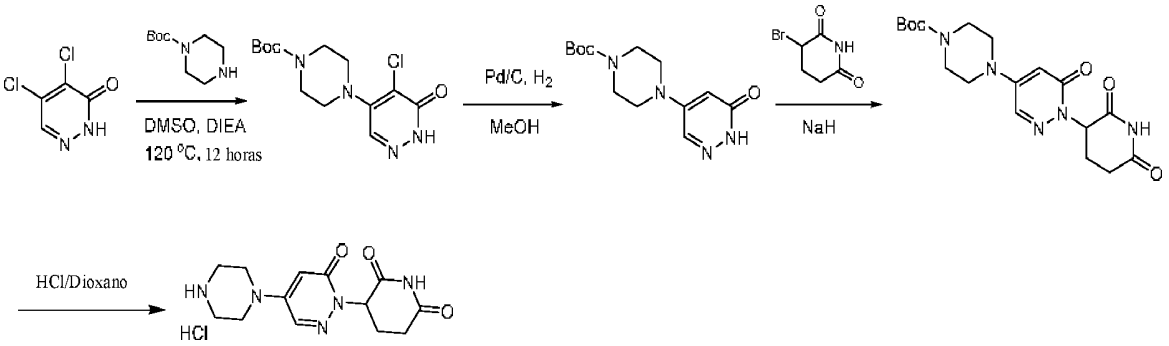
[0449] Esquemas sintéticos 2-30, 2-31, 2-40, 2-41, 2-45 e 2-46 descrevem

as vias usadas na preparação de ligantes CRBN, bem como ligantes CRBN com frações do ligante peptídico parcial conectadas.

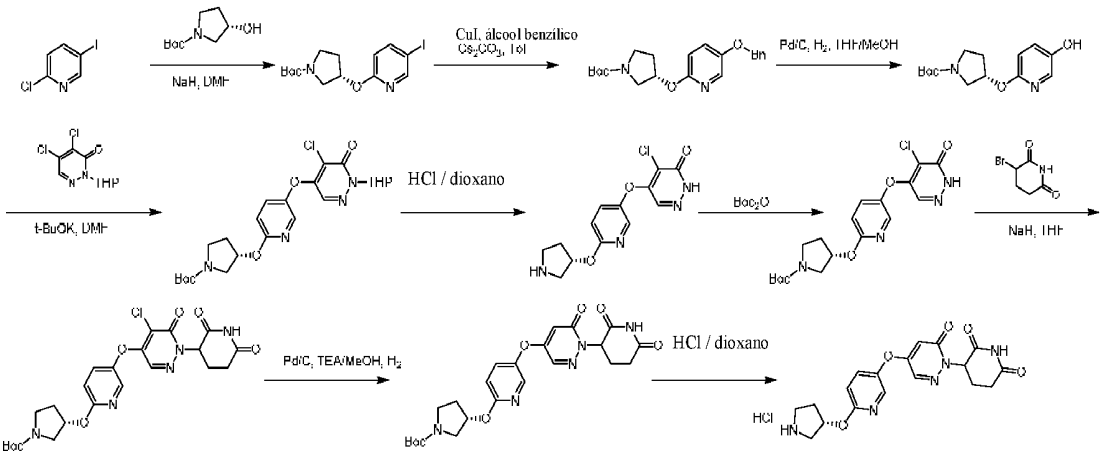
[0450] Esquema sintético geral 2-30 para preparar intermediário.



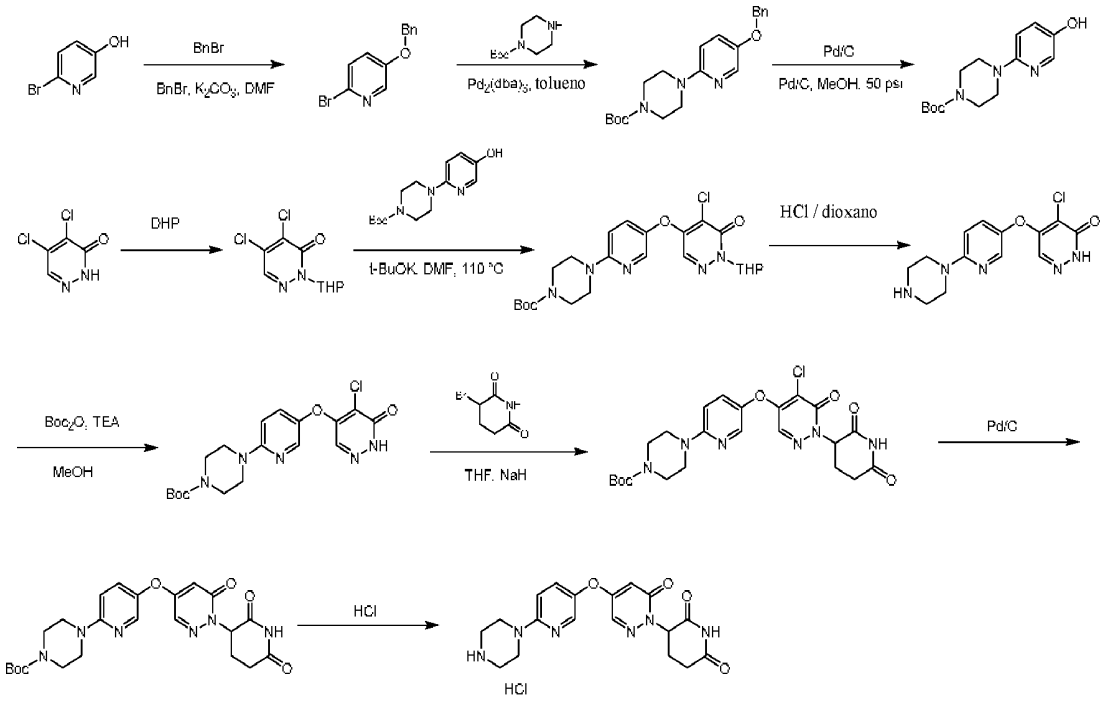
[0451] Esquema sintético geral 2-31 para preparar intermediário.



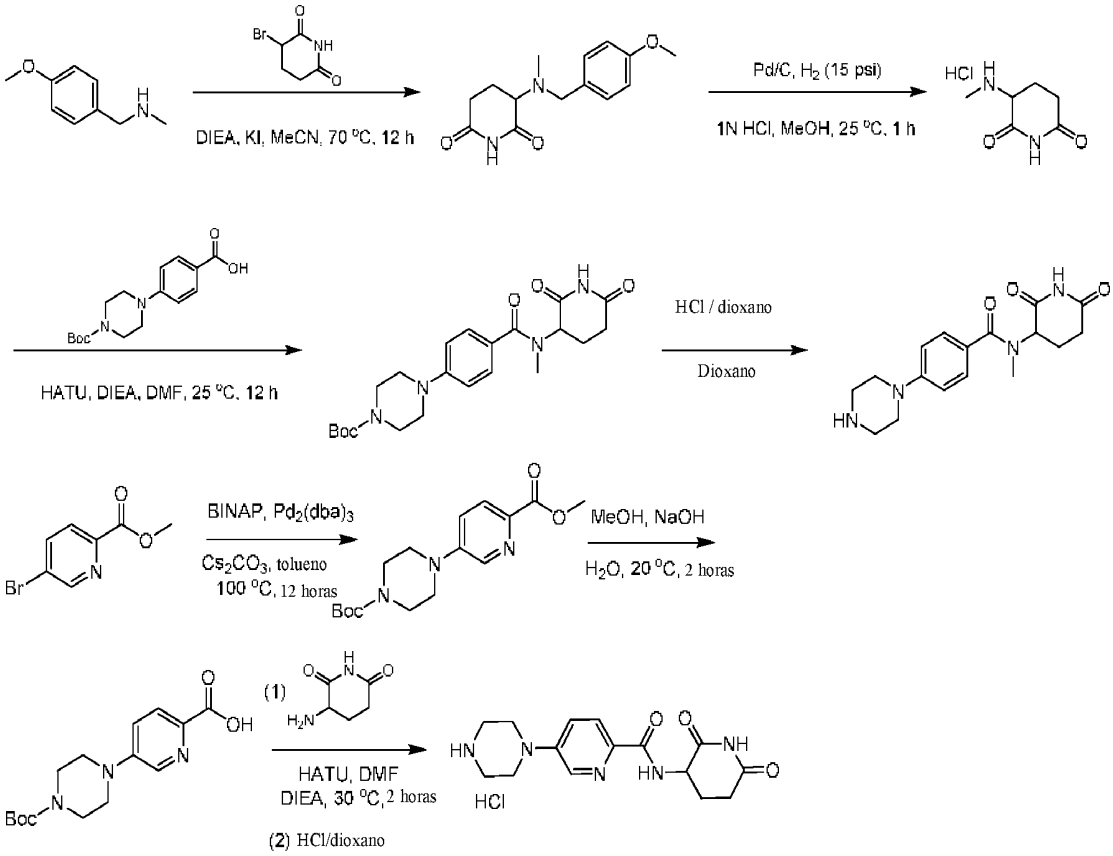
[0452] Esquema sintético geral 2-40 para preparar intermediário.

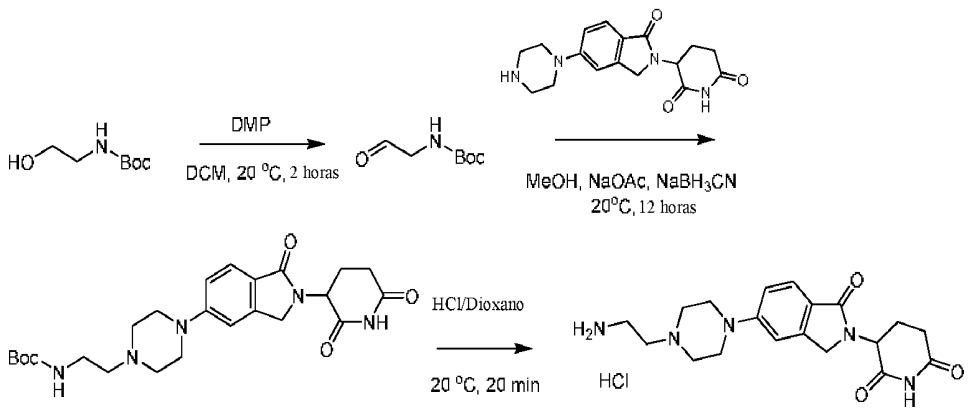


[0453] Esquema sintético geral 2-41 para preparar intermediário.

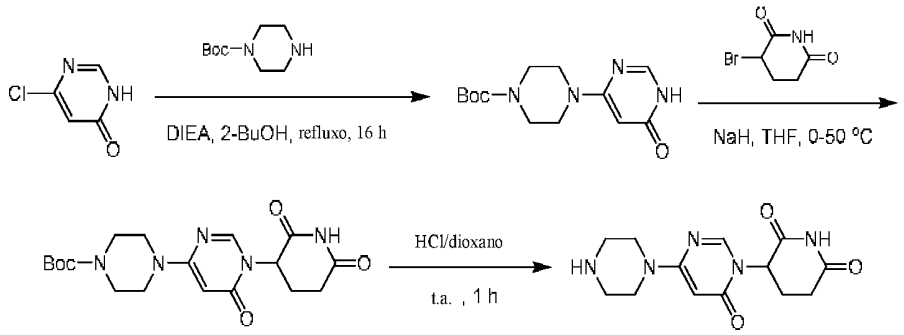


[0454] Esquema sintético geral 2-45 para preparar intermediário.





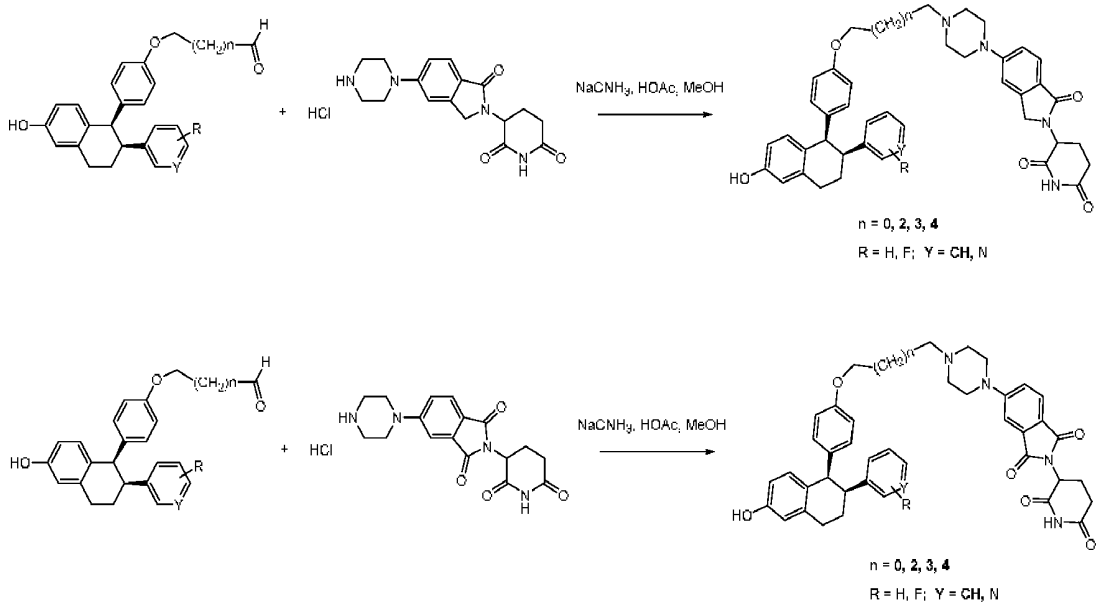
[0455] Esquema sintético geral 2-46 para preparar intermediário.



[0456] **B. Esquemas Sintéticos Gerais PROTAC Exemplificativos**

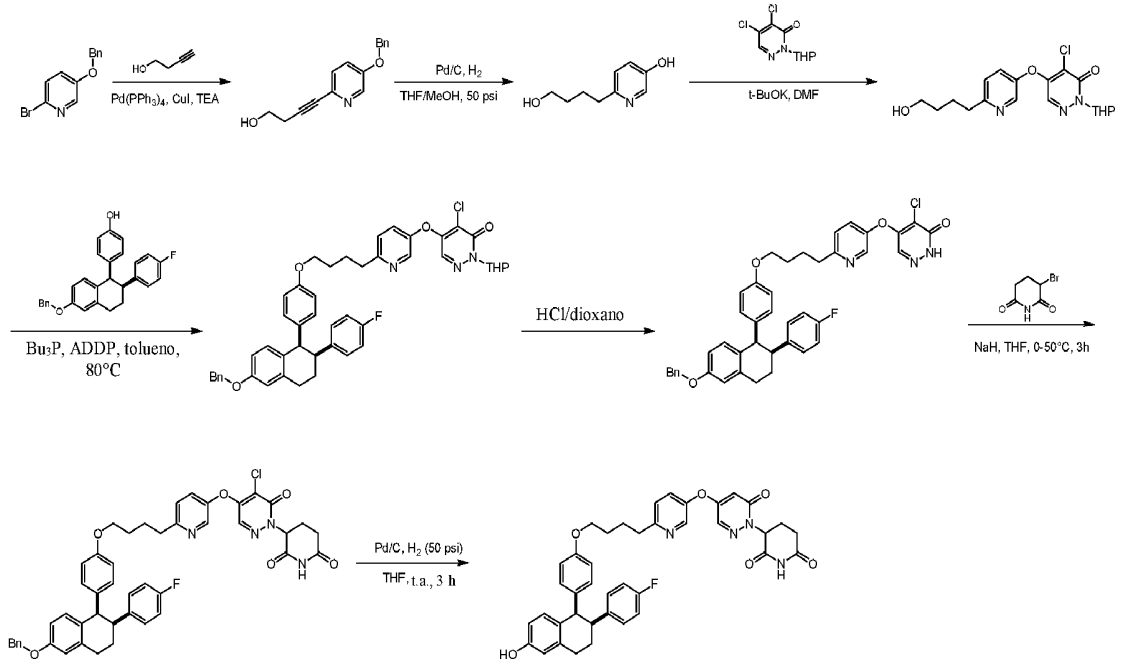
[0457] Os esquemas sintéticos 3-10, 3-56, 3-58 e 3-72 descrevem as rotas usadas na preparação de compostos quiméricos representativos reivindicados neste pedido.

[0458] Esquema sintético geral 3-10 para preparar compostos reivindicados.

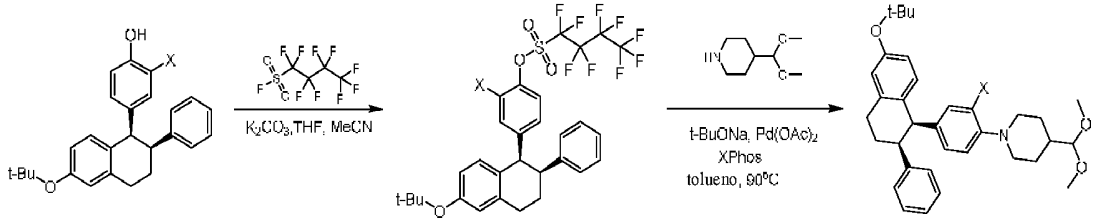


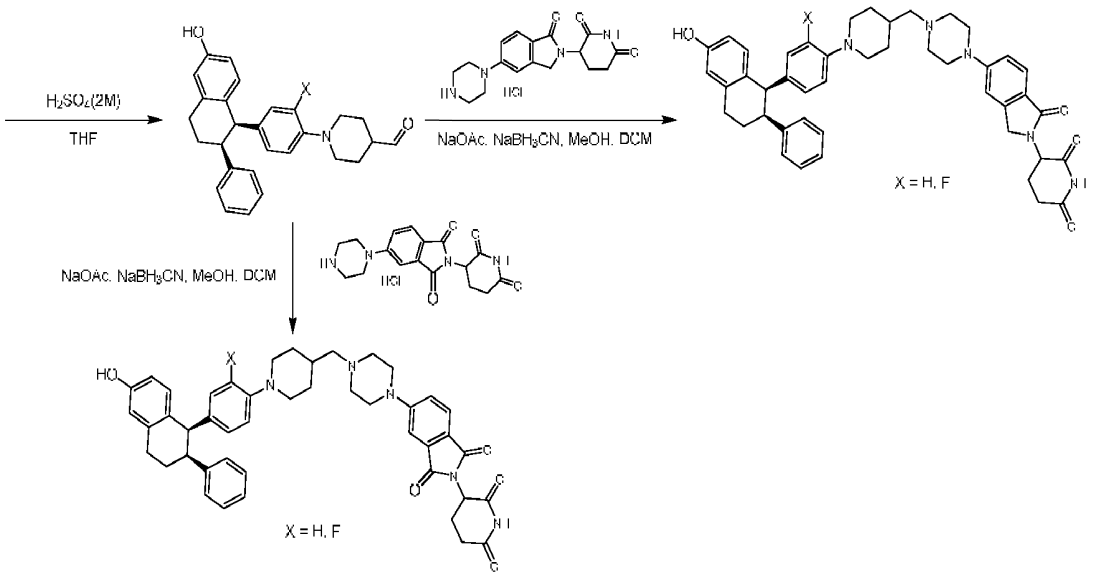
[0459] Esquema sintético geral 3-56 para preparar compostos

reivindicados.

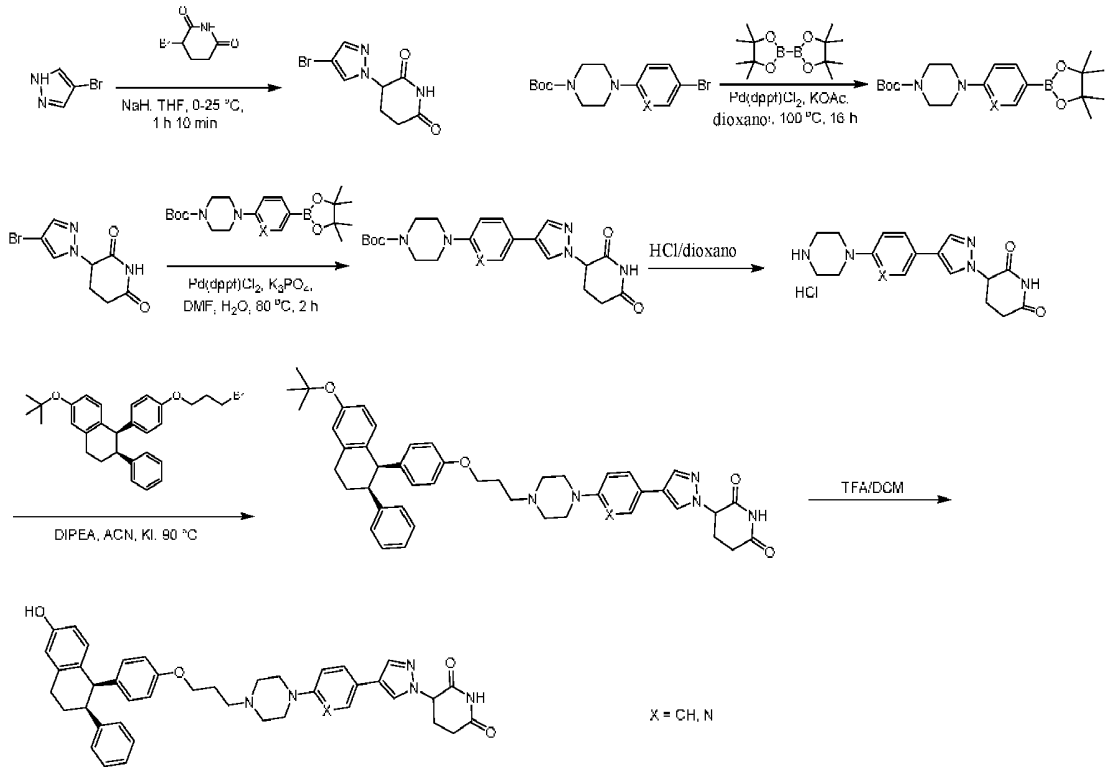


[0460] Esquema sintético geral 3-58 para preparar compostos reivindicados.

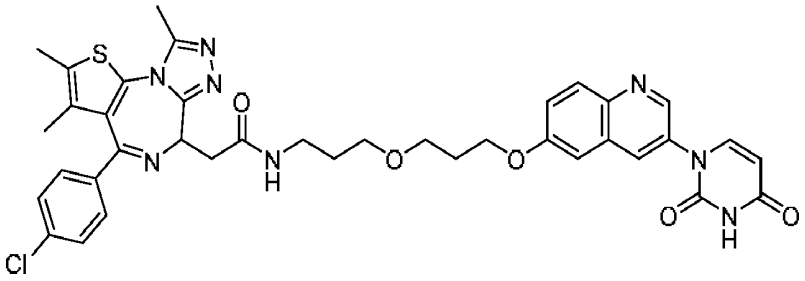




[0461] Esquema sintético geral 3-72 para preparar compostos reivindicados.



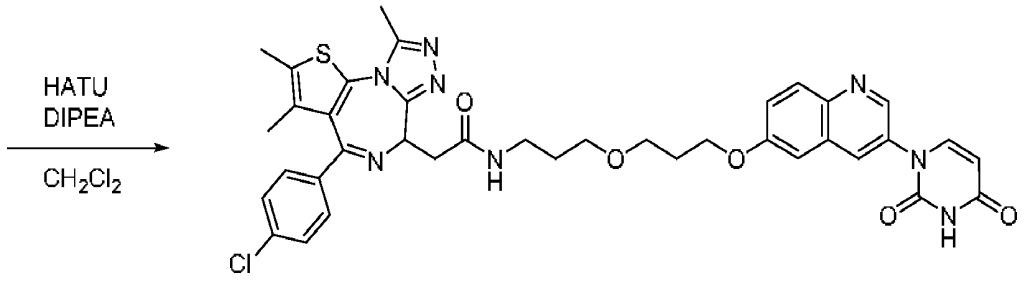
[0462] **Síntese de PROTAC 1 exemplificativo**



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

[0463] Esquema Sintético:

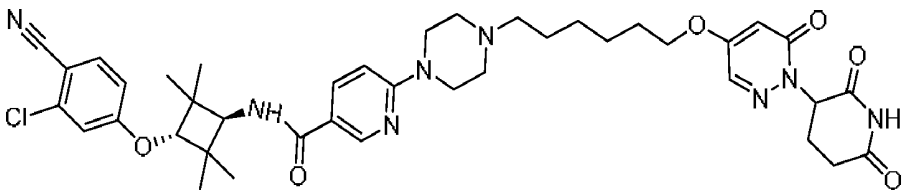




[0464] A uma solução de ácido (S)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)acético (20,6 mg, 0,051 mmol) e cloridrato de 1-(5-(3-(3-aminopropoxi)propoxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (21,6 mg, 0,053 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina (0,022 mL, 0,128 mmol), HATU (20,1 mg, 0,053 mmol) foi adicionada e esta foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi lavada por solução de NaHCO3 e a camada orgânica foi separada e seca. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (10% de MeOH/DCM) para obter-se 2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(3-(3-((3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidina-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)propoxi)propil)acetamida (25 mg, 65%)

[0465] LCMS (m/e+) = 753,35 $[M+H]^+$ e m/e+ = 377,17 $[M+2H]^{2+}$

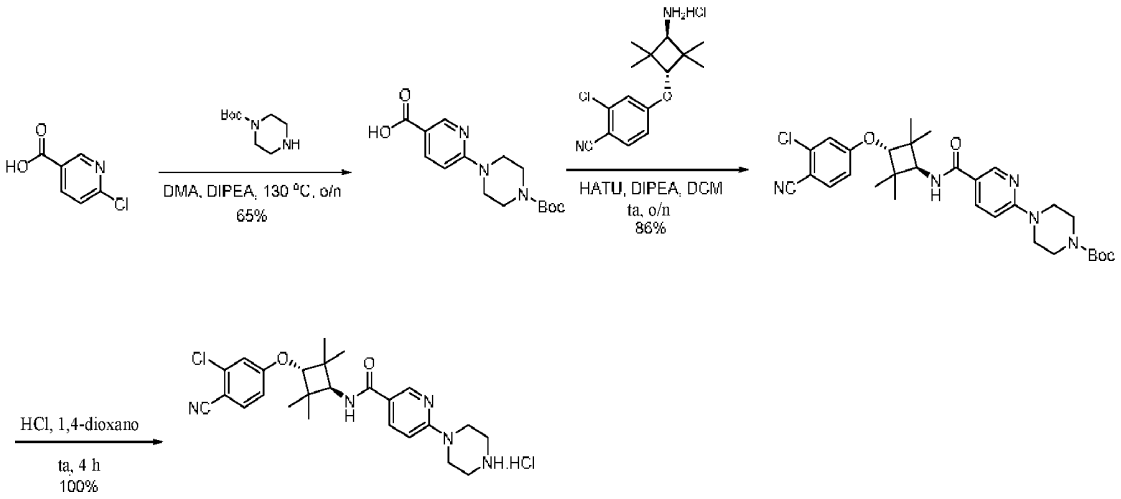
[0466] **<u>Síntese de PROTAC 29 exemplificativo</u>**



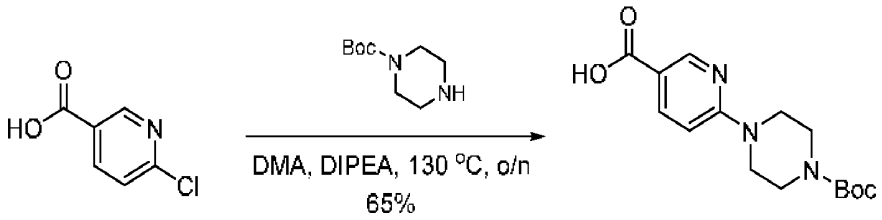
N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)oxi)hexil)piperazin-1-

il)nicotinamida

[0467] Esquema Sintético parte 1 - Síntese de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida



[0468] Etapa 1: Síntese de ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico



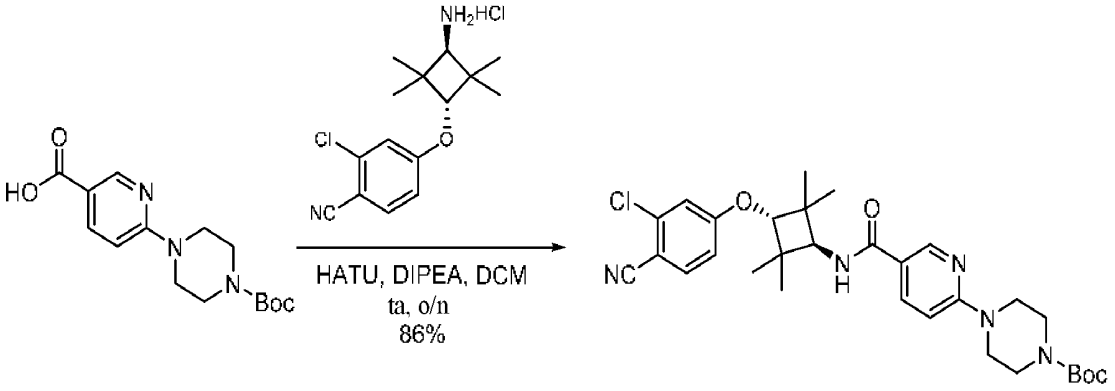
[0469] Ácido 6-cloronicotínico (1,6 g, 10,0 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (15 Ml), e terc-butil piperazina-1-carboxilato (1,9 g, 10,0 mmol) e etildi-isopropilamina (2,6 g, 20 mmol) foram adicionados aos mesmos, seguido por agitação a 130°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e para o resíduo obtido foi adicionada uma solução de Naoh aquoso a 1 M (10 mL), seguida por lavagem com $CHCl_3$ (50 mL). O Ph da camada aquosa foi ajustado para cerca de 6 a 7 pela adição de 1 M de ácido clorídrico, seguido pela extração com $CHCl_3$ (50 Ml x 3). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi concentrada sub pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1) para gerar ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (2,0 g, 65% de rendimento) como um sólido branco.

[0470] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0

mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, e então sob estas condições por 1,4 min, finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 83,17%, Rt = 1,312 min; MS Calcd.: 307,15; MS Obteve: 308,2 $[M+H]^+$.

[0471] Fórmula Química: $C_{15}H_{21}N_3O_4$, Peso Molecular: 307,34

[0472] Etapa 2: Síntese de terc-butil 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



[0473] Uma solução de ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (614 mg, 2,0 mmol), cloridrato de 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitril (630 mg, 2,0 mmol), e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,1 g, 3,0 mmol) e etildi-isopropilamina (516 mg, 4,0 mmol) em diclorometano (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água (50 mL) foi adicionada e extraída com diclorometano (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para dar o resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etil = 1/1) para obter-se 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (977 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco.

[0474] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0%

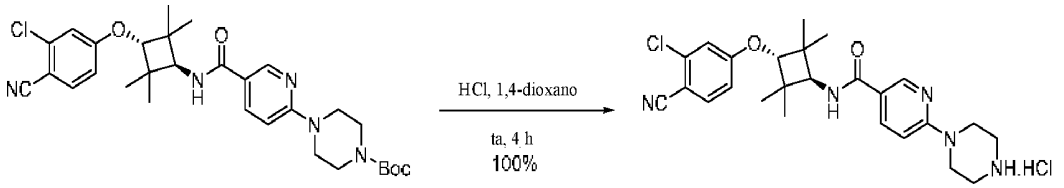
[água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, e então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 88,26%, Rt = 2,161 min; MS Calcd.: 567,26; MS Obteve: 568,3 $[M+H]^+$.

[0475] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,43 (9H, s), 3,42-3,44 (4H, m), 3,60-3,63 (4H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,31 (1H, s), 6,88 (1H, d,*J* = 8,8 Hz), 7,00 (1H, dd,*J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d,*J* = 2,4 Hz), 7,65 (1H, d,*J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d,*J* = 8,8 Hz), 7,99 (1H, dd,*J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,64 (1 H, d,*J* = 2,4 Hz).

[0476] Fórmula Química: $C_{30}H_{38}ClN_5O_4$, Peso Molecular: 568,11

[0477] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 38.

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

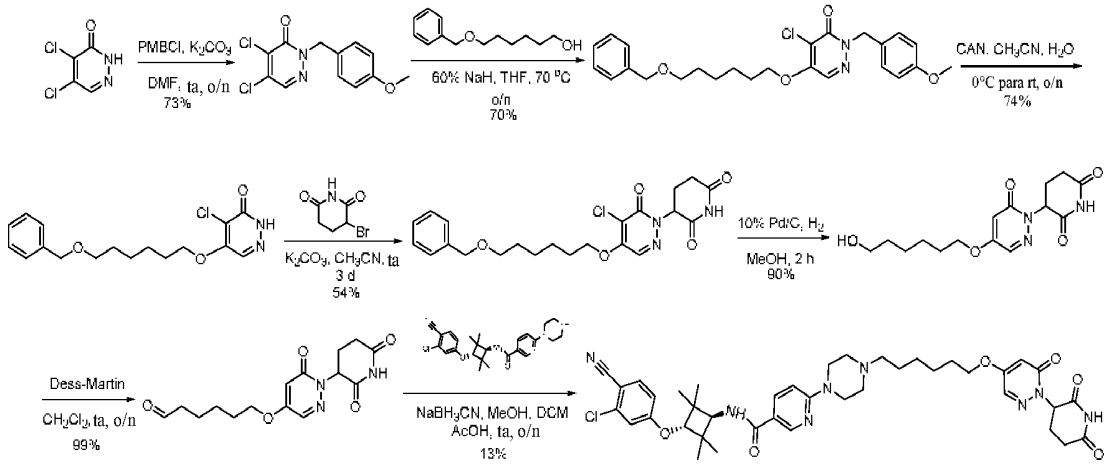


[0479] Uma mistura de 4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil carbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (405 mg, 0,7 mmol) em HCl/1,4-dioxano (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. O solvente foi removido em vácuo para obter-se cloridrato de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (353 mg, 100% de rendimento) como um sólido branco.

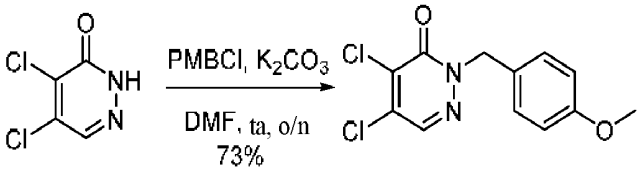
[0480] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, e então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,791 min; MS Calcd.:467,21; MS Obteve: 468,3 $[M+H]^+$.

[0481] Fórmula Química: $C_{25}H_{31}Cl_2N_5O_2$, Peso Molecular: 504,45

[0482] Esquema Sintético parte 2



[0483] Etapa 4: Síntese de 4,5-dicloro-2-(4-metóxibenzil)piridazina-3(2H)-ona

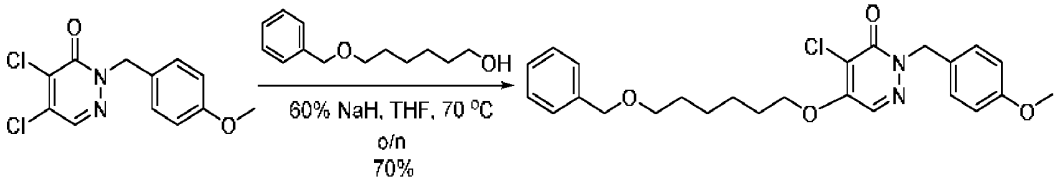


[0484] Mistura de 4,5-dicloropiridazina-3(2H)-ona (5,0 g, 30,5 mmol), 1-(clorometil)-4-metóxibenzeno (7,1 g, 45,7 mmol) e carbonato de potássio (12,6 g, 91,5 mmol) em *N',N'*-Dimetilformamida (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila(100 mL x 3). A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etil = 3/1) para obter-se 4,5-dicloro-2-(4-metoxibenzil)piridazina-3(2H)-ona (6,3 g, 73% de rendimento) como um sólido branco.

[0485] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,5 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] a 0% [água + 0,05% TFA] e 100% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 1,5 min, então sob estas condições por 0,5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 0,1 min e sob estas condições por 0,1 min). Rt = 1,220 min; MS Calcd.: 284,0; MS Obteve: 285,1 $[M+H]^+$.

[0486] Fórmula Química: $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$, Peso Molecular: 285,13

[0487] Etapa 5: Síntese de 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metóxibenzil)piridazina-3(2H)-ona

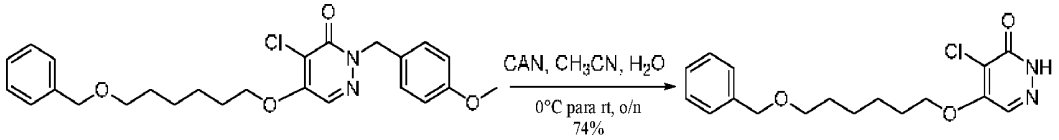


[0488] A uma solução de 6-(benziloxi)hexan-1-ol (1,04 g, 50 mmol) em THF seco (100 mL) foi adicionado 60% de NAh (240 mg, 60 mmol) a 0 °C, então foi agitado durante 30 minutos, 4,5-dicloro-2-(4-metoxibenzil)piridazina-3(2H)-ona (1,42 g, 50 mmol) foi adicionado, a mistura resultante foi submetida à noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi extinta com NH_4Cl aquoso foi extraída com acetato de etila(50 mL x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (50 mL), seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etil = 10/1) para gerar 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibenzil)piridazina-3(2H)-ona (1,59 g, 70% de rendimento) como um gel incolor.

[0489] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40-1,47 (4H, m), 1,59-1,65 (2H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 3,46 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 3,78 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,56 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 5,21 (2H, s), 6,85 (2H, d,*J* = 8,4 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,33-7,38 (6H, m), 7,69 (1H, s).

[0490] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 29.

[0491] Etapa 6: Síntese de 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazina-3(2H)-ona



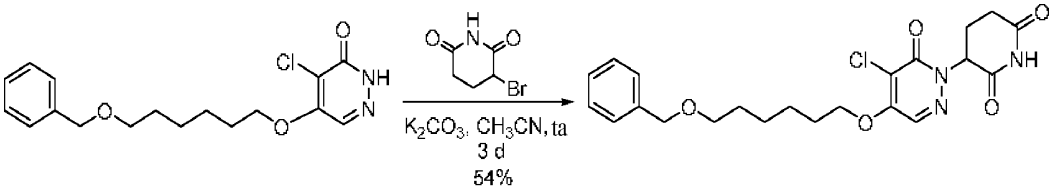
[0492] A uma solução de 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibenzil)piridazina-3(2H)-ona (450 mg, 1 mmol) em CH_3CN (30 mL) a 0 °C, foi adicionada uma solução de CAN (1,37 g, 2,5 mmol) em H_2O (10 mL), e a solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Neste ponto, a mistura foi particionada entre acetato de etila(30 mL) e solução

salina (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila(30 mL), em seguida com CH_2Cl_2 (30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etil = 10/1) para gerar 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazina-3(2H)-ona (250 mg, 74% de rendimento) como um gel amarelo.

[0493] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,5 Ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] a 0% [água + 0,05% TFA] e 100% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 1,5 min, então sob estas condições por 0,5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 0,1 min e sob estas condições por 0,1 min). Rt = 1,346 min; MS Calcd.: 336,1; MS Obteve: 337,3 $[M+H]^+$.

[0494] Fórmula Química: $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$, Peso Molecular: 336,81.

[0495] Etapa 7: Síntese de 3-(4-(6-(benziloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona



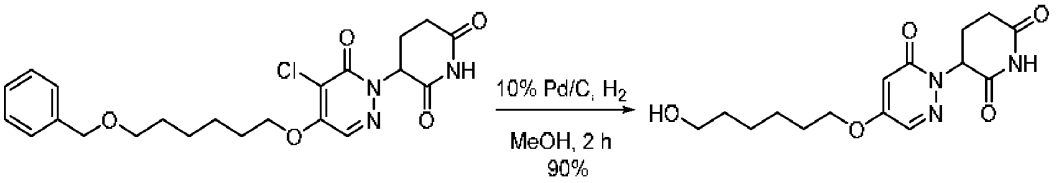
[0496] A mistura de 5-(6-(benziloxi)hexiloxi)-4-cloropiridazina-3(2H)-ona (250 mg, 0,74 mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (143 mg, 0,74 mmol) e carbonato de potássio (205 mg, 1,48 mmol) em acetonitrila (40 Ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias, e então filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etil = 3/2) para gerar 3-(4-(6-(benziloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 54% de rendimento) como um gel amarelo claro.

[0497] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40-1,49 (4H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,20-2,24 (1H, m), 2,65-2,79 (2H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,47 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 4,50 (2H, s), 4,55-4,61 (2H, m), 5,65 (1H, dd,*J* =10,8, 5,6 Hz),

7,26-7,34 (5H, m), 7,76 (1H, s), 8,46 (1H, s).

[0498] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 26.

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

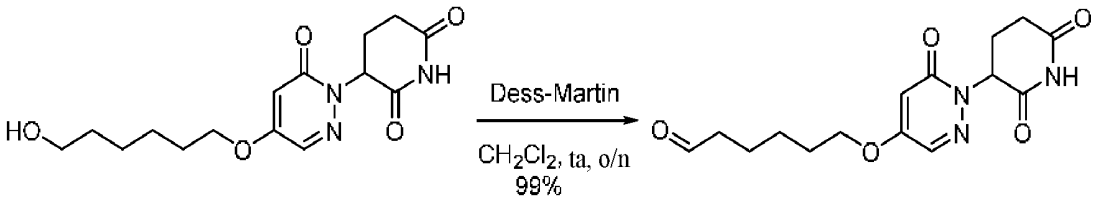


[0500] A mistura de 3-(4-(6-(benziloxi)hexiloxi)-5-cloro-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 0,4 mmol) e 10% de paládio em carbono ativado (100 mg) em MeOH (20 mL) foi agitada sob 1 atm. atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 2 h. Foi filtrado para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para gerar 3-(4-(6-hidroxihexiloxi)-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (118 mg, rendimento de 90%) como um sólido amarelo claro.

[0501] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34-1,45 (6H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,39 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 4,02 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 4,72 (1H, brs), 5,69 (1H, dd,*J* =12,4, 5,2 Hz), 6,77 (1H, d,*J* =5,2 Hz), 7,82 (1H, d,*J* =4,8 Hz), 11,03 (1H, s).

[0502] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 21.

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



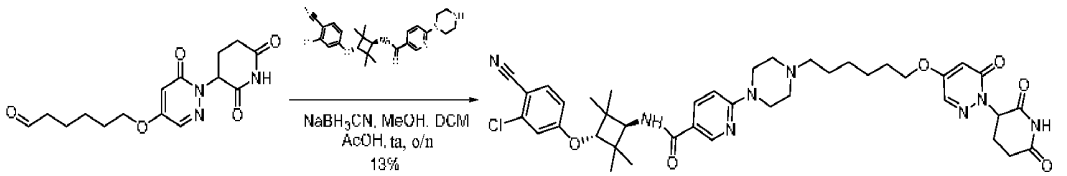
[0504] A uma solução de 3-(4-(6-hidroxihexiloxi)-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (64 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado reagente de Dess-Martin (127 mg, 0,6 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do sólido não dissolvido por sucção, o filtrado foi concentrado à temperatura ambiente para obter-se 6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)hexanal (64 mg, 99%

de rendimento) como um semissólido branco, foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[0505] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,5 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] a 0% [água + 0,05% TFA] e 100% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 1,5 min, então sob estas condições por 0,5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 0,1 min e sob estas condições por 0,1 min). Rt = 0,721 min; MS Calcd.: 321,1; MS Obteve: 322,3 $[M+H]^+$.

[0506] Fórmula Química: $C_{15}H_{19}N_3O_5$, Peso Molecular: 321,33.

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



[0508] A uma solução de cloridrato de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (100 mg, 0,2 mmol) em MeOH (5 Ml) foi adicionada uma solução de 6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-idropiridazin-4-iloxi)hexanal (64 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (5 Ml), então $NAbH_3CN$ (40 mg, 0,6 mmol) foi adicionado, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentradad, diluída com água (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (20 mL x 2). O extrato orgânico foi lavado com salmoura (20 mL), seco sobre Na_2SO_4filtradas, concentradas e purificadas por Prep-TLC e depois Prep-HPLC para obter-se N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-idropiridazin-4-iloxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida (20 mg, rendimento de 13%) como um sólido branco.

[0509] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, então sob esta condição por 1,0 min, finalmente alterado

para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição durante 0,7 min). Pureza de 94,07%, Rt = 2,741 min; MS Calcd.: 772,4; MS Obteve: 773,3 $[M+H]^+$.

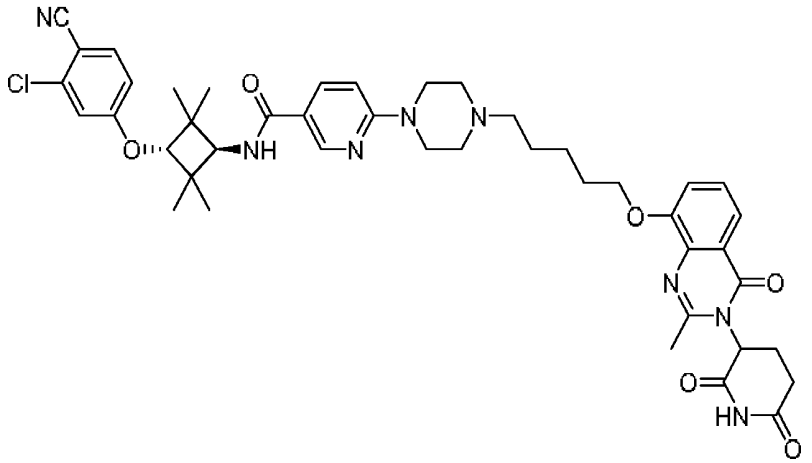
[0510] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 93,35%, Rt = 9,681 min.

[0511] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,39-1,44 (2H, m), 1,49-1,62 (4H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,24-2,28 (1H, m), 2,36-2,43 (2H, m), 2,56 (4H, s), 2,70-2,81 (2H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,66-3,69 (4H, m), 4,00-4,04 (3H, m), 4,14 (1H, d,*J* = 8,0 Hz), 5,74 (1H, dd,*J* = 11,2, 5,6 Hz), 6,07 (1H, d,*J* = 8,4 Hz), 6,40 (1H, d,*J* = 4,8 Hz), 6,66 (1 H, d,*J* = 8,8 Hz), 6,80 (1H, dd,*J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d,*J* = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d,*J* = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d,*J* = 4,8 Hz), 7,93 (1H, dd,*J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,16 (1H, brs), 8,58 (1H, d,*J* = 2,4 Hz).

[0512] Fórmula Química: $C_{40}H_{49}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 773,32

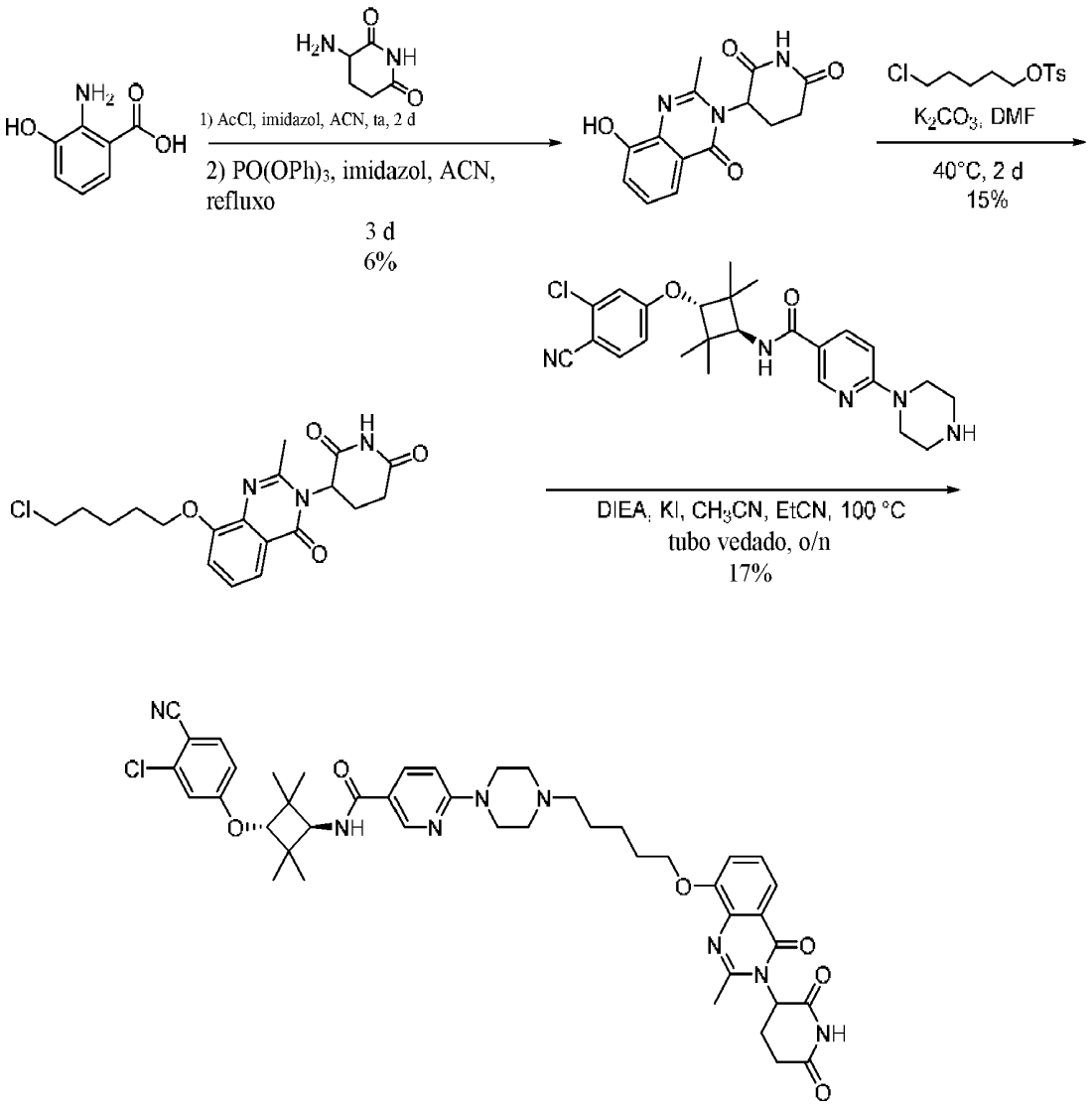
[0513] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 49.

[0514] **<u>Síntese de PROTAC 30 exemplificativo</u>**

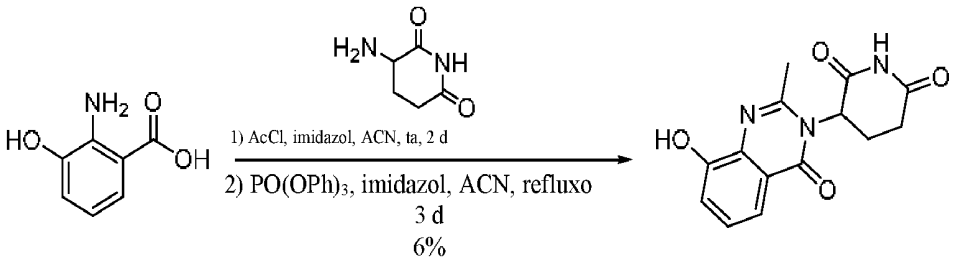


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-di-hidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0515] Esquema Sintético



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



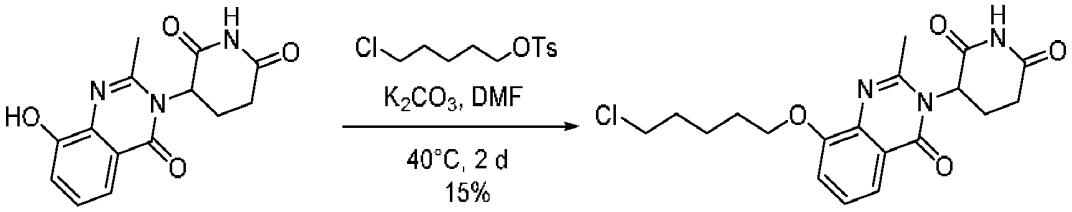
[0516] A uma mistura agitada de ácido 2-amino-3-hidroxibenzoico (2,0 g, 13,1 mmol) e imidazol (2,0 g, 29,4 mmol) em acetonitrila (30 mL), foi adicionado cloreto de acetil (2,0 Ml, 28,7 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. À mistura, foram adicionados 3-amino-piperidina-2, cloreto de hidrogênio 6-diona (2,2 g, 13,1 mmol), imidazol (2,0 g, 29,4 mmol) e trifenil fosfito (4,11 mL, 15,7 mmol) e aquecidos até o

refluxo durante 3 dias. À mistura, foram adicionados água (60 mL) e Hcl concentrado até Ph = 1. O solvente foi removido *in vacuo*. Ao resíduo, foi adicionada água (50 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila(2 x 50 mL). À camada aquosa, foi adicionado carbonato de hidrogênio (1,8 g) a Ph = 7-8 e a mistura foi agitada à temperatura ambiente para obter-se uma suspensão. A suspensão foi filtrada e seca para obter-se 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (230 mg, 6% de rendimento) como um sólido cinza.

[0517] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,14-2,19 (1H, m), 2,57-2,69 (5H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 5,26 (1H, dd,*J* = 11,6, 5,6 Hz), 7,19 (1H, dd,*J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,30 (1H, t,*J* = 8,0 Hz), 7,45 (1H, dd,*J* = 8,0, 1,6 Hz), 9,66 (1H, s), 11,03 (1H, s).

[0518] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 13.

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

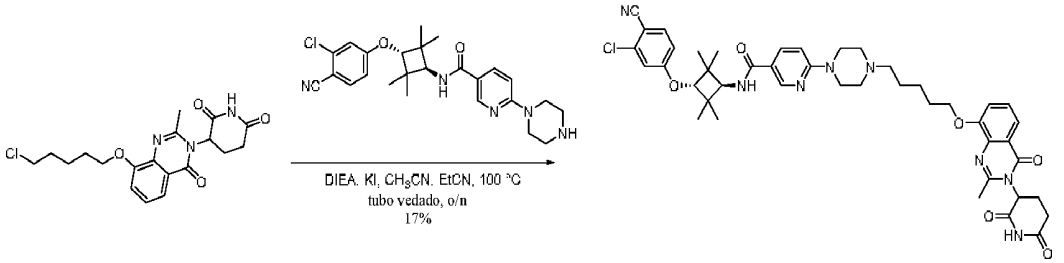


[0520] A uma solução de 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (91 mg, 0,32 mmol) e 5-cloropentil 4-metilbenzenossulfonato (88 mg, 0,32 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmol) à temperatura ambiente, então foi aquecido a 40°C e agitado durante 2 dias. A mistura foi purificada por HPLC de fase reversa para obter-se 3-(8-(5-cloropentiloxi)-2-metil-4-oxoquinazin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (19 mg, 15% de rendimento) como um sólido branco.

[0521] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65-1,73 (2H, m), 1,87-2,02 (4H, m), 2,13-2,17 (1H, m), 2,66-2,74 (4H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,60 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 4,19 (2H, t,*J* = 6,4 Hz), 4,77 (1H, dd,*J* = 11,6, 6,4 Hz), 7,21 (1H, d,*J* = 8,0 Hz), 7,38 (1H, t,*J* = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d,*J* = 7,2 Hz).

[0522] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 21.

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



[0524] Uma mistura de 3-(8-(5-cloropentiloxi)-2-metil-4-oxoquinazin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (15 mg, 0,038 mmol), DIEA (25 mg, 0,19 mmol), KI (6 mg, 0,038 mmol) e N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (20 mg, 0,038 mmol) em CH_3CN (10 Ml) foi agitada a 100 °C durante a noite. Em seguida, foi evaporado, ao resíduo foi adicionado DIEA (25 mg, 0,19 mmol) e EtCN (10 mL), e a solução foi agitada a 100 °C durante a noite. Neste ponto, a mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila(20 mL x 2). A camada orgânica extraída foi lavada com salmoura (10 mL), seca sobre Na_2SO_4, foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por prep-HPLC para gerar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (5,5 mg, rendimento de 17%) como um sólido branco.

[0525] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, então sob esta condição por 1,0 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição durante 0,7 min). Pureza de 93,89%, Rt = 1,987 min; MS Calcd.: 822,4; MS Obteve: 823,4 $[M+H]^+$.

[0526] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5%

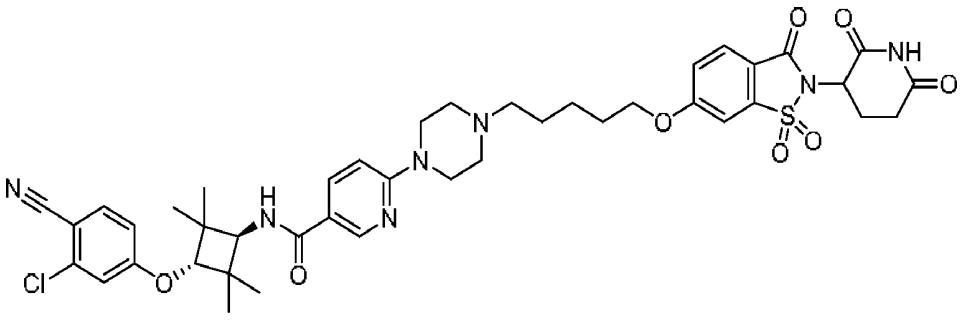
[CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 93,92%, Rt = 9,851 min.

[0527] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,59-1,62 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,70-2,79 (5H, m), 2,86-2,96 (6H, m), 3,15 (1H, dd,*J* = 14,8, 7,2 Hz), 3,88 (4H, s), 4,05 (1H, s), 4,13-4,20 (3H, m), 4,82 (1H, dd,*J* = 11,2, 5,6 Hz), 6,14 (1H, d,*J* = 8,4 Hz), 6,68 (1H, d,*J* = 9,2 Hz), 6,80 (1 H, dd,*J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d,*J* = 2,4 Hz), 7,20 (1H, d,*J* = 8,0 Hz), 7,38 (1H, t,*J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d,*J* = 8,8 Hz), 7,74 (1H, d,*J* = 8,0 Hz), 7,94 (1H, dd,*J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,30 (1H, brs), 8,57 (1H, d,*J* = 2,0 Hz).

[0528] Fórmula Química: $C_{44}H_{51}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 823,38

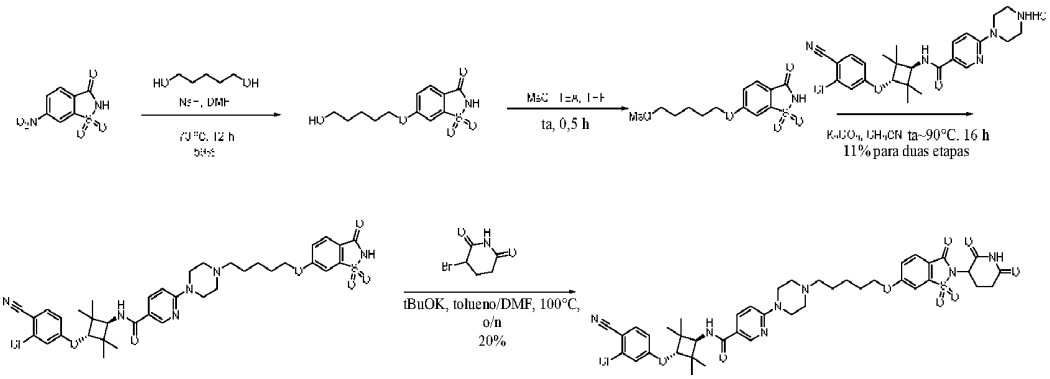
[0529] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 51.

[0530] **Síntese de PROTAC 33 exemplificativo**

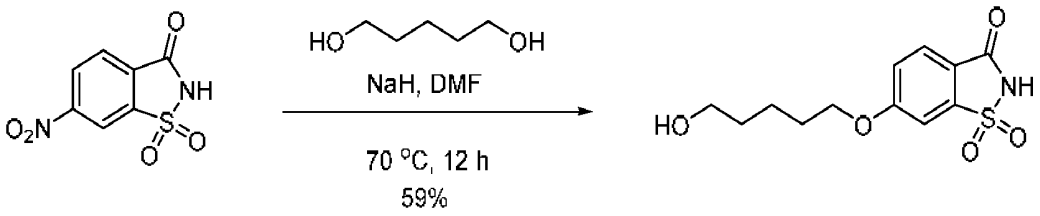


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0531] Esquema Sintético



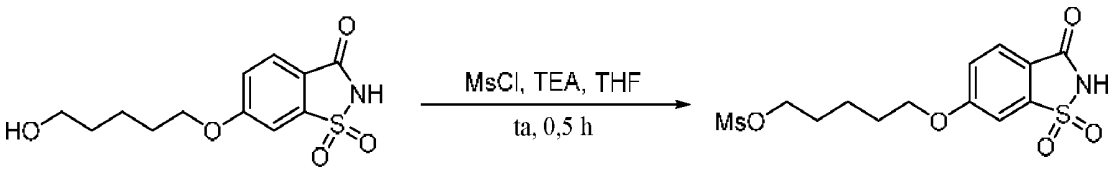
[0532] Etapa 1: Síntese de 1,1-dióxido de 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona



[0533] A uma solução de pentano-1,5-diol (1,73 g, 16,7 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15,0 mL) foi adicionado hidreto de sódio (266 mg, 6,66 mmol) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, 1,1-dióxido de 6-nitrobenzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (760 mg, 3,33 mmol) foi adicionado e agitado a 70 °C durante 12 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi extraído com acetato de etila (30 mL x 3) e água (30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo.* O resíduo foi lavado por metanol (3 Ml) para obter-se 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido (560 mg, 59%) como um sólido amarelo claro.

[0534] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, e então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 78,69%, Rt = 1,159 min; MS Calcd.: 285,1; MS Obteve: 284,2 $[M-H]^+$

[0535] Etapa 2: Síntese de Metanossulfonato de 5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil

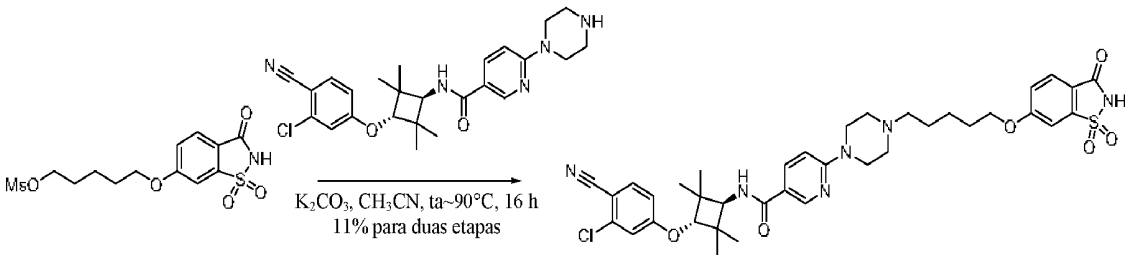


[0536] A uma solução de 6-((5-hidroxipentil)oxi)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (120 mg, 0,421 mmol) em tetrahidrofurano (10,0 Ml) foi adicionada trietilamina (85,1 mg, 0,841 mmol) e cloreto de metanossulfonil (38,5 mg, 0,336 mmol) sob nitrogênio. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura

ambiente durante 0,5 hora. O solvente foi concentrado *in vacuo.* O resíduo foi extraído com diclorometano (10 mL x 3) e água (20 mL). A fase orgânica foi seca e concentrada *in vacuo* para obter-se 5-((1,1-dióxido-3-oxo-2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil metanossulfonato bruto como óleo amarelo, que foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[0537] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, e finalmente alterada para 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,5 min). Pureza de 77,93%, Rt = 0,613 min; MS Calcd.: 363,0; MS Obteve: 362,0 $[M-H]^+$.

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

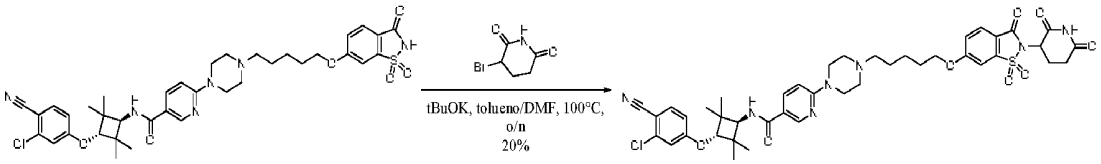


[0539] A uma solução de 5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil metanossulfonato (0,421 mmol) em acetonitrila (5 Ml) foi adicionado carbonato de potássio (291 mg, 2,11 mmol) e cloridrato de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (212 mg, 0,421 mmol). A mistura resultante foi agitada a 90 °C por 16 horas. O solvente foi concentrado *in vacuo.* O resíduo foi extraído com acetato de etila (20 mL x 3) e água (20 mL). A fase orgânica foi seca e concentrada *in vacuo.* O resíduo foi purificado por prep-HPLC para fornecer N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (34 mg, 11% para duas etapas) como um sólido amarelo claro.

[0540] Agilent LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge

C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, e finalmente alterada para 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,5 min). Pureza de 97,67%, Rt = 1,037 min; MS Calcd.: 734,3; MS Obteve: 735,0 $[M+H]^+$.

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



[0542] A uma solução de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((1,1-dioxido-3-oxo-2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (30 mg, 0,0408 mmol) em 1,4-dioxano/N,N-dimetilformamida (5 mL/0,5 mL) foi adicionada 3-bromopiperidina-2,6-diona (11,8 mg, 0,0612 mmol) e terc-butóxido de potássio (9,16 mg, 0,0816 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100°C durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, água gelada (2,0 mL) foi adicionada e ajustou-se para pH=2~3 por ácido clorídrico (1N), e então extraiu-se com acetato de etila (20,0 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (5,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por prep-HPLC e prep-TLC (diclorometano/metanol=10:1) para gerar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-di-hidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6,8 mg, 20%) como um sólido branco.

[0543] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM

NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 99,03%, TR =3,087 min; MS Calcd.: 845,3; MS Obteve: 846,3 $[M+H]^+$.

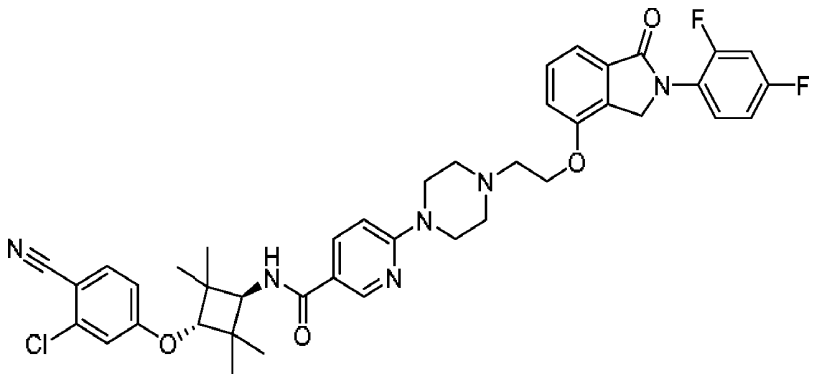
[0544] HPLC (Agilent HPLC 1200, Coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 96,34%, Rt = 10,536 min.

[0545] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,46-1,55 (4H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 2,34-2,40 (3H, m), 2,45 (4H, s), 2,54-2,92 (3H, m), 3,59 (4H, s), 4,06 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,20-4,25 (2H, m), 4,30 (1H, s), 5,23-5,28 (0,5H, m), 5,98 (0,5H, t, *J* = 9,2 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,35-7,50 (1H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,81-7,83 (1H, m), 7,90-8,02 (3H, m), 8,62 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 11,19 (1H, t, *J* = 9,6 Hz).

[0546] Fórmula Química: $C_{42}H_{48}ClN_7O_8S$, Peso Molecular: 846,39

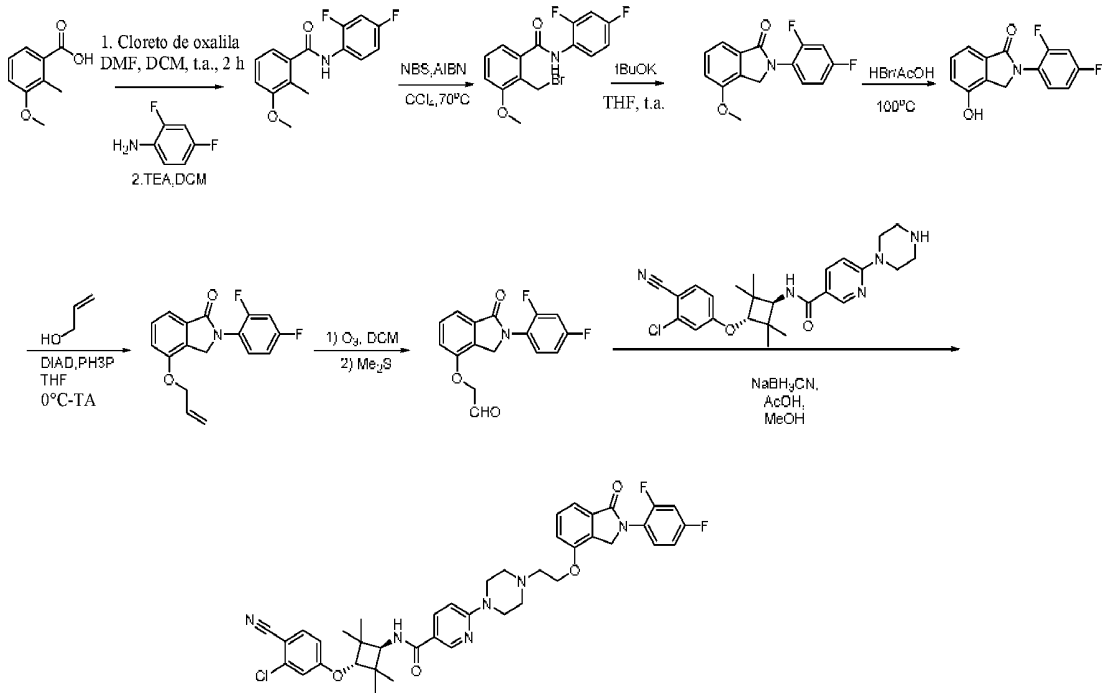
[0547] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 48.

[0548] **<u>Síntese de PROTAC 39 exemplificativo</u>**

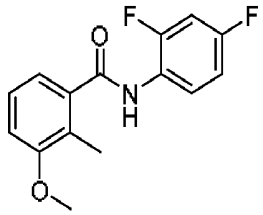


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolina-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0549] Esquema Sintético:



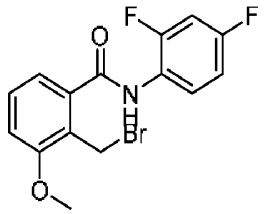
[0550] Etapa 1: Síntese de N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida



[0551] Uma mistura de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (5 g, 30 mmol) e cloreto de oxalila (5,6 g, 150 mmol) e N,N-dimetilformamida (0,1 ml) em diclorometano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. TLC mostrou que a reação foi concluída. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para gerar cloreto de 3-metoxi-2-metilbenzoil (bruto) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. Uma mistura de cloreto de 3-metoxi-2-metilbenzoil (bruto), 2,4-difluoroanilina (3,8 g, 30 mmol) e trietilamina (12 g, 120 mmol) em diclorometano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com salmoura (20 ml), secasobre sulfato de sódio anidro econcentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificada por cromatografia flash em gel de sílica para gerar N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida (5,8 g, rendimento de 69%) como um óleo amarelo.

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

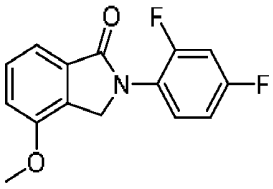
metoxibenzamida



[0553] Uma mistura de N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-metilbenzamida (5,8 g, 20,9 mmol), N-Bromosuccinimida (3,9 g, 31,4 mmol) e AIBN (2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)) (342 mg, 2,09 mmol) em tetracloreto de carbono (30 ml) foi agitada a 70°C durante a noite. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida que foi purificada por cromatografia flash em coluna de gel de sílica (eluído com acetato de etila a 10-20% em hexano) para gerar 2-(bromometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxibenzamida (5,9 g, rendimento de 80%) como um sólido branco.

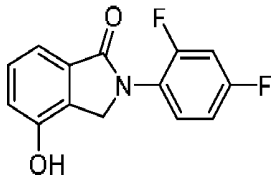
[0554] LC_MS: (ES$^+$): m/z 356,0, 357,9 $[M+H]^+$. t_R = 2,907 min.

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



[0556] A uma solução de 2-(bromometil)-N-(2,4-difluorofenil)-3-metoxibenzamida (2,0 g, 5,6 mmol) em tetraidrofurano anidro (20 ml) foi adicionado terc-butanolato de potássio (1M em tetrahidrofurano, 8,4 ml, 8,4 mmol) a 0°C, e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 2 horas. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi particionada entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi coletada, lavada com salmoura (20 ml x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (eluído com 20% de acetato de etila em hexano) para gerar 2-(2,4-difluorofenil)-4-metoxiisoindolin-1-ona (500 mg, rendimento de 33%) como um sólido amarelo.

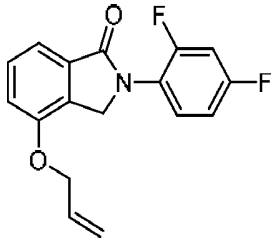
[0557] Etapa 4: Síntese de 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxisoindolin-1-ona



[0558] Uma mistura de 2-(2,4-difluorofenil)-4-metoxisoindolin-1-ona (200 mg, 0,727 mmol) em brometo de hidrogênio em solução de ácido acético (33%, 3 ml) foi agitada a 100°C por 2 dias. TLC mostrou que a reação foi concluída. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (eluído com 30%-50 de acetato de etila em hexano) para gerar 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxisoindolin-1-ona (180 mg, rendimento 95%) como um óleo amarelo.

[0559] LC_MS: (ES+): m/z 262,1 $[M+H]^+$. t_R = 2,64min.

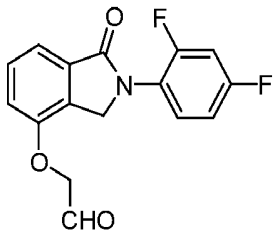
[0560] Etapa 5: Síntese de 4-(aliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona



[0561] A uma solução agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxisoindolina-1-ona (180 mg, 0,68 mmol), trifenilfosfina (539 mg, 2,06 mmol) e prop-2-en-1-ol (119 mg, 2,06 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionado azodicarboxilato de di-isopropila (416 mg, 2,06 mmol) em tetraidrofurano (2 ml) a 0°C, e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 minutos. TLC mostrou que a reação foi concluída. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (eluído com acetato de etila a 10-20% em hexano) para gerar 4-(aliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona (180 mg, rendimento de 87%) como um óleo incolor.

[0562] LC_MS: (ES+): m/z 302,2 $[M+H]^+$. t_R = 2,86min.

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



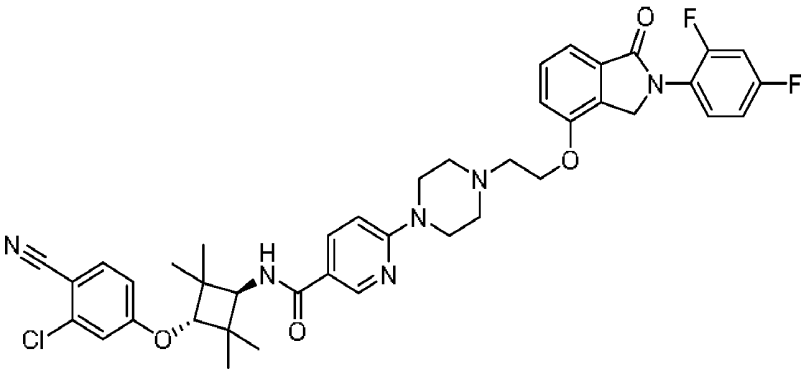
[0564] Um vapor de oxigênio enriquecido com ozônio foi borbulhado através de uma solução de 4-(aliloxi)-2-(2,4-difluorofenil)isoindolin-1-ona (180 mg, 0,59 mmol) em diclorometano (20 ml) a -78 °C até que a mistura de reação se tornasse azul escura. A solução foi purgada com oxigênio a -78 °C por 20 min para remover o ozônio em excesso. À mistura de reação foi então adicionado sulfeto de dimetila (1,5 ml, 20,4 mmol) a -78°C; a mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para gerar 2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)acetaldeído (180 mg, 100%) que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0565] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,68-4,69 (m, 2H), 4,77-4,79 (m, 2H), 6,86-6,93 (m, 4H), 7,33-7,55 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).

[0566] Fórmula Química: $C_{16}H_{11}F_2NO_3$; Peso Molecular: 303,26;

[0567] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 11;

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



[0569] A uma solução agitada de 2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)acetaldeído (160 mg, 0,53 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (300 mg, 0,6 mmol,

intermediário na síntese de PROTAC 29 exemplificativo) e ácido acético (2 gotas) em metanol (3 ml) foi adicionado cianoboroidreto de sódio (150 mg, 2,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (40 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi coletada, lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por prep-TLC (eluído com metanol a 10% em diclorometano) para gerar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (50 mg, rendimento de 12%, 3 etapas) como um sólido amarelo claro.

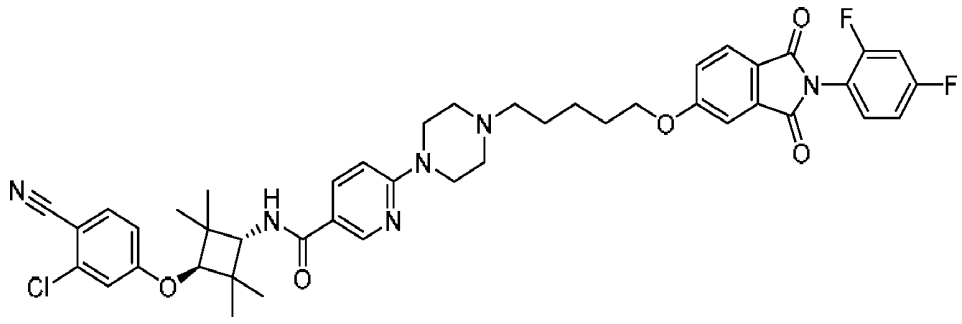
[0570] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,23 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 2,67-2,82 (m, 4H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,72 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 4,29-4,39 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 4H), 7,47-7,75 (m, 4H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,61 (s, 1H).

[0571] Fórmula Química: $C_{41}H_{41}ClF_2N_6O_4$; Peso Molecular: 755,25;

[0572] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 40;

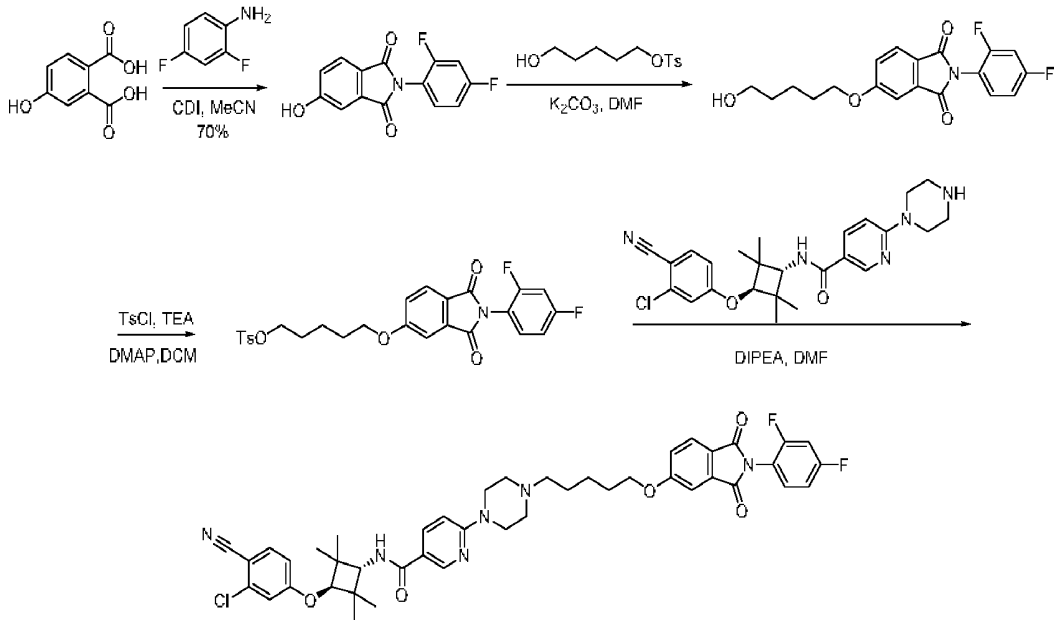
[0573] LC_MS: (ES+): m/z 755,6 $[M+H]^+$. t_R = 2,534min.

[0574] **<u>Síntese de PROTAC 41 exemplificativo</u>**

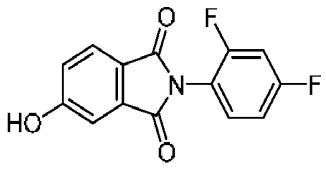


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0575] Esquema Sintético:



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



[0577] A uma solução de ácido 4-hidroxiftálico (2 g, 10,98 mmol) em acetonitrila (50 ml) foi adicionado 1,1'-carbonildi-imidazol (3,9 g, 24,16 mmol) em porções à temperatura ambiente. Após agitação por 30 minutos, 2,4-difluoroanilina (1,6 g, 12,08 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a 70 °C por 3 horas. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml), a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml×2) e seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em coluna de gel de sílica (eluído com 25-35% de acetato de etila em hexano) para gerar 2-(2,4-difluorofenil)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (2,1 g, rendimento de 70%) como sólido amarelo.

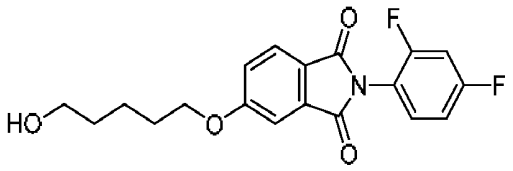
[0578] LC_MS: (ES$^+$): m/z 276,1 $[M+H]^+$. t_R = 2,462 min.

[0579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,21-7,31 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,17 (br, 1H).

[0580] Fórmula Química: $C_{14}H_7F_2NO_3$; Peso Molecular: 275,21;

[0581] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 7.

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



[0583] Uma mistura de 2-(2,4-difluorofenil)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (300 mg, 1,09 mmol), 5-hidroxipentil 4-metilbenzenossulfonato (282 mg, 1,09 mmol) e carbonato de potássio (301 mg, 2,18 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) foi agitada a 50°C durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (30 ml) e água (30 ml), a camada orgânica foi lavada com salmoura (30 ml×2) e seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em coluna de gel de sílica (eluído com 40-50% de acetato de etila em hexano) para gerar 2-(2,4-difluorofenil)-5-((5-hidroxipentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (217 mg, rendimento de 55%) como um sólido branco.

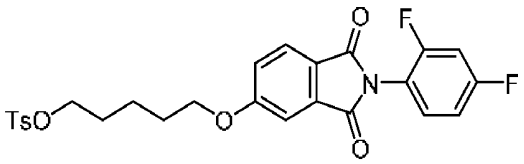
[0584] LC_MS: (ES$^+$): m/z 362,1 $[M+H]^+$. t_R = 2,658 min.

[0585] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57-1,69 (m, 4H), 1,88-1,91 (m, 2H), 3,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

[0586] Fórmula Química: $C_{19}H_{17}F_2NO_4$; Peso Molecular: 361,34;

[0587] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 16.

[0588] Etapa 3: Síntese de 4-metilbenzenossulfonato de 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentila



[0589] A uma solução de 2-(2,4-difluorofenil)-5-((5-hidroxipentil)oxi)isoindolin-1,3-diona (217 mg, 0,60 mmol), trietilamina (122 mg, 1,20 mmol) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (7,3 mg, 0,06 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado cloreto de 4-toluenossulfonil (171 mg, 0,90 mmol) a 0°C, a

mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 ml), lavada com água (50 ml) e então salmoura (50 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para gerar um resíduo bruto que foi purificada por cromatografia flash em gel de sílica (eluído com 30-50% de acetato de etila em hexano) para gerar 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil 4-metilbenzenossulfonato (208 mg, rendimento de 67%) como um sólido branco.

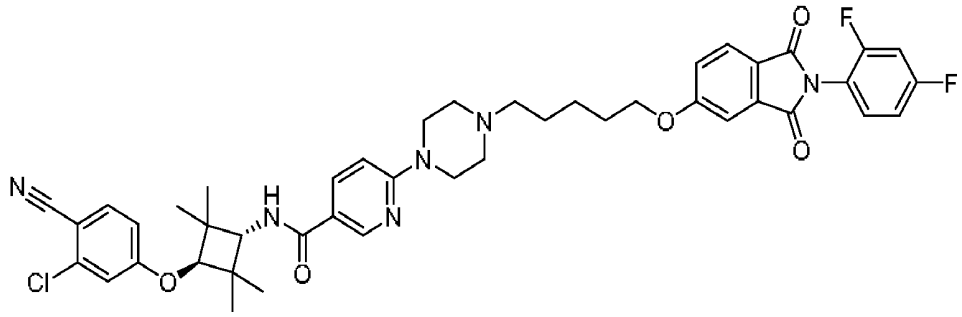
[0590] LC_MS: (ES$^+$): m/z 516,2 $[M+H]^+$. t_R = 3,183 min.

[0591] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53-1,58 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 4,05-4,09 (m, 4H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,79-7,86 (m, 3H).

[0592] Fórmula Química: $C_{26}H_{23}F_2NO_6S$; Peso Molecular: 515,53;

[0593] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 23.

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



[0595] A uma solução agitada de 4-metilbenzenossulfonato de 5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentila (110 mg, 0,21 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (55 mg, 0,43 mmol) e iodeto de potássio (3 mg, 0,02 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionada N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (100 mg, 0,21 mmol, intermediário na síntese de PROTAC 29 exemplificativo), e a mistura foi agitada a 50°C durante a noite sob nitrogênio. TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (50 ml) e

água (30 ml), a camada orgânica foi coletada e lavada com salmoura (20 ml × 2), seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo bruto que foi purificado por cromatografia flash em coluna de gel de sílica (eluído com 2-5% de metanol em diclorometano) para gerar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (98,4 mg,, rendimento de 57%) como um sólido branco.

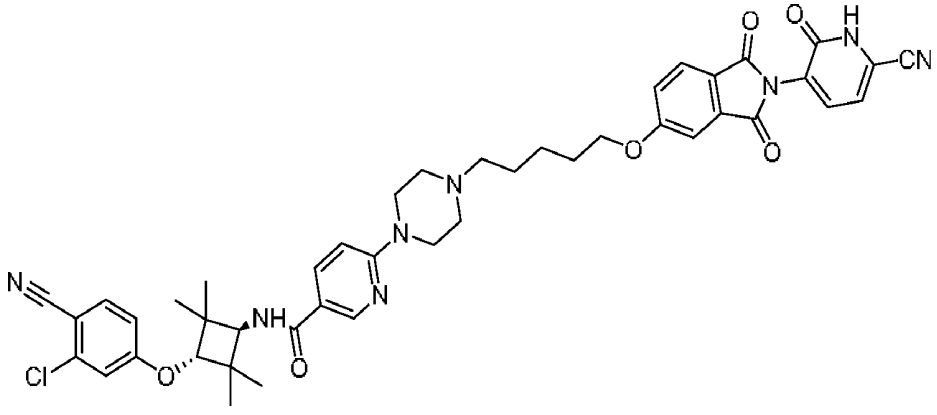
[0596] LC_MS: (ES$^+$): m/z 811,3 $[M+H]^+$. t_R = 2,630 min.

[0597] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,12 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,48-1,61 (m, 4H), 1,80-1,83 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 6H), 3,59 (br, 4H), 4,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,64 (br, 1H).

[0598] Fórmula Química: $C_{44}H_{45}ClF_2N_6O_5$; Peso Molecular: 811,32;

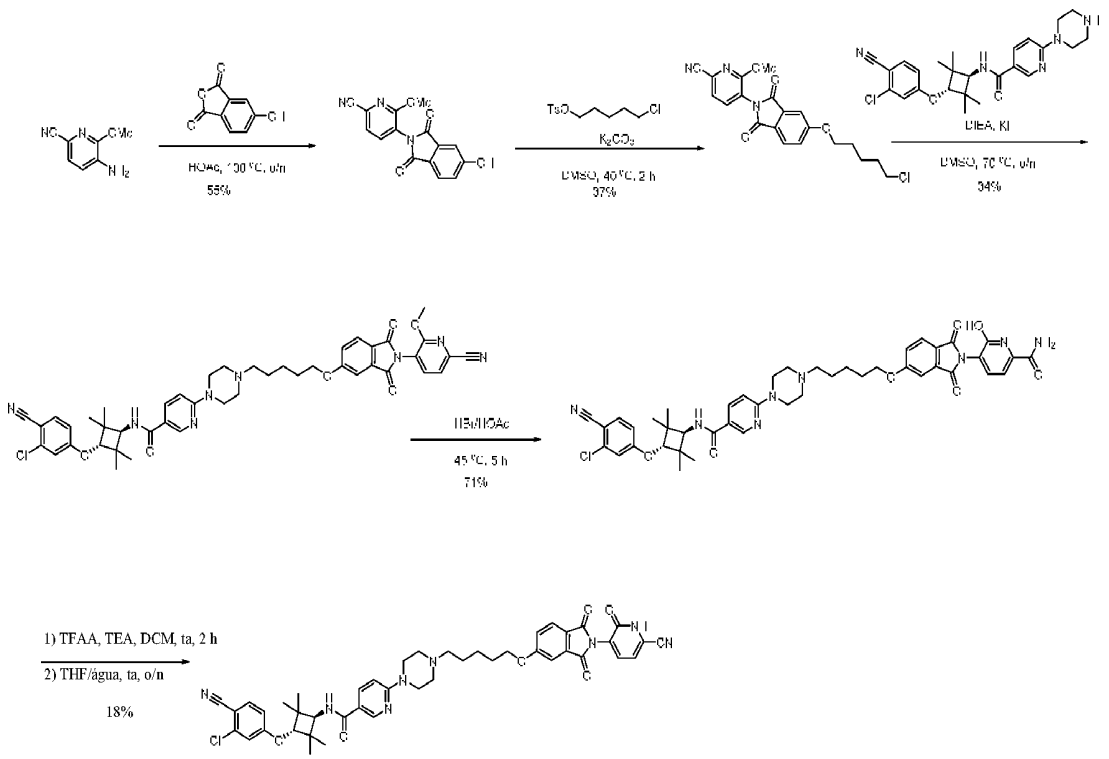
[0599] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 45.

[0600] **<u>Síntese de PROTAC 42 exemplificativo</u>**

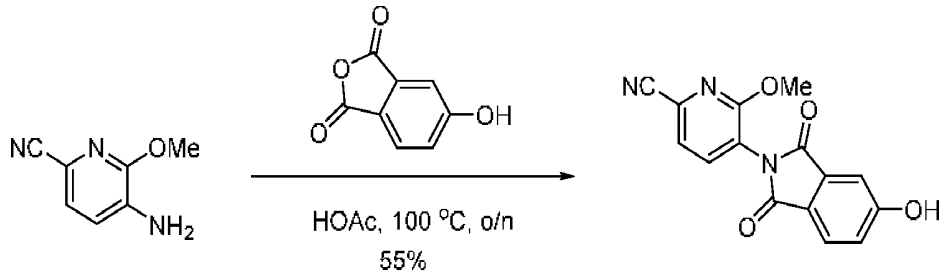


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(6-ciano-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0601] Esquema Sintético



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

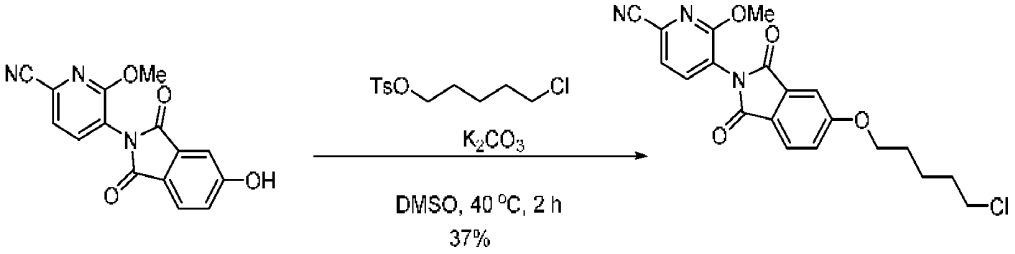


[0603] A mistura de 5-amino-6-metoxipicolinonitrila (600 mg, 4,02 mmol) e 5-hidroxiisobenzofuran-1,3-diona (660 mg, 4,02 mmol) em acético ácido glacial (4 mL) foi agitada a 100°C durante a noite e depois resfriada à temperatura ambiente. Água (40 mL) foi adicionada. A mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado até pH>7. A mistura foi extraída com acetato de etila (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi lavado com éter para gerar 5-(5-hidroxi-1,3-dioxoisoindolina-2-il)-6-metoxipicolinonitrila (650 mg, 55%) como um sólido amarelo.

[0604] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5%

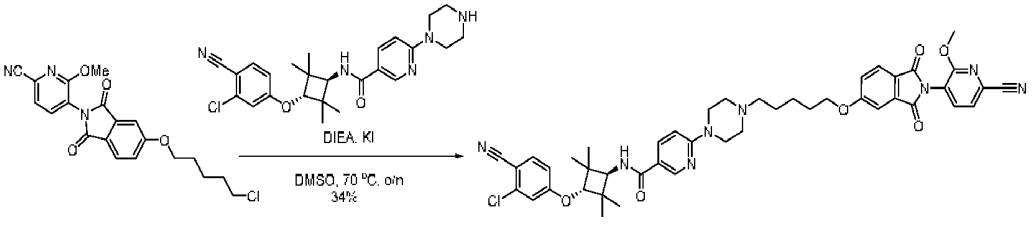
[água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, e finalmente alterada para 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,5 min). Pureza de 69,2%, Rt = 0,852 min; MS Calcd.: 295,1; MS Obteve: 296,0 $[M+H]^+$.

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



[0606] A mistura de 5-(5-hidroxi-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrila (200 mg, 0,68 mmol), carbonato de potássio (188 mg, 1,36 mmol) e 5-cloropentil 4-metilbenzenossulfonato (187 mg, 0,68 mmol) em dimetilssulfóxido (5 mL) foi agitada a 40°C por 2 horas. A mistura resultante foi deixada arrefecer até a temperatura ambiente. Água (20 mL) e acetato de etila (20 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 mL x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o produto bruto que foi purificado por prep-TLC (acetato de etila/éter de petróleo = 1: 1) para gerar 5-(5-(5-cloropentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrila (100 mg, 37%) como um sólido amarelo

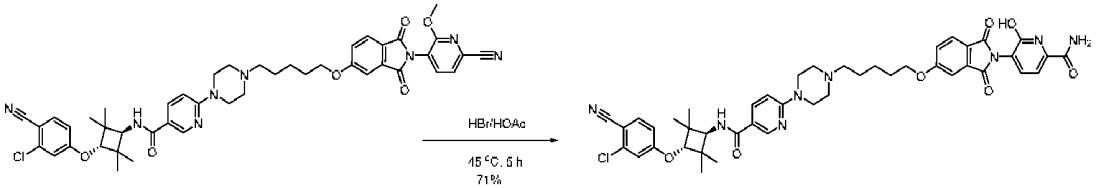
[0607] Etapa 3: Síntese de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0608] A mistura de 5-(5-(5-cloropentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-metoxipicolinonitrila de metila (100 mg, 025 mmol), etildi-isopropilamina (96,8 mg, 0,75 mmol), iodeto de potássio (41,5 mg, 0,25 mmol) e *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (117 mg, 0,25 mmol) em dimetilsulfóxido (3 ml) foi agitada a 70°C durante a noite. A

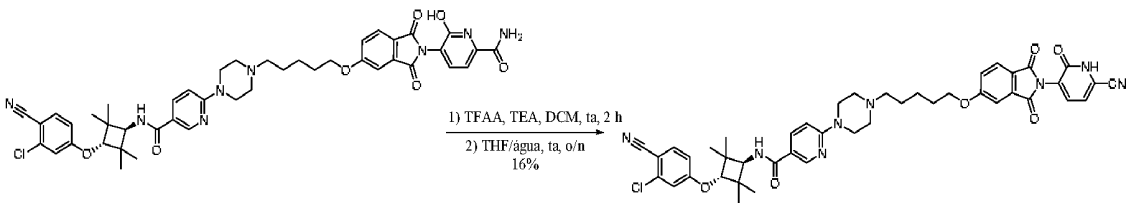
mistura resultante foi deixada arrefecer até a temperatura ambiente. Água (20 mL) e acetato de etila (20 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 ml x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar o produto bruto que foi purificado por prep-TLC (acetato de etila) para gerar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolina-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (53 mg, 34%) como um sólido amarelo.

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



[0610] Mistura de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (70 mg, 0,084 mmol) em brometo de hidrogênio/ácido acético glacial (48% p/p, 0,5 ml) foi agitada a 45°C por 5 horas. A mistura resultante foi deixada arrefecer até a temperatura ambiente. Água (20 ml) foi adicionada. A mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado até pH>7 e extraída com acetato de etila (10 ml x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 ml x2), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo* para gerar 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxipicolinamida (50 mg, 71%) como um sólido branco.

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



[0612] A uma solução de 5-(5-(5-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentiloxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-6-hidroxipicolinamida (45 mg, 0,053 mmol) e trietilamina (21,2 mg, 0,21 mmol) em diclorometano (4 ml) foi adicionado anidrido trifluoroacético (44,1 mg, 0,21 mmol). A mistura foi agitada por 2 horas. A mistura foi vertida em água gelada (40 ml). Diclorometano (40 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 ml x2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml) e água (5 ml) e foi agitado durante a noite. Acetato de etila (10 ml) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 ml x2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar o produto bruto que foi purificado por prep-HPLC para gerar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(6-ciano-2-hidroxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6,8 mg, 16%) como um sólido branco

[0613] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6110, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperature da Coluna: 40°C; Taxa de Fluxo: 2,0 ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] a 0% [água + 0,05% TFA] e 100% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 0,05% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,05% TFA] em 0,05 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 99,5%, Rt = 1,842 min; MS Calcd.: 816,3; MS Obteve: nenhuma resposta de massa.

[0614] HPLC (Agilent HPLC 1200; Coluna: L-column2 ODS (150 mm*4,6 mm*5,0 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 0,1% TFA] e 5% [CH_3CN + 0,1% TFA] a 0% [água + 0,1% TFA] e 100% [CH_3CN + 0,1% TFA] em 10 min, então sob estas condições por 5 min, finalmente alterado para 95% [água + 0,1% TFA] e 5% [CH_3CN +

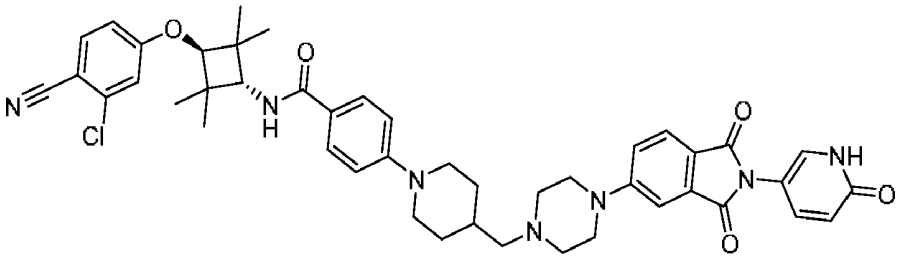
0,1% TFA] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 91,3%, Rt = 8,215 min.

[0615] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,42-1,60 (4H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,30-3,35 (4H, m), 3,58-3,66 (4H, m), 4,06(1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,21 (1H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,30 (1H, s), 6,88 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,38-7,41 (1H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,89-7,98 (4H, m), 8,63 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

[0616] Fórmula Química: $C_{44}H_{45}ClN_8O_6$; Peso Molecular: 817,33

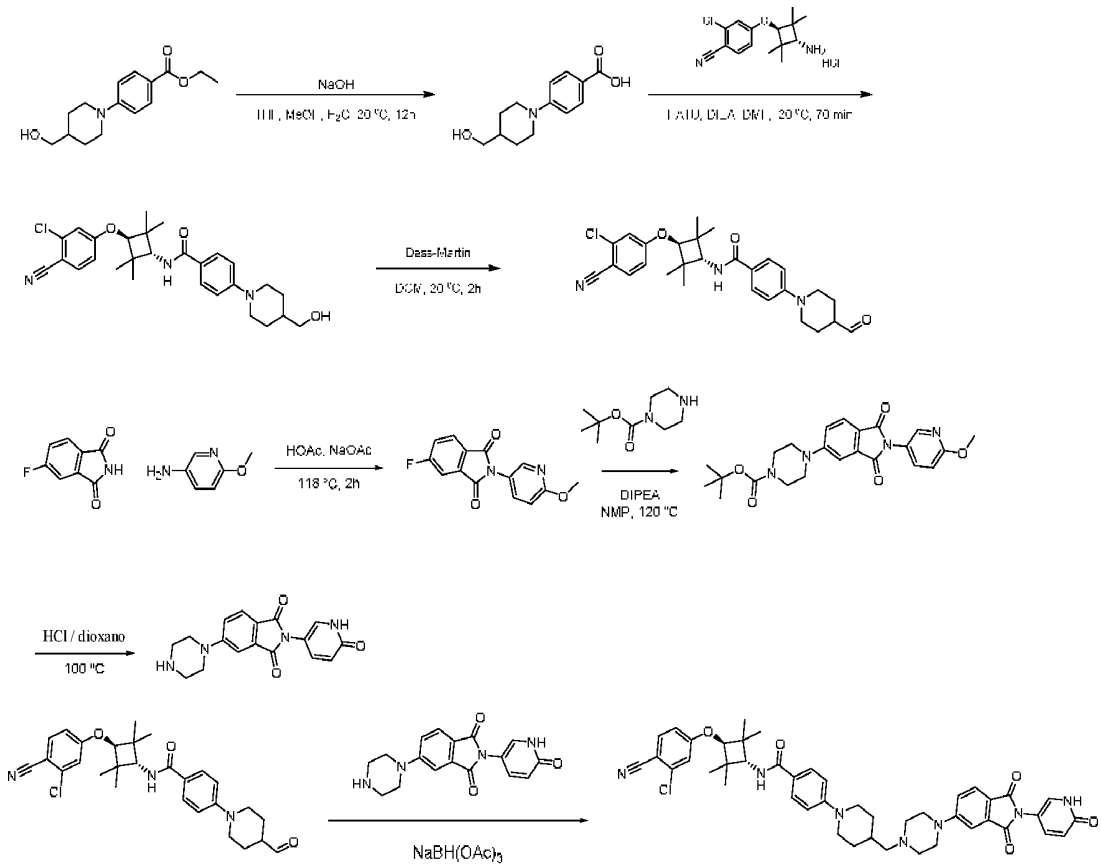
[0617] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 45

[0618] **Síntese de PROTAC 43 exemplificativo**

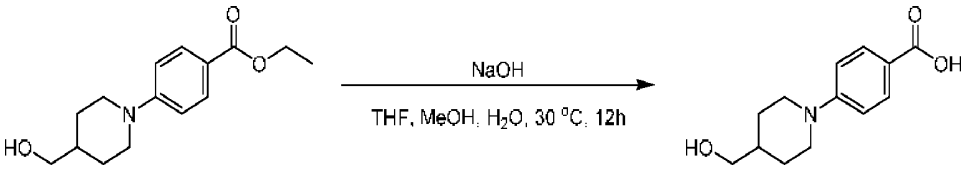


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0619] **Esquema sintético**



[0620] Etapa 1: Síntese de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico



[0621] A uma solução de 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoato de etila (52 g, 197,47 mmol, 1 *eq*) em tetraidrofurano (250 ml), metanol (250 ml) e água (250 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (31,6 g, 0,79 mmol, 4 *eq*). A mistura foi agitada a 30°C por 12 horas. Cromatografia de camada fina (éter de petróleo: acetato de etila = 1:1) mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi ajustada para pH 3~4 com ácido clorídrico (2 M) e filtrada. A torta de filtro foi seca em vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila (500 ml) para gerar ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico (35 g, 148,76 mmol, 75% de rendimento) como um sólido branco.

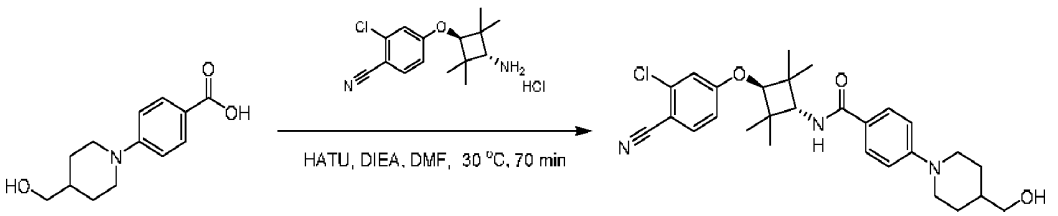
[0622] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,19 (s, 1H), 7,74 (d,*J*=8,8 Hz, 2H), 6,93 (d,*J*=8,8 Hz, 2H), 4,48 (br t,*J*=5,2 Hz, 1H), 3,90 (d,*J*=12,8 Hz, 2H), 3,27 (br t,*J*=5,2 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 1,72 (d,*J*=12,8 Hz, 2H), 1,66 - 1,51 (m,

1H), 1,17 (dq,*J*=4,0, 12,0 Hz, 2H)

[0623] Fórmula Química: $C_{13}H_{17}NO_3$, Peso Molecular: 235,28

[0624] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 17.

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



[0626] A uma solução de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico (38 g, 161,51 mmol, 1 *eq*) e 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2-cloro-benzonitrila (50,9 g, 161,51 mmol, 1 *eq*, cloridrato) em dimetilformamida (800 ml) foi adicionado di-isopropiletilamina (83,5 g, 646,04 mmol, 112 ml, 4 *eq*). A mistura foi agitada a 30°C por 10 min, e em seguida, hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametilurônio (64,48 g, 169,59 mmol, 1,05 *eq*) foi adicionado. A mistura foi agitada a 30°C por 1 hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura foi vertida em água (4 L) e filtrada. O bolo de filtro foi concentrada e triturado com metanol (500 ml x 2) para gerar N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4- [4-(hidroximetil) -1-piperidil]benzamida (72 g, 137,89 mmol, 85% de rendimento, 95% de pureza) como um sólido branco.

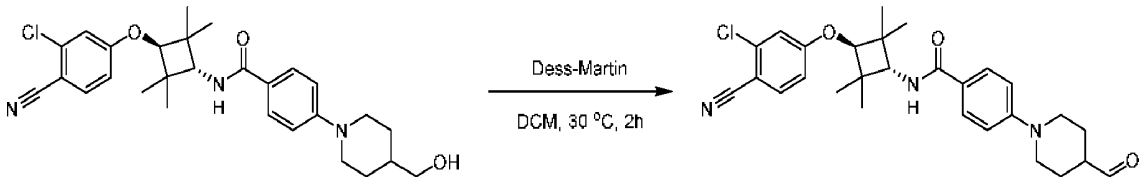
[0627] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 496,1 $[M+1]^+$

[0628] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 7,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 4,48 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,05 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,27 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 1,73 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,27 - 1,15 (m, 8H), 1,12 (s, 6H)

[0629] Fórmula Química: $C_{28}H_{34}ClN_3O_3$, Peso Molecular: 496,04

[0630] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 34.

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



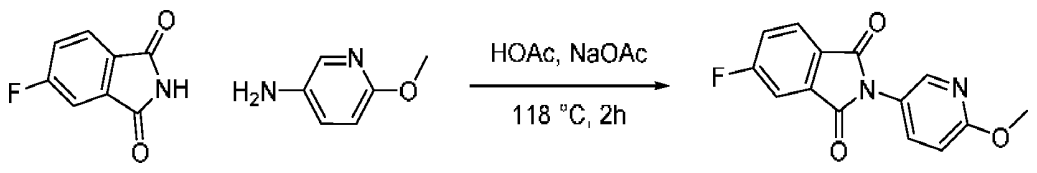
[0632] A uma solução de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]- 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzamida (65 g, 131,04 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (700 ml) foi adicionado reagente Dess-Martin (76,70 g, 180,83 mmol, 1,38 *eq*). A mistura foi agitada a 30 °C por 2 horas. Cromatografia de camada fina (diclorometano: metanol = 1:1) mostrou que a reação foi concluída. A reação foi ajustada para pH 8~9 com bicarbonato de sódio saturado. A mistura foi diluída com água (3 L) e extraída com diclorometano (1,5 L x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (1,5 L x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (diclorometano: metanol=100:0 a 50:1) para fornecer N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (34,6 g, 67,94 mmol, 51% de rendimento, 97% de pureza) como um sólido branco.

[0633] **^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 9,63 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,76 (td, *J* =3,6, 12,8 Hz, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,92 (dd, *J*=3,6, 12,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)

[0634] Fórmula Química: $C_{28}H_{32}ClN_3O_3$, Peso Molecular: 494,02

[0635] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 32.

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



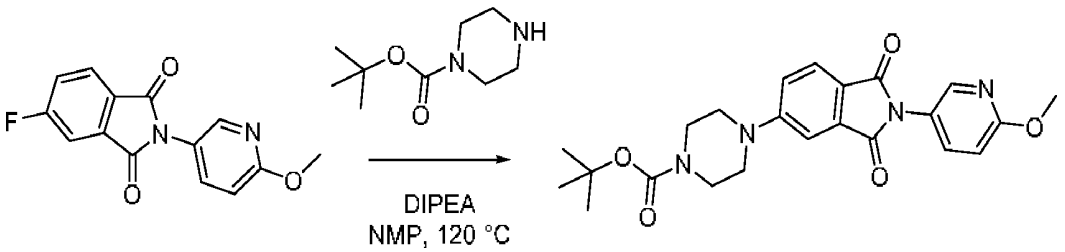
[0637] Uma mistura de 5-fluoro-1,3-di-hidro-2-benzofuran-1,3-diona (100,0 mg, 602 µmol), 6-metoxipiridin-3-amina (82,1 mg, 662 µmol), acetato de sódio (59,2 mg, 722 µmol) e acético ácido (499 µL, 8,74 mmol) foi aquecida a 118°C

com agitação por 2 horas. A reação foi monitorada por LCMS (CF-820-1), que mostrou um pico principal com uma massa consistente com o produto desejado. A reação foi resfriada a 90ºc e interrompida com água (2 ml). Em seguida, a mistura deixada resfriar à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com água. O material foi seco para gerar o produto desejado como um sólido roxo claro, 5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1,3-diona (149,1 mg, 547 µmol, 91,4% de rendimento).

[0638] ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 8,26 (dd, *J* = 0,49, 2,64 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 4,50, 8,22 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 7,62 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (dt, *J* = 2,35, 8,51 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 0,78, 8,80 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H)

[0639] LCMS m/e+ = 273,16 $[M+H]^+$

[0640] Etapa 5: Síntese de 4-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



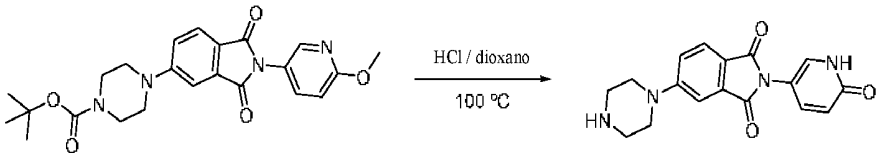
[0641] Uma solução de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (34,0 mg, 183 µmol) e 5-fluoro-2-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1,3-diona (50,0 mg, 183 µmol) em metilpirrolidona (1,0 ml) foi carregada com N,N-di-isopropiletilamina (95,5 µL, 549 µmol). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 2 horas. A reação foi monitorada por LCMS, que mostrou um pico principal com uma massa consistente com o produto desejado e um pequeno pico com uma massa consistente com a matéria prima. A reação foi deixada agitar a 120ºc por mais 16 horas. LCMS mostrou um pico principal com uma massa consistente com o produto desejado. A mistura de reação foi interrompida com água (2 mL) e extraída com EtOAc (2 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (1 mL), seca sobre Na2SO4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica em um Teledyne Combiflash ISCO eluindo com DCM/MeOH (gradiente 100:0 a

95:5). A fração contendo produto foi concentrado sob pressão reduzida para gerar o produto desejado como um sólido branco, 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (39,6 mg, 90,3 µmol, 49,3% de rendimento).

[0642] LCMS m/e+ = 439,33 $[M+H]^+$

[0643] ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 8,25 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,74, 8,80 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,45, 8,51 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 0,59, 8,80 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,60 - 3,66 (m, 4H), 3,42 - 3,48 (m, 4H), 1,50 (s, 9H)

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

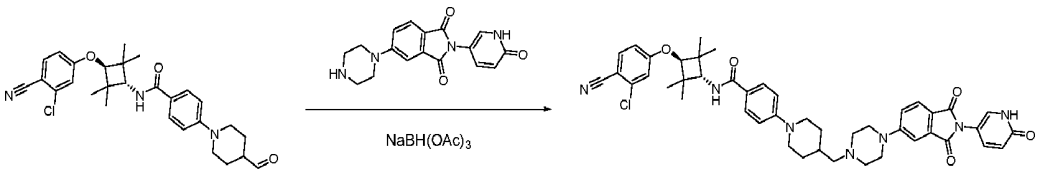


[0645] Uma solução de 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (39,6 mg, 90,3 µmol) em ácido clorídrico 4,0 M em 1,4-dioxano (1,0 ml, 4,00 mmol) foi agitada a 100ºC por 16 horas. A mistura de reação foi

[0646] concentrada sob pressão reduzida para produzir um cloridrato de 2-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1,3-diona (32,5 mg, 90,0 µmol, 100% de rendimento). O material foi usado na reação seguinte sem nenhuma purificação adicional.

[0647] LCMS m/e+ = 425,22 $[M+H]^+$

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



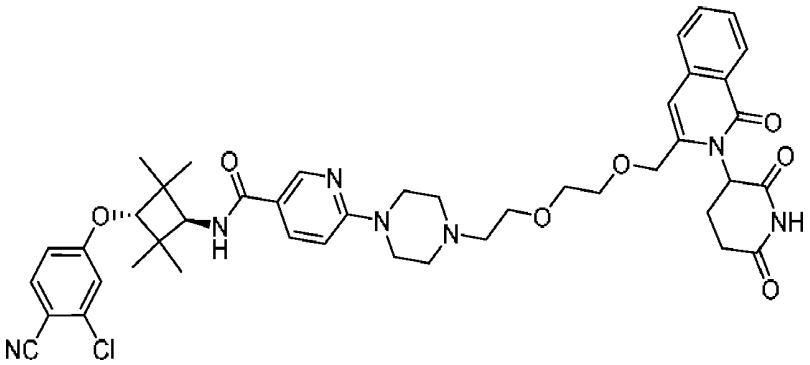
[0649] Uma solução de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (44,4 mg, 90,0 µmol) e cloridrato de 2-(6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-di-hidro-1H-

isoindol-1,3-diona (32,5 mg, 90,0 µmol) em dicloreto de etileno (1,0 mL) foi carregada com trietilamina (37,4 µL, 269 µmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (57,0 mg, 269 µmol). A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi monitorada por LCMS, que mostrou um pico com uma massa consistente com o produto desejado e picos com massas consistentes com as matérias primas. A mistura de reação foi deixada agitar à temperatura ambiente por 16 horas adicionais. LMCS mostrou um pico principal com uma massa consistente com o produto desejado. A mistura de reação foi suprimida com NaHCO3 (1 mL) aquoso e extraída com DCM (1 mL). A camada orgânica foi seca em Na2SO4, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica em um Teledyne Combiflash ISCO eluindo com DCM/MeOH (gradiente 100:0 a 90:10). As frações contendo produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para gerar o produto desejado N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida como um sólido amarelo (30 mg, 37,3 µmol, rendimento de 41,5%).

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,91 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,41 Hz, 3H), 7,56 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,38 (d, *J* =1,96 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,05, 8,71 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,35, 8,80 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 6,41 (d, *J* =9,78 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 12,52 Hz, 2H), 3,45 (br. s., 4H), 2,79 (t, *J* = 11,74 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 6,46 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 11,15 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)

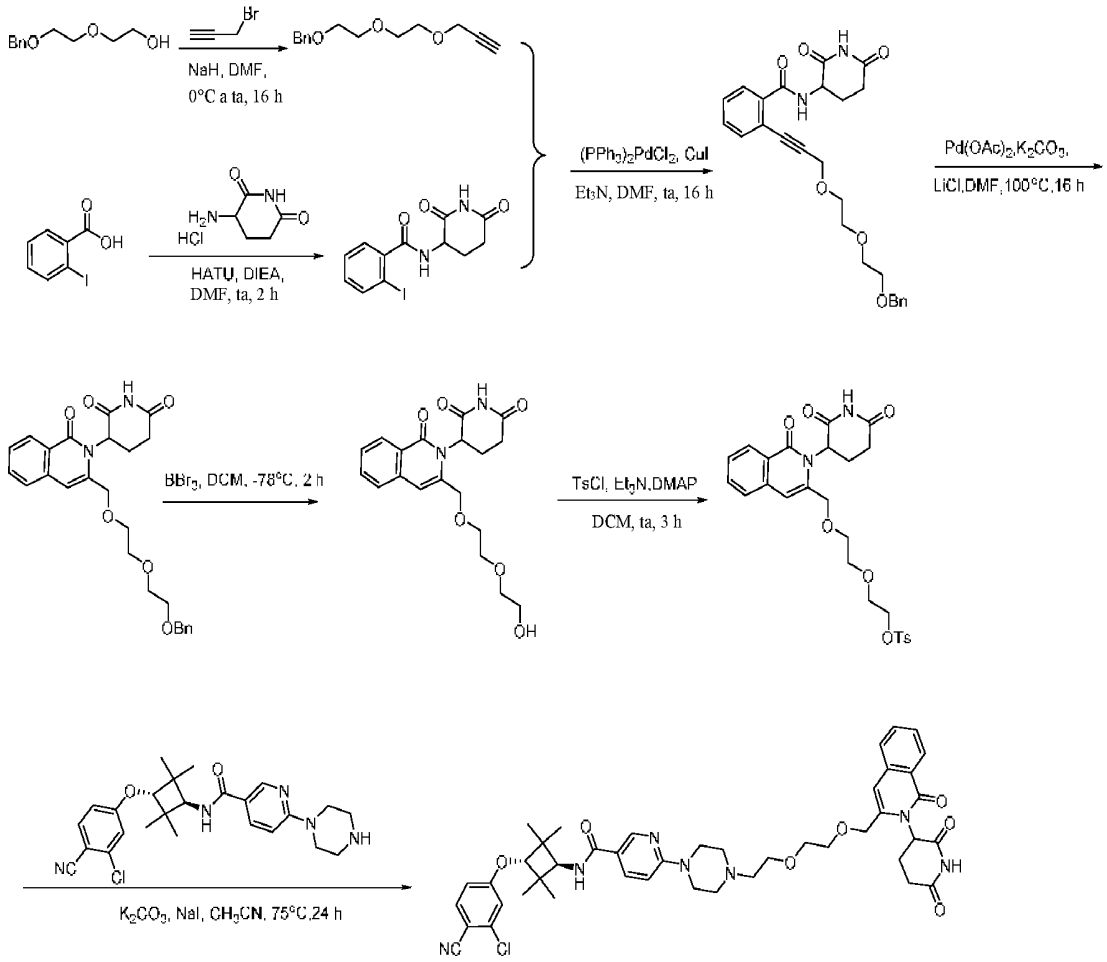
[0651] LCMS m/e+ = 802,57 [M+

[0652] **Síntese de PROTAC 46 exemplificativo**



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

[0653] Esquema Sintético:



[0654] Etapa 1: Síntese de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-iodobenzamida

[0655] Em um balão de fundo redondo de 100 ml, foi colocado ácido 2-iodobenzoico (5,0 g, 20,16 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (40 ml), HATU (7,66 g, 20,15 mmol, 1,00 equiv), DIEA (7,80 g, 60,35 mmol, 3,00 equiv) após agitação por 10 minutos, 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,30 g, 25,76 mmol,

1,00 equiv) foi adicionada. A solução resultante foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de 500 mL de água/gelo. Os sólidos foram coletados por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 6,48 g (90%) de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-iodobenzamida como um sólido esbranquiçado.

[0656] LC-MS (ES^+): m/z 358,85 [MH^+], t_R = 0,56min, (corrida de 1,90 minutos).

[0657] Etapa 2: Síntese de ([2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]metil)benzeno

[0658] Em um balão de fundo redondo de 3 bocas de 250 mL, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se 2-[2-(benziloxi)etoxi]etan-1-ol (10,0 g, 50,96 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL). Isto foi seguido pela adição de hidreto de sódio (2,4 g, 100,00 mmol, 1,20 equiv), em várias porções a 0°C, seguido de agitação por 30 minutos. A isso foi adicionada uma solução de 3-bromoprop-1-ina (7,285 g, 61,24 mmol, 1,20 equiv) em N,N-dimetilformamida (30 ml) gota a gota com agitação a 0°C. A solução resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de 300 mL de água/gelo. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (300 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com salmoura (300 mL). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1/4). Isto resultou em 9,5 g (80%) de ([2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoxi]metil)benzeno como um óleo amarelo claro.

[0659] LC-MS (ES^+): m/z 234,95 [MH^+], t_R = 1,15min, (corrida de 2,00 minutos).

[0660] Etapa 3: Síntese de 2-(3-(2-(2-(benziloxi)etoxi)etoxi)prop-1-inil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida

[0661] Em um balão de fundo redondo de 25 ml, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-iodobenzamida (1,5 g, 4,1 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml),

$(PPh_3)_2PdCl_2$ (293 mg, 0,41 mmol, 0,1 equiv), CuI (79 mg, 0,41 mmol, 0,1 equiv), trietilamina (1,69 g, 16 mmol, 4,00 equiv), (2-[2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi]etoximetil)benzeno (1,17 g, 5,0 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (300 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com salmoura (300 mL). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (7/3). Isto resultou em 1,74 g de 2-(3-(2-(2-(benziloxi)etoxi)etoxi)prop-1-inil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida como óleo amarelo claro.

[0662] LC-MS (ES^+): m/z 465,10 [MH^+], t_R = 0,79min, (corrida de 1,90 minutos).

[0663] Etapa 4: Síntese de 3-[3-([2-[2-(benziloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolina-2-il]piperidina-2,6-diona

[0664] Em um balão de fundo redondo de 25 ml purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, colocou-se uma solução de 2-(3-[2-[2-(benziloxi)etoxi]etoxi]prop-1-in-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (1,0 g, 2,15 mmol, 1,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (10 ml), $Pd(OAc)_2$ (24,0 mg, 0,11 mmol, 0,05 equiv), LiCl (90,0 mg, 2,14 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potássio (594,0 mg, 4,30 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante a noite a 100 ℃ em um banho de óleo. Os sólidos foram filtrados. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (7/3). Isto resultou em 465,0 mg (47%) de 3-[3-([2-[2-(benziloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona como um óleo amarelo claro.

[0665] LC-MS (ES^+): m/z 465,10 [MH^+], t_R = 0,74min, (corrida de 1,90 minutos).

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

[0667] Em um balão de fundo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 3-[3-([2-[2-

(benziloxi)etoxi]etoxi]metil)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (420,0 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml). Isso foi seguido pela adição de BBr_3 (1M em DCM) (3,61 Ml, 4,00 equiv) gota a gota com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada para 1 hat -78 °C em um banho de nitrogênio líquido. A reação foi então interrompida pela adição de 20 mL de bicarbonato de sódio a -78°C. A solução resultante foi extraída com diclorometano (100 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (10/1). Isto resultou em 212,0 mg (63%) de 3-(3-[[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]metil]-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-2-il)piperidina-2,6-diona como um óleo amarelo claro.

[0668] LC-MS (ES^+): m/z 374,95 [MH^+], t_R = 0,41min, (corrida de 1,90 minutos).

[0669] Etapa 6: Síntese de 4-metilbenzeno-1-sulfonato de 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil

[0670] Em um balão de fundo redondo de 50 ml, foi colocada 3-(3-[[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]metil]-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-2-il)piperidina-2,6-diona (212,0 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10,0 ml), TsCl (215,4 mg, 1,13 mmol, 2,00 equiv), trietilamina (171,0 mg, 1,69 mmol, 3,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (6,98 mg, 0,06 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com diclorometano (100 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com salmoura (100 mL). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (4/1). Isto resultou em 238,0 mg (80%) de 4-metilbenzeno-1-sulfonato de 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil como um óleo amarelo claro.

[0671] LC-MS (ES^+): m/z 529,10 [MH^+], t_R = 0,76min, (corrida de 1,90 minutos).

[0672] Etapa 7: Síntese de 6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-

cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida

[0673] Em um tubo de microondas de 20 ml, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocada 6-(piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (65,0 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), acetonitrila (5,0 mL), carbonato de pot[assio (71,3, 0,52 mmol, 4,00 equiv), 4-metilbenzeno-1-sulfonato de 2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil (68,0 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), NaI (19,38 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 24 horas a 75°C em banho de óleo. Os sólidos foram filtrados. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Em seguida, purificada por Prep-HPLC-Column: Coluna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; Fase móvel A:água(10mmol/L NH_4HCO_3), Fase Móvel B: acetonitrila; Taxa de Fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 61% B a 70% B em 8 min; 254 nm; TR: 6,7 min. Isto resultou em 50,0 mg (47%) de 6-[4-[2-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-3-il]metoxi]etoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida como um sólido branco.

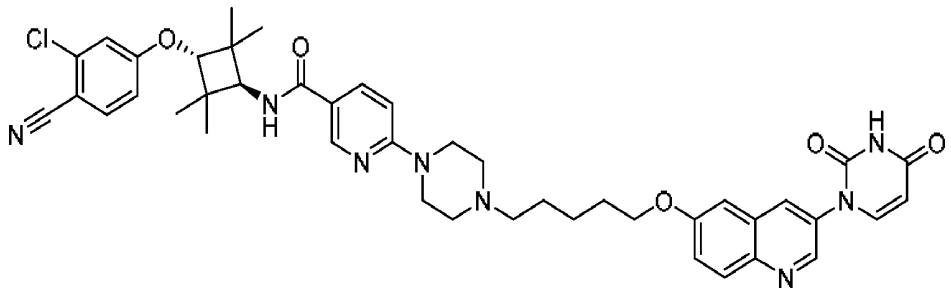
[0674] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,81 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,11-6,09 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,15- 4,13 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 10H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 7H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,21 (s, 6H);

[0675] LC-MS (ES^+): m/z 824,75/826,75 [MH^+], t_R = 2,43 min, (corrida de 4,80 minutos).

[0676] Fórmula Química: $C_{44}H_{50}ClN_7O7$ [823,35/825,35]

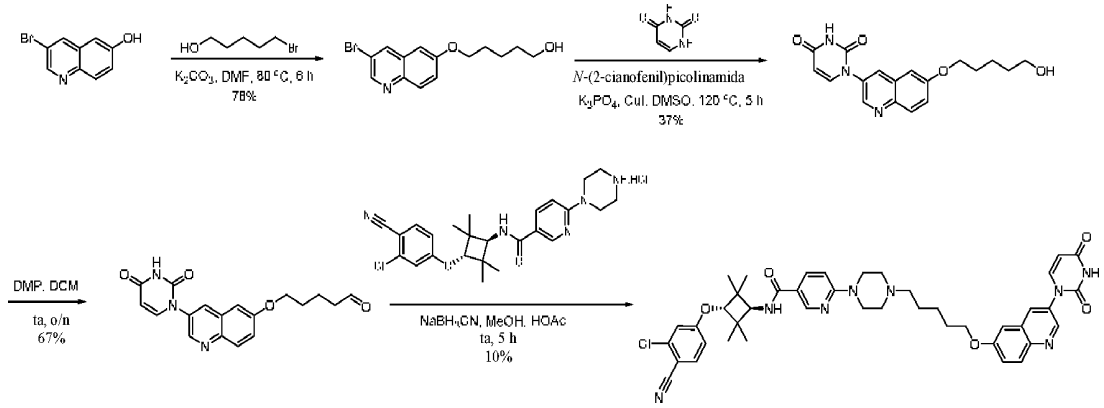
[0677] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 50

[0678] **<u>Síntese de PROTAC 47 exemplificativo</u>**

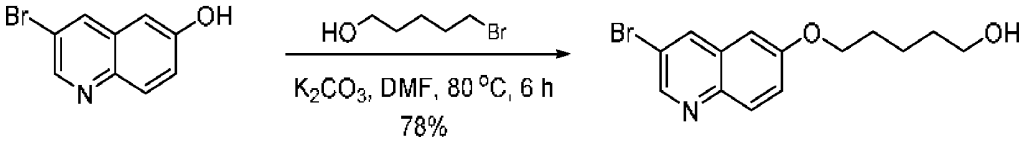


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0679] Esquema Sintético



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

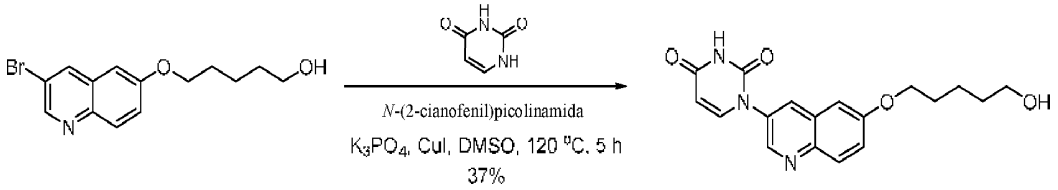


[0681] Uma mistura de 3-bromoquinolin-6-ol (700 mg, 3,1 mmol), 5-bromopentano-1-ol (518 mg, 3,1 mmol) e carbonato de potássio (856 mg, 6,2 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) foi aquecida a 80°C por 6 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Água (10 ml) foi adicionada e extraída com acetato de etila (20 ml x 3). Em seguida, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL x 2) e salmoura (20 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para dar o resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 1/1) para gerar 5-(3-bromoquinolin-6-iloxi)pentan-1-ol (750 mg, 78% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0682] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18

(50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 91,43%, Rt = 1,767 min; MS Calcd.: 309,04; MS Obteve: 310,0 $[M+H]^+$.

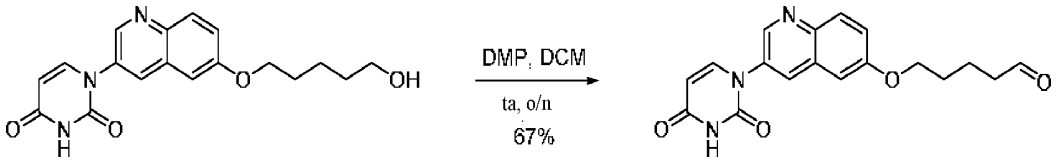
[0683] Etapa 2: Síntese de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



[0684] Uma solução de 5-(3-bromoquinolina-6-iloxi)pentan-1-ol (496 mg, 1,6 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (538 mg, 4,8 mmol), fosfato de potássio (1,0 g, 4,8 mmol), iodeto cuproso (304 mg, 1,6 mmol), *N*-(2-cianofenil)picolinamida (357 mg, 1,6 mmol) em dimetilsulfóxido (10 ml) foi aquecida a 120 °C por 5 horas sob atmosfera de argônio. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Água (10 ml) foi adicionada, extraída com acetato de etila (20 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (metanol/diclorometano = 1/20) para gerar 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 37% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

[0685] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,325 min; MS Calcd.: 341,14; MS Obteve: 342,2$[M+H]^+$.

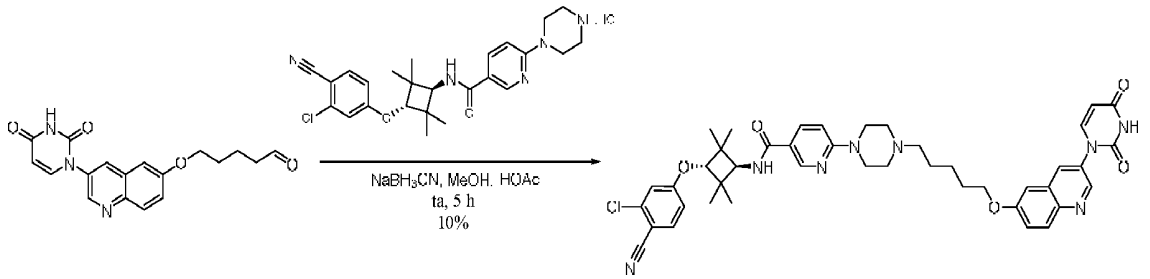
[0686] Etapa 3: Síntese de 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentanal



[0687] Uma mistura de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolin-3-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0,4 mmol) e periodinano de Dess-Martin (559 mg, 1,3 mmol) em diclorometano (15 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o bolo filtrado foi lavado com diclorometano (10 ml x 2). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por Prep-TLC (diclorometano/metanol = 5/1) para gerar 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolina-6-iloxi)pentanal (100 mg, 67% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0688] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,396 min; MS Calcd.: 339,12; MS Obteve: 340,2$[M+H]^+$.

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



[0690] Uma mistura de 5-(3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentanal (100 mg, 0,29 mmol), cloridrato de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (149 mg, 0,29 mmol), cianoboroidreto de sódio (36 mg, 0,58 mmol) em metanol

(5 ml) e ácido acético glacial (0,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água (10 mL) foi adicionada e extraída com diclorometano (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para gerar o resíduo, que foi purificado por Prep-HPLC para gerar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (23 mg, rendimento de 10%) como um sólido branco.

[0691] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 94,84%, Rt = 2,864 min; MS Calcd.: 790,34; MS Obteve: 791,30 $[M+H]^+$.

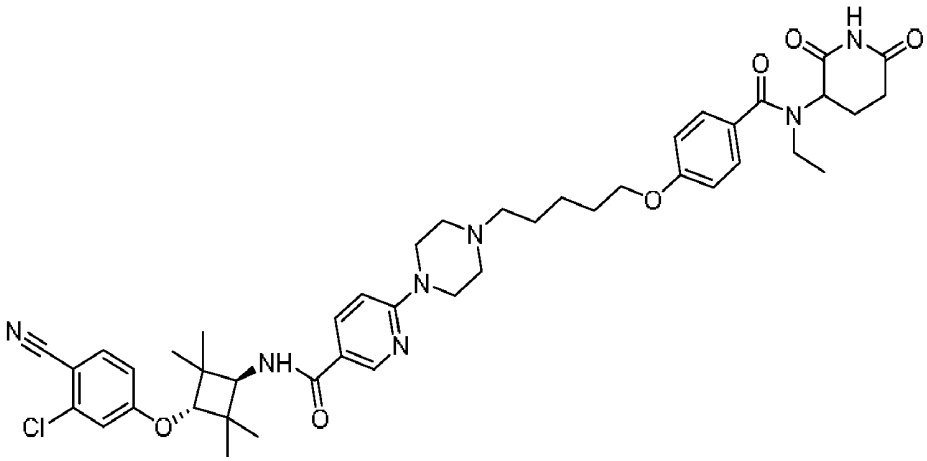
[0692] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 95,31%, Rt = 9,913 min.

[0693] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,58-1,66 (4H, m), 1,90-1,94 (2H, m), 2,43-2,47 (2H, m), 2,56-2,58 (4H, m), 3,67-3,70 (4H, m), 4,04 (1H, s), 4,09-4,15 (3H, m), 5,93 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,07 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz), 8,05-8,07 (2H, m), 8,58 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

[0694] Fórmula Química: $C_{43}H_{47}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 791,34

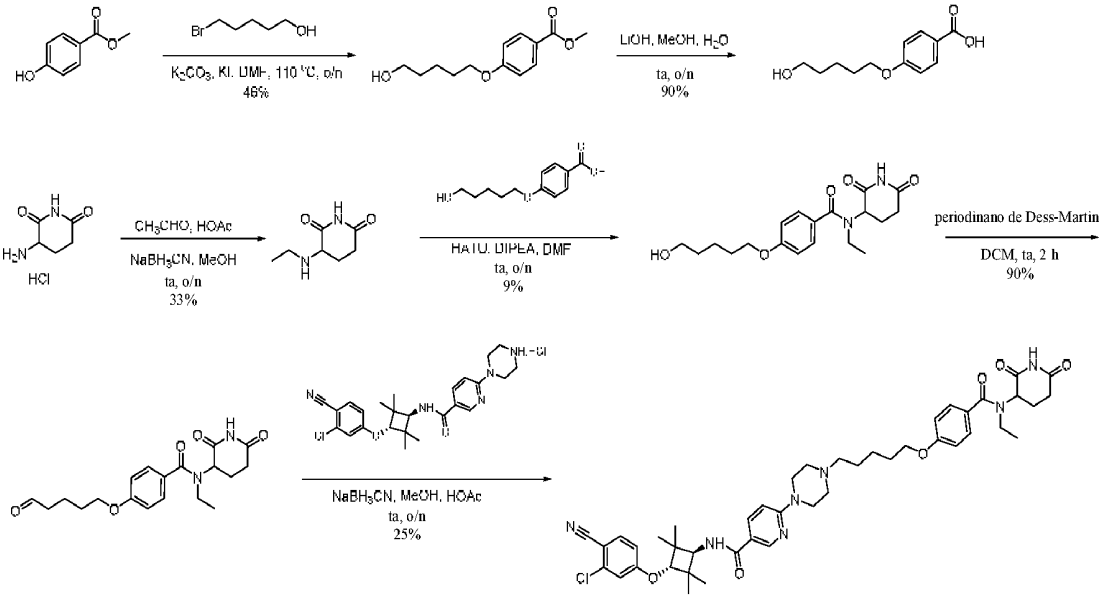
[0695] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 46.

[0696] **Síntese de PROTAC 48 exemplificativo**

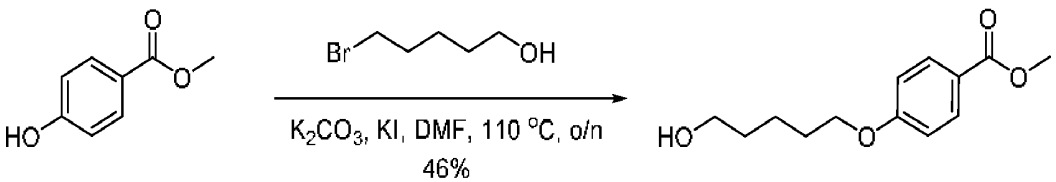


rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0697] **Esquema Sintético**



[0698] Etapa 1: Síntese de 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato de metila

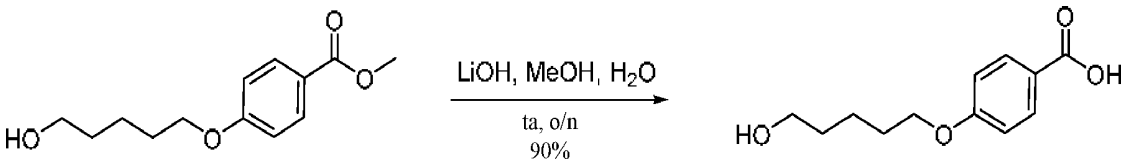


[0699] Uma mistura de 4-hidroxibenzoato de metila (3,0 g, 20 mmol), 5-bromopentano-1-ol (3,3 g, 20 mmol), carbonato de potássio (5,5 g, 40 mmol) e iodeto de potássio (0,3 g, 2 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) foi aquecida a 110°C durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Água

(50 ml) foi adicionada. Extraída com acetato de etila (50 ml x 3) e camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (30 ml x 2) e salmoura (30 ml x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para dar o resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 10/1) para dar 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato de metila (2,2 g, 46% de rendimento) como um sólido branco.

[0700] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 98,48%, Rt = 1,637 min; MS Calcd.:238,1; MS Obteve: 239,2 $[M+H]^+$.

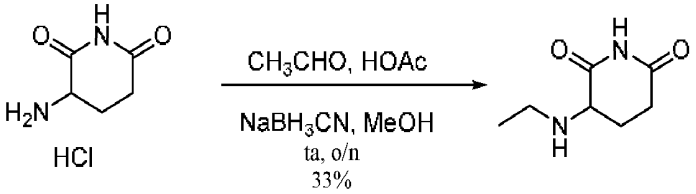
[0701] Etapa 2: Síntese de ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoico



[0702] Uma mistura de 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoato de metila (2,2 g, 9,2 mmol), hidróxido de lítio (1,6 g, 36,9 mmol) em metanol (10 ml) e água (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo e água (5 ml) foi adicionada. Foi extraída com acetato de etila e a fase de água foi ajustada para pH = 5-6 com cloridrato aquoso 1N. Filtrada e o sólido foi coletado, que foi seco em vácuo para gerar ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoico (1,9 g, 90% de rendimento) como um sólido branco.

[0703] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,073 min; MS Calcd.: 224,1; MS Obteve: 225,3$[M+H]^+$.

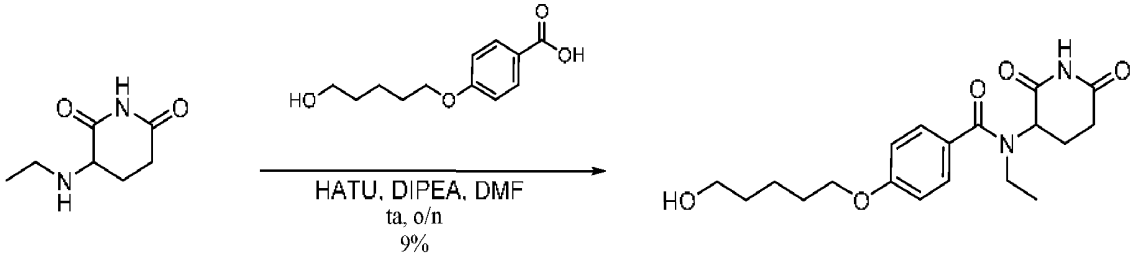
[0704] Etapa 3: Síntese de 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona



[0705] Uma mistura de cloridrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,8 g, 23 mmol), acetaldeído (1,0 g, 23 mmol), cianoboroidreto de sódio (4,3 g, 69 mmol) em metanol (30 ml) e ácido acético glacial (0,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água (10 mL) foi adicionada e extraída com diclorometano (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para gerar o resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 10/1) para gerar 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona (3,0 g, 33 % de rendimento) como um óleo amarelo.

[0706] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 0,737 min; MS Calcd.: 156,1; MS Obteve: 157,2$[M+H]^+$.

[0707] Etapa 4: Síntese de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida



[0708] Uma mistura de 3-(etilamino)piperidina-2,6-diona (500 mg, 3,2 mmol), ácido 4-(5-hidroxipentiloxi)benzoico (3,3 g, 20 mmol), etildi-isopropilamina (826 mg, 6,4 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-

benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,8 g, 4,8 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água (10 ml) foi adicionada. Extraída com acetato de etila (20 ml x 3) e camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 ml x 2) e salmoura (20 ml x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para gerar o resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 10/1) para gerar N-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida (108 mg, 9% de rendimento) como um sólido branco.

[0709] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,377 min; MS Calcd.: 362,2; MS Obteve: 363,2$[M+H]^+$.

[0710] Etapa 5: Síntese de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi) benzamida

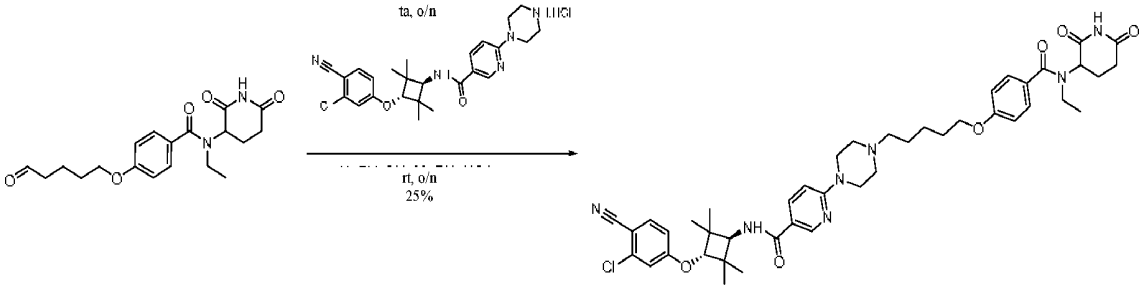


[0711] Uma mistura de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-hidroxipentiloxi)benzamida (108 mg, 0,3 mmol) e periodinano de Dess-Martin (254 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada e o bolo foi lavado com diclorometano (10 ml x 2). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por prep-TLC (diclorometano/metanol = 5/1) para gerar *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi)benzamida (97 mg, 90% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0712] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0%

[água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,465 min; MS Calcd.: 360,2; MS Obteve: 361,2$[M+H]^+$.

[0713] Etapa 6: Síntese de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0714] Uma mistura de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-etil-4-(5-oxopentiloxi)benzamida (97 mg, 0,27 mmol), cloridrato de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (136 mg, 0,27 mmol), cianoboroidreto de sódio (34 mg, 0,54 mmol) em metanol (5 ml) e ácido acético glacial (0,5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água (10 mL) foi adicionada e extraída com diclorometano (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado para gerar o resíduo, que foi purificado por prep-HPLC para gerar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (55 mg, rendimento de 25%) como um sólido esbranquiçado.

[0715] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.).

Pureza de 98,20%, Rt = 2,918 min; MS Calcd.: 811,38; MS Obteve: 812,30[M+H]$^+$.

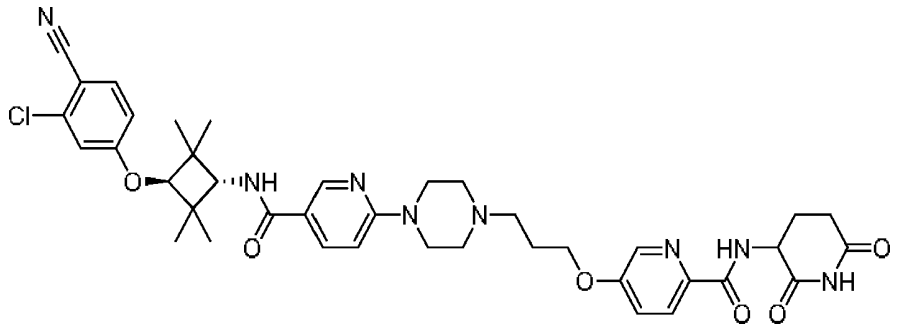
[0716] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 99,92%, Rt = 10,259 min.

[0717] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,10-1,13 (9H, m), 1,21 (6H, s), 1,44-1,53 (4H, m), 1,74-1,77 (2H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,31-2,34 (3H, m), 2,42-2,45 (5H, m), 2,67-2,68 (1H, m), 3,29-3,34 (3H, m), 3,58-3,59 (4H, m), 4,00-4,07 (3H, m), 4,30 (1H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,98-7,02 (3H, m), 7,22 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,31 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,62 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,78 (1H, s).

[0718] Fórmula Química: $C_{44}H_{54}ClN_7O_6$, Peso Molecular: 812,40

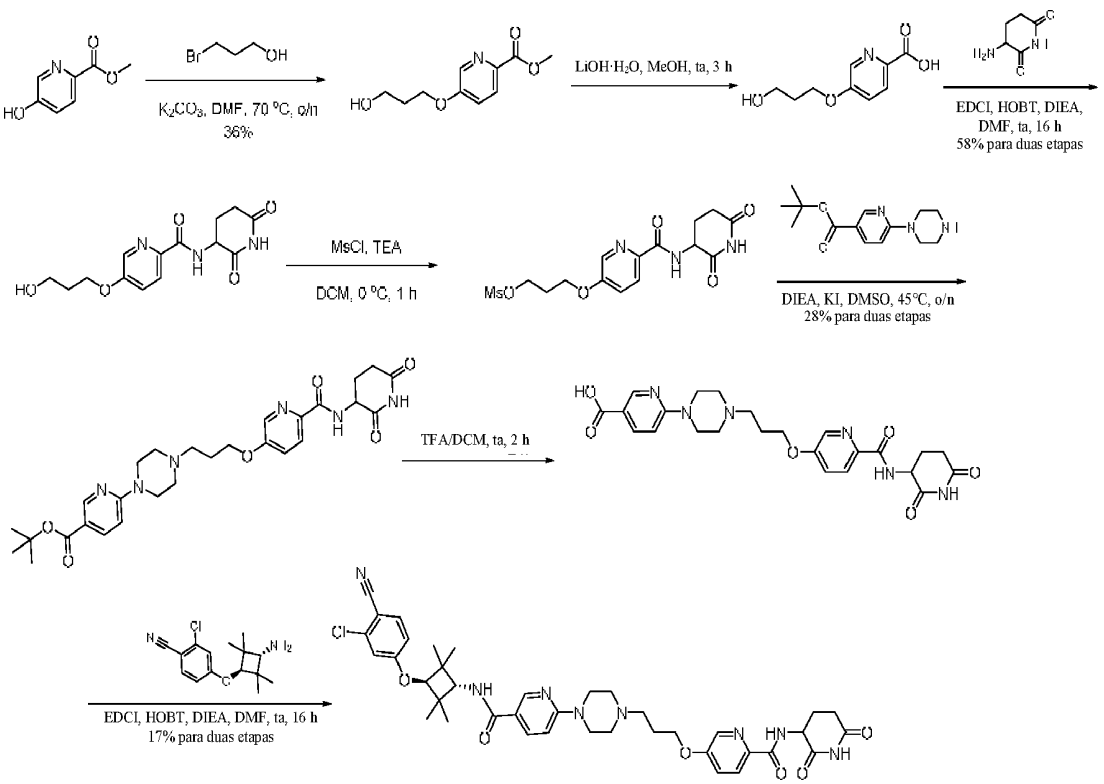
[0719] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 54.

[0720] **<u>Síntese de PROTAC 50 exemplificativo</u>**

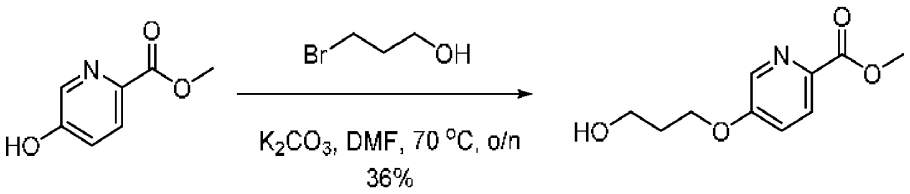


5-(3-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida

[0721] Esquema Sintético



[0722] Etapa 1: Síntese de 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato de metila



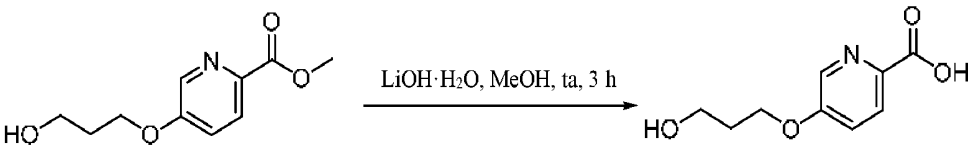
[0723] A uma solução de 5-hidroxipicolinato de metila (5,0 g, 32,6 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (60,0 ml) foi adicionado 3-bromopropan-1-ol (5,45 g, 39,2 mmol), carbonato de potássio (9,03 g, 65,3 mmol). A mistura foi agitada a 70ºC durante a noite. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (diclorometano/metanol = 20:1) para fornecer 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato de metila (2,5 g, 36%) como um sólido amarelo claro.

[0724] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,57 (2H, q, *J* = 5,9 Hz), 3,84 (3H, s), 4,20 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,62 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 7,52 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

[0725] Fórmula Química: $C_{10}H_{13}NO_4$, Peso Molecular: 211,21

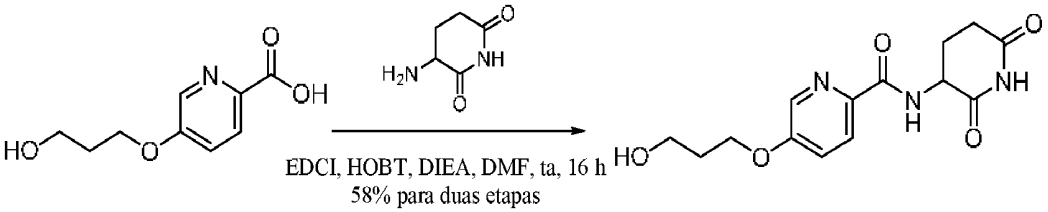
[0726] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 13.

[0727] Etapa 2: Síntese de ácido 5-(3-hidroxipropoxi)picolínico



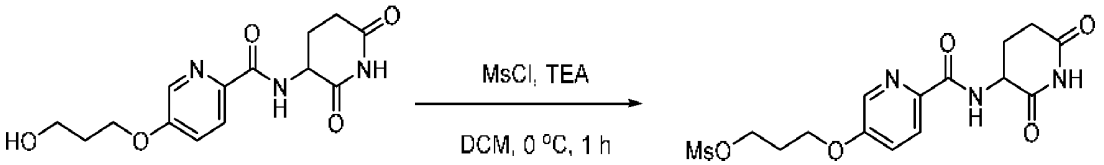
[0728] A uma solução de 5-(3-hidroxipropoxi)picolinato de metila (2,5 g, 11,8 mmol) em metanol (50 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (1,49 g, 35,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido e foi adicionado ácido clorídrico aq. (0,5 M), ajustando a pH=2~3. A água foi removida *in vacuo* e o resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (10:1), filtrado e concentrado *in vacuo* para fornecer ácido 5-(3-hidroxipropoxi)picolínico bruto como um sólido amarelo claro, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0729] Etapa 3: Síntese de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida



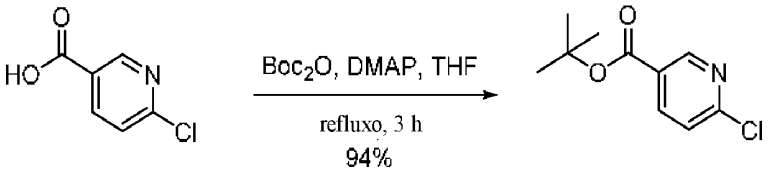
[0730] ácido 5-(3-hidroxipropoxi)picolínico (bruto, 11,8 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI) (3,39 g, 17,7 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,40 g, 17,7 mmol) e etildi-isopropilamina (4,58 g, 35,4 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (30 ml) foi agitado por 30 minutos, e então 3-aminopiperidina-2,6-diona (2,14 g, 13,0 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e foi adicionada água (100 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL x 4), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por gel de sílica (diclorometano/metanol = 20:1) para dar *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida (2,1 g, 58% para duas etapas) como um sólido amarelo pálido.

[0731] Etapa 4: Síntese de metanossulfonato de 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil



[0732] A uma solução de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-hidroxipropoxi)picolinamida (500 mg, 1,63 mmol) em diclorometano (50,0 ml) foi adicionada trietilamina (329 mg, 3,25 mmol) e cloreto de metanossulfonil (224 mg, 1,95 mmol) sob nitrogênio. A mistura de reação resultante foi agitada a 0°C por 1 hora. Em seguida, água (20,0 ml) foi adicionada e extraída com diclorometano (20 ml x 3), lavada por salmoura, seca e concentrada *in vacuo* para fornecer metanossulfonato de 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil como um óleo amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0733] Etapa 5: Síntese de 6-cloronicotinato de terc-butila



[0734] Uma solução de ácido 6-cloronicotínico (31,6 g, 200 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,4 g, 20 mmol) em THF (250 ml) foi refluxada por 3 horas. Em seguida, dicarbonato de di-terc-butila (65,0 g, 300 mmol) foi adicionado gota a gota. Após a adição, a mistura de reação foi refluxada por 3 horas. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila/éter de petróleo = 0~1/10) para gerar 6-cloronicotinato de terc-butila (40 g, rendimento de 94%) como um sólido branco.

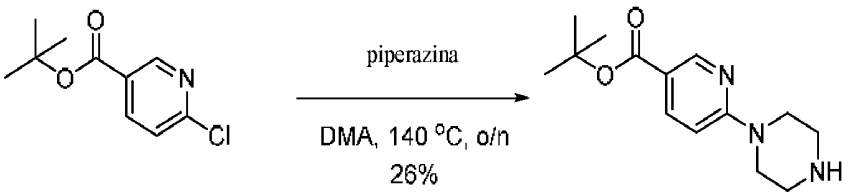
[0735] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob estas condições por 1,4 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 100%, Rt = 1,984 min; MS Calcd.: 213,06; MS Obteve: 214,2$[M+H]^+$.

[0736] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56 (9H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 8,86 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[0737] Fórmula Química: $C_{10}H_{12}ClNO_2$, Peso Molecular: 213,66

[0738] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 12.

[0739] Etapa 6: Síntese de 6-(piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila



[0740] Uma mistura de 6-cloronicotinato de terc-butila (20,0 g, 94 mmol) e piperazina (8,9 g, 103 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (100 ml) foi agitada a 140 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e solução aquosa saturada de carbonato de potássio (200 ml) foi adicionada em porções. A mistura foi filtrada e o filtrado foi extraído com acetato de etil (600 ml x 2). Em seguida, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (600 mL x 4) e salmoura (600 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (dicloreto/metanol = 10/1) para gerar o 6-(piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila (6,5 g, 26% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0741] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 100%, Rt = 2,068 min; MS Calcd.: 263,16; MS Obteve: 264,3$[M+H]^+$.

[0742] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5%

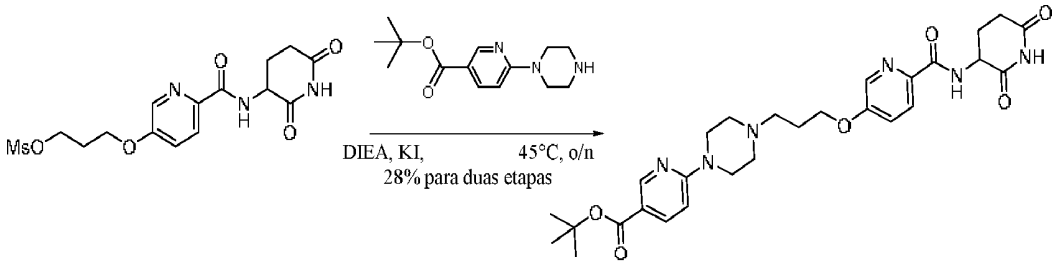
[CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 97,11%, Rt = 7,311 min.

[0743] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (9H, s), 2,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,30 (1H, brs), 3,54 (4H, t, J = 4,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[0744] Fórmula Química: $C_{14}H_{21}N_3O_2$, Peso Molecular: 263,34

[0745] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 21.

[0746] Etapa 7: Síntese de 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila



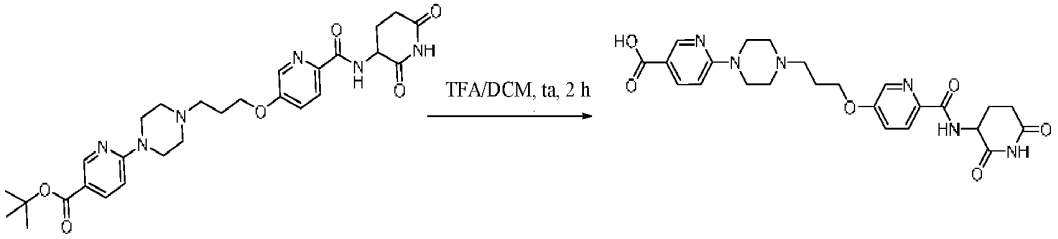
[0747] A uma solução de 3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil metanossulfonato (bruto, 1,63 mmol) em dimetilsulfóxido (5,0 ml) foi adicionado 6-(piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila (472 mg, 1,79 mmol), etildi-isopropilamina (632 mg, 4,89 mmol) e iodeto de potássio (27,1 mg, 0,163 mmol). A mistura foi agitada a 45°C durante a noite. Em seguida, água (20 ml) foi adicionada e extraída com acetato de etila (20 ml x 3), lavada com salmoura (5 ml x 4). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo.* O resíduo foi purificado por prep-TLC (diclorometano/metanol = 10:1) para fornecer 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila (250 mg, 28% para duas etapas) como um sólido amarelo claro.

[0748] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (9H, s), 1,70-1,72 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,54-2,64 (6H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,69 (4H, t, J = 4,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,76-4,82 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,0 Hz).

[0749] Fórmula Química: $C_{28}H_{36}N_6O_6$, Peso Molecular: 552,62

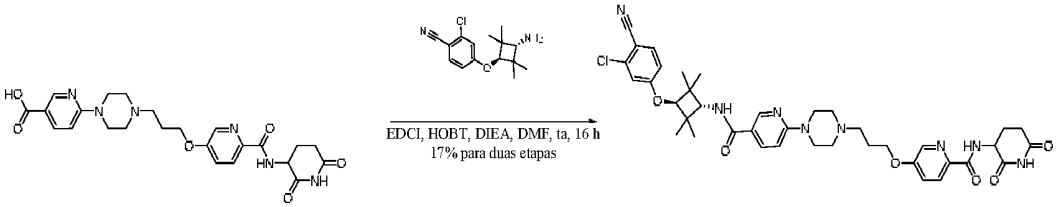
[0750] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 36.

[0751] Etapa 8: Síntese de ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico



[0752] A uma solução de 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotinato de terc-butila (250 mg, 0,452 mmol) em diclorometano (3,0 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, o solvente foi removido *in vacuo* para produzir ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico (bruto) como óleo amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0753] Etapa 9: Síntese de 5-(3-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida



[0754] Uma solução de ácido 6-(4-(3-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-iloxi)propil)piperazin-1-il)nicotínico (bruto, 0,452 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodi-imida (EDCI) (130 mg, 0,678 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (91,9 mg, 0,678 mmol) e etildi-isopropilamina (175 mg, 1,36 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (DMF) (15 ml) foi agitada por 30 minutos, e em seguida 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrila (139 mg, 0,497 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e foi adicionada água (20 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (5 mL x 4), seca sobre

sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por prep-TLC (diclorometano/metanol = 10:1) e prep-HPLC para gerar 5-(3-(4-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperazina-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida (57,7 mg, 17% para duas etapas) como um sólido branco.

[0755] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 94,69%, TR =2,803 min; MS Calcd.: 756,3; MS Obteve: 757,3$[M+H]^+$.

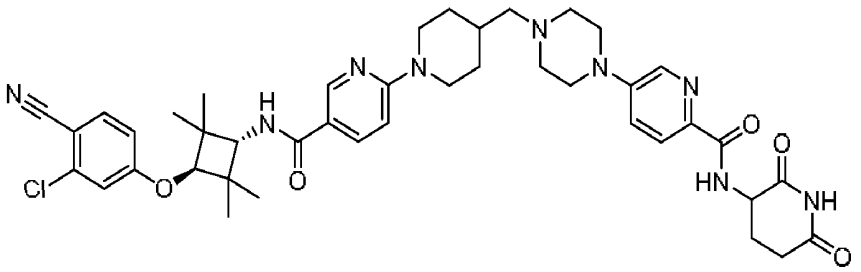
[0756] HPLC (Agilent HPLC 1200, Coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 85,08%, Rt = 9,741 min.

[0757] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,94-2,01 (3H, m), 2,18-2,22 (1H, m), 2,49-2,50 (6H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,99 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 3,61 (4H, s), 4,06 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,19-4,23 (2H, m), 4,31 (1H, s), 4,74-4,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 10,87 (1H, s).

[0758] Fórmula Química: $C_{39}H_{45}ClN_8O_6$, Peso Molecular: 757,28

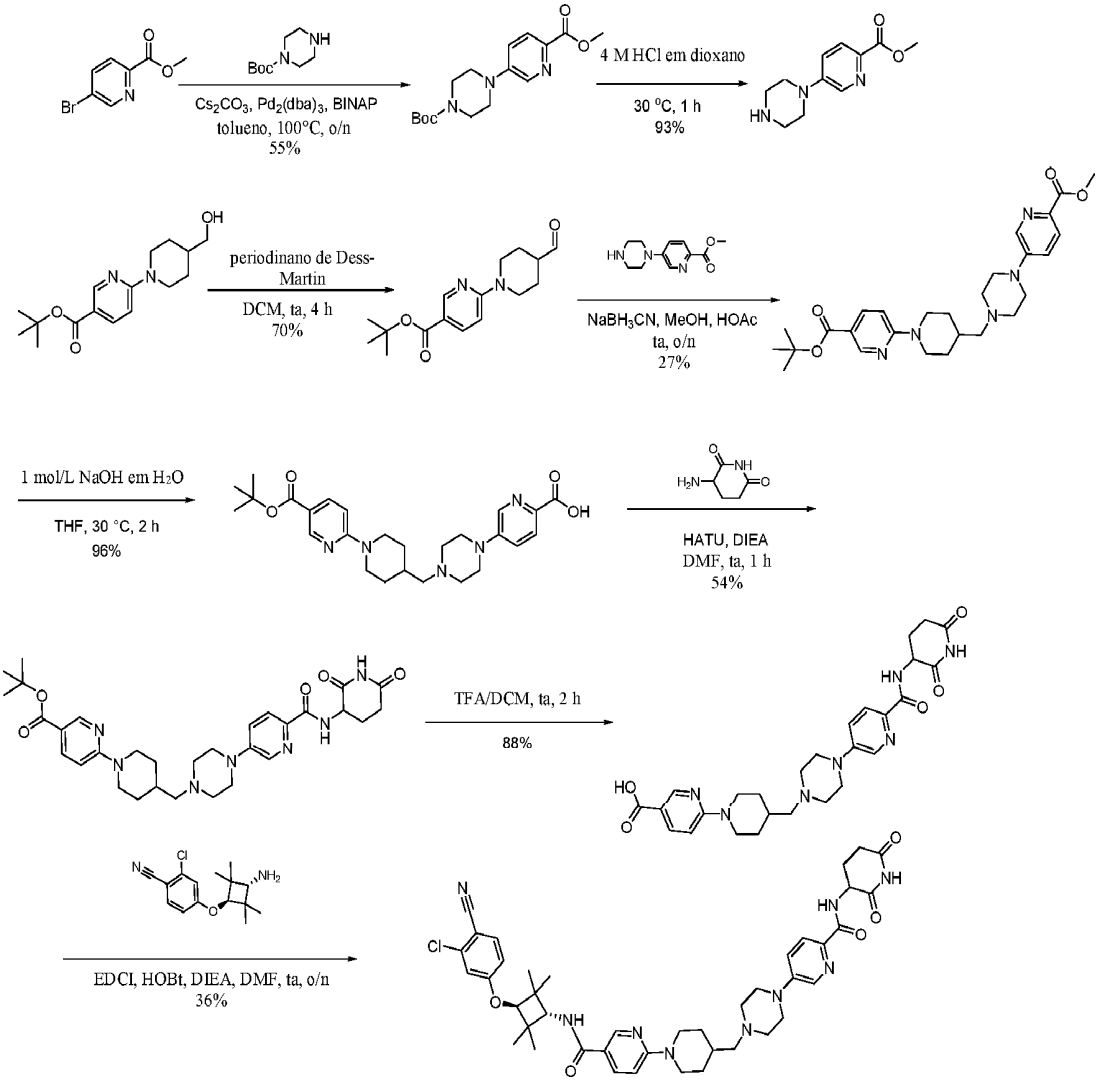
[0759] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 45.

[0760] **Síntese de PROTAC 53 exemplificativo**

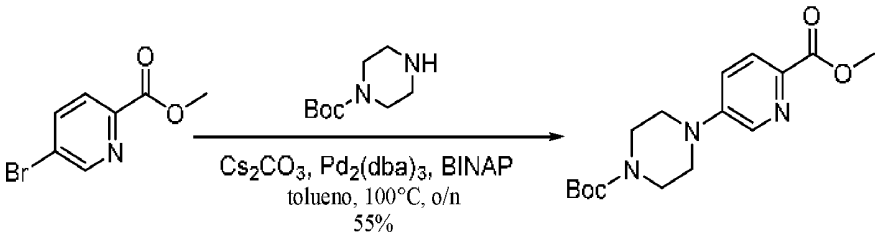


5-(4-((1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilcilobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida

[0761] Esquema Sintético:



[0762] Etapa 1: Síntese de 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

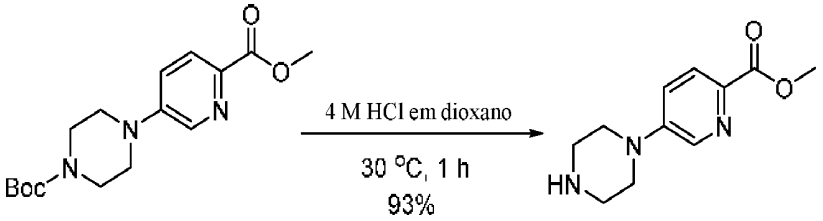


[0763] A uma solução de 5-bromopicolinato de metila (14,8 g, 68,5 mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butila (15,3 g, 82,2 mmol) em tolueno (150 ml) foi adicionado carbonato de césio (55,8 g, 171,3 mmol), tris(dibenzilideneacetona)dipaládio(0) (3,15 g, 3,44 mmol) e (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (4,62 g, 7,42 mmol), e então esta foi agitada a 100°C sob nitrogênio durante a noite. Após resfriamento, esta foi interrompida com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (100 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 5/1) para fornecer 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (12,0 g, 55% de rendimento) como um sólido marrom.

[0764] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 ml/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 1,0 min, e então sob estas condições por 1,0 min). Pureza de 82,48%, Rt = 0,991 min; MS Calcd.: 321,17; MS Obteve: 322,2$[M+H]^+$.

[0765] Fórmula Química: $C_{16}H_{23}N_3O_4$, Peso Molecular: 321,37.

[0766] Etapa 2: Síntese de 5-(piperazin-1-il)picolinato de metila

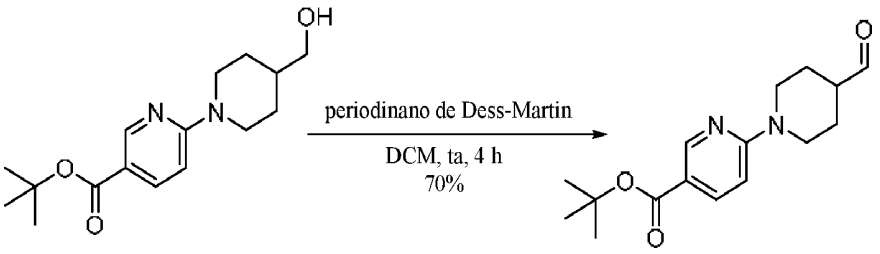


[0767] Uma mistura de 4-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (12,0 g, 37,4 mmol) em uma solução de gás de HCl em 1,4-dioxano (100 ml, 4,0 M) foi agitada a 30 °C por 1 h. A mistura de reação foi

concentrada *in vacuo* para fornecer 5-(piperazin-1-il)picolinato de metila (7,6 g, 93% de rendimento) como um sólido marrom.

[0768] Fórmula Química: $C_{11}H_{15}N_3O_2$, Peso Molecular: 221,26.

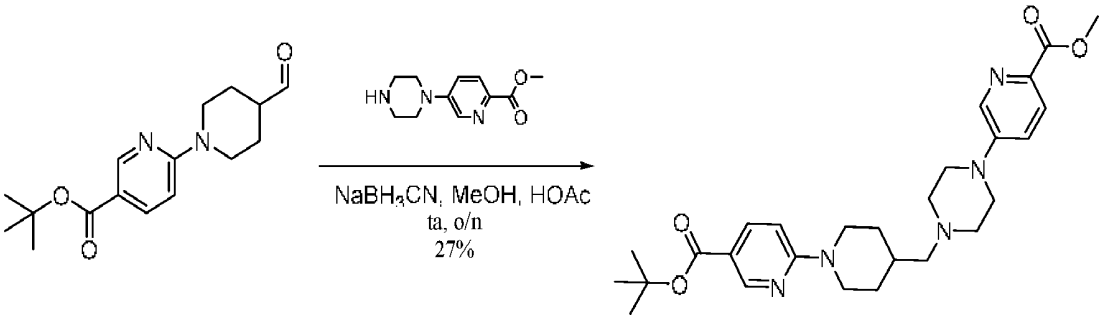
[0769] Etapa 3: Síntese de 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato de terc-butila



[0770] Uma mistura de 6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)nicotinato de terc-butila (5,0 g, 17,1 mmol) e periodinano de Dess-Martin (21,8 g, 51,4 mmol) em DCM (200 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para fornecer 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato de terc-butila (3,5 g, 70% de rendimento) como um gel amarelo.

[0771] Fórmula Química: $C_{16}H_{22}N_2O_3$, Peso Molecular: 290,36

[0772] Etapa 4: Síntese de 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato de metila



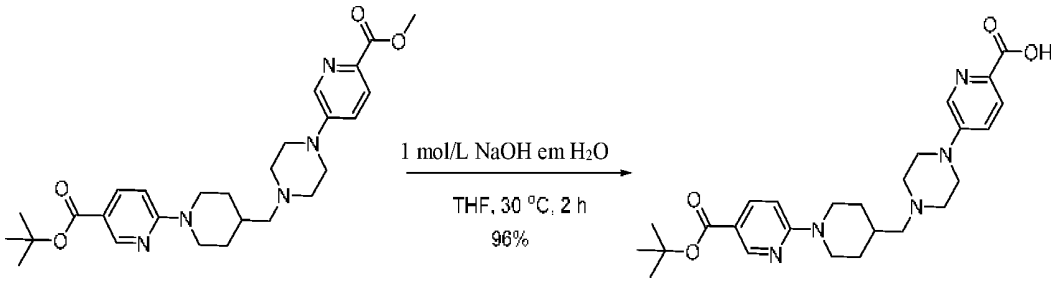
[0773] A uma solução de 6-(4-formilpiperidin-1-il)nicotinato de terc-butila (3,5 g, 12,1 mmol) e 5-(piperazin-1-il)picolinato de metila (2,67 g, 12,1 mmol) em MeOH (50 ml) foi adicionado $NaBH_3CN$ (1,52 g, 18,0 mmol) e AcOH (2 ml), e então esta foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Esta foi diluída com água (50 ml) e extraída com DCM (50 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH = 20/1) para fornecer 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-

il)picolinato de metila (1,6 g, 27% de rendimento) como um sólido marrom.

[0774] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Coluna Temperatura: 40 °C; Vazão: 2,0 Ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob esta condição por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Rt = 1,987 min; MS Calcd.: 495,28 MS Obteve: 496,3$[M+H]^+$.

[0775] Fórmula Química: $C_{27}H_{37}N_5O_4$, Peso Molecular: 495,61.

[0776] Etapa 5: Síntese de ácido 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico



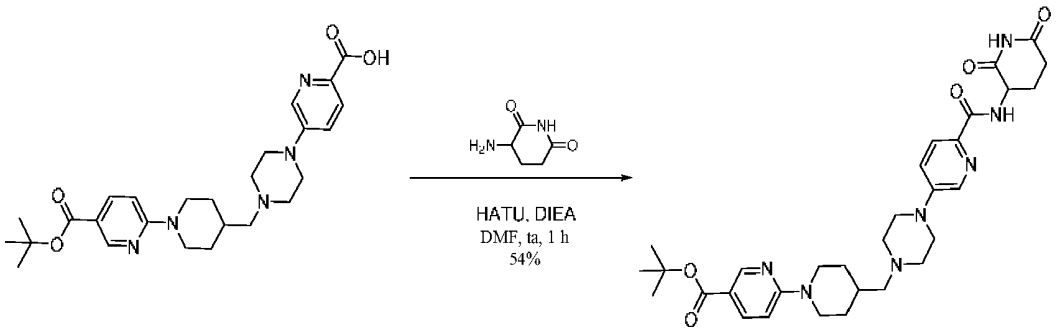
[0777] A uma solução de 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato de metila (1,6 g, 2,35 mmol) em THF (60 ml) foi adicionado 1 mol/L de NaOH aquoso (30 Ml), e então esta foi agitada a 30 °C por 2 horas. Esta foi interrompida com água (100 ml) e extraída com DCM (50 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas por salmoura (100 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico (1,5 g, 96% de rendimento) como um sólido marrom.

[0778] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Coluna Temperatura: 40 °C; Vazão: 2,0 Ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob esta condição por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Rt = 1,557 min; MS Calcd.: 481,27,

MS Obteve: 482,3[M+H]$^+$.

[0779] Fórmula Química: $C_{26}H_{35}N_5O_4$, Peso Molecular: 481,59.

[0780] Etapa 6: Síntese de 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato de terc-butila

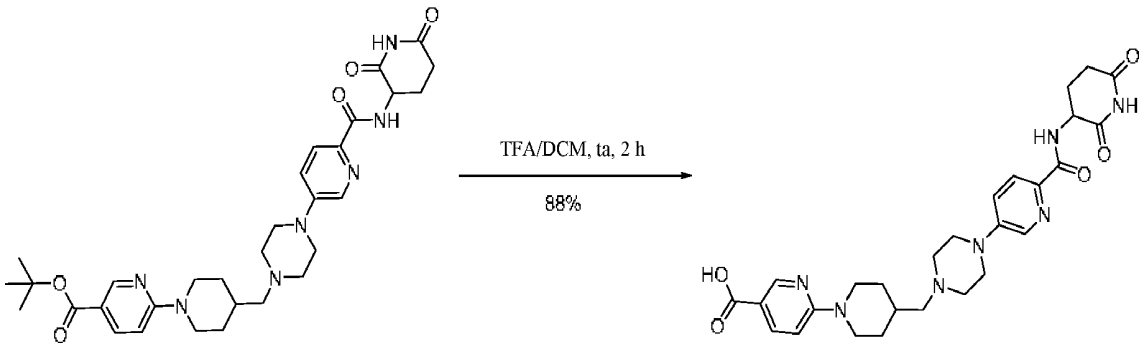


[0781] Uma mistura de ácido 5-(4-((1-(5-(terc-butoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico (1,5 g, 3,1 mmol), 3-aminopiperidina-2,6-diona (0,56 g, 3,4 mmol), HATU (1,77 g, 4,65 mmol) e DIEA (0,8 g, 6,2 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi vertida em água (30 ml) e extraída com DCM (30 ml x 3). A fase orgânica combinada foi concentrada e o resíduo foi purificado por Prep-HPLC para fornecer o 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato de terc-butila (1,0 g, rendimento de 54%) como um sólido branco.

[0782] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Coluna Temperatura: 40 °C; Vazão: 2,0 Ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob esta condição por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Rt = 1,879 min; MS Calcd.: 591,32; MS Obteve: 592,3[M+H]$^+$.

[0783] Fórmula Química: $C_{31}H_{41}N_7O_5$, Peso Molecular: 591,70.

[0784] Etapa 7: Síntese de ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico

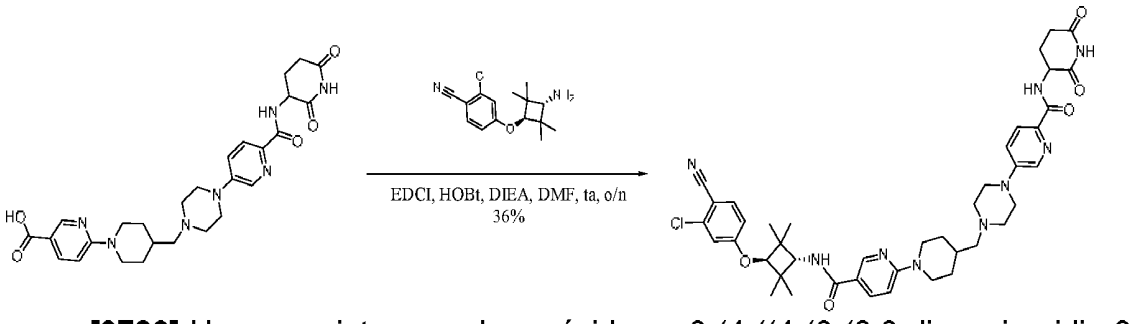


[0785] A uma solução de 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinato de terc-butila (500 mg, 0,85 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado TFA (5 ml), e esta então foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* para produzir ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico (400 mg, 88% de rendimento) como um sólido branco.

[0786] LC-MS: (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Coluna Temperatura: 40 °C; Vazão: 2,0 Ml/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob esta condição por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Rt = 1,215 min; MS Calcd.: 535,25; MS Obteve: 536,3$[M+H]^+$.

[0787] Fórmula Química: $C_{27}H_{33}N_7O_5$, Peso Molecular: 535,59.

[0788] Etapa 8: Síntese de 5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida



[0789] Uma mistura de ácido 6-(4-((4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-

ilcarbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotínico (400 mg, 0,75 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrila (207,7 mg, 0,75 mmol), EDCI (158,4 mg, 0,825mmol), HOBt (153 mg, 1,125 mmol) e DIEA (290.25 mg, 2.25 mmol) em DMF (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi interrompida por água (20 ml) e extraída por DCM (20 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 ml), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por Prep-HPLC para gerar 5-(4-((1-(5-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil-carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida (215 mg, 36% de rendimento) como um sólido branco.

[0790] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 90,80%, Rt = 3,023 min; MS Calcd.: 795,36; MS Obteve: 796,3$[M+H]^+$.

[0791] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 90,34%, Rt = 10,276 min.

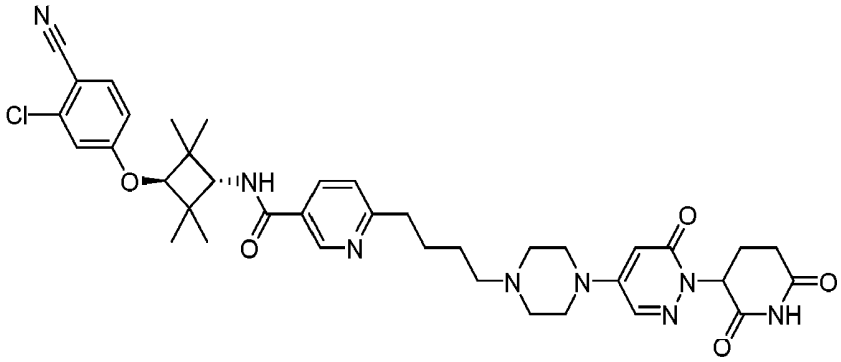
[0792] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,76-0,81 (1H, m), 1,15-1,21 (16H, m), 1,80-2,23 (5H, m), 2,53-2,59 (4H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,29 (3H, brs), 3,97 (1H, s), 4,07 (1H, d, J = 8 Hz), 4,38 (2H, d, J = 12,8 Hz), 4,69-4,75 (1H, m), 5,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14-7,17 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, d,

J = 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

[0793] Fórmula Química: $C_{42}H_{50}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 796,36.

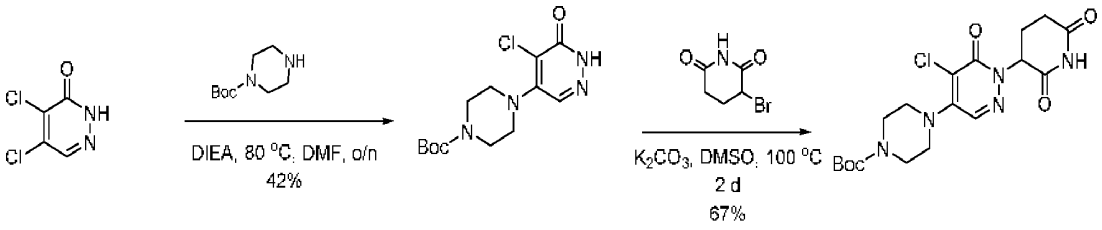
[0794] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 50.

[0795] **Síntese de PROTAC 61 exemplificativo**

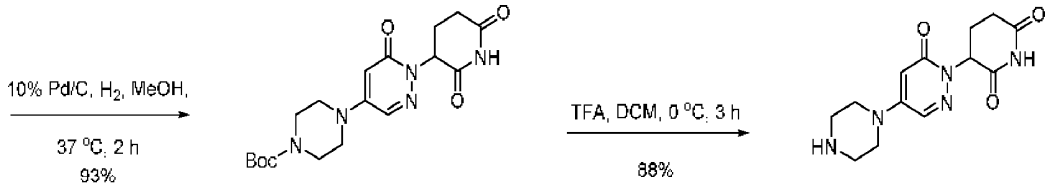


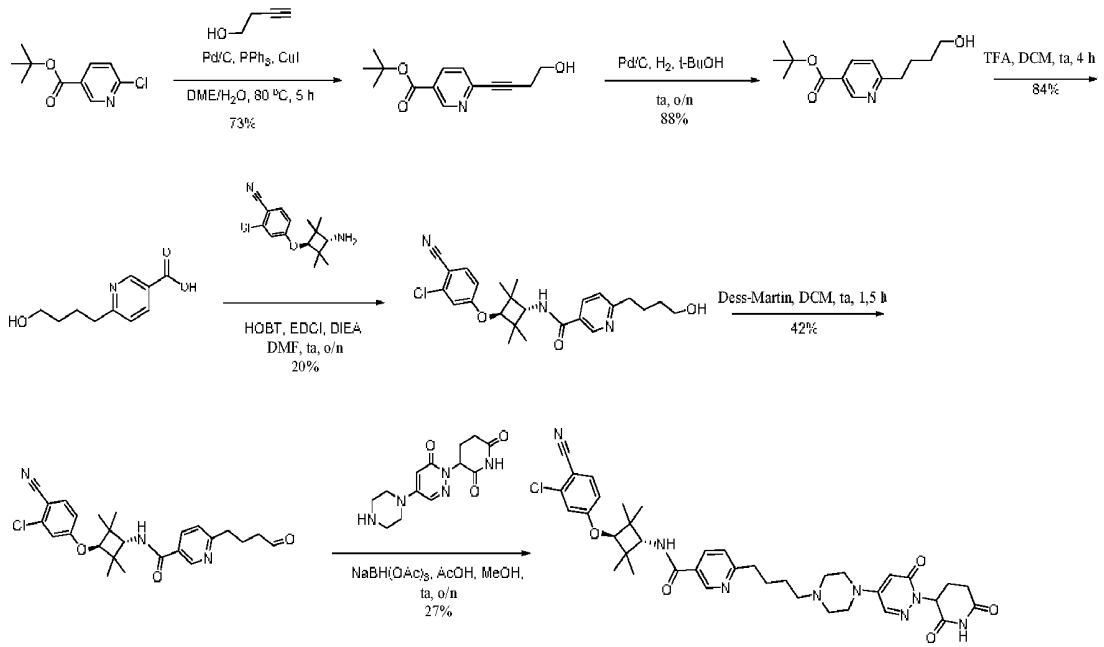
N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida

[0796] Esquema Sintético parte 1

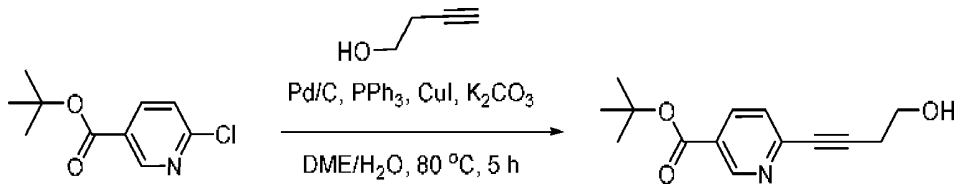


[0797] Esquema Sintético parte 2



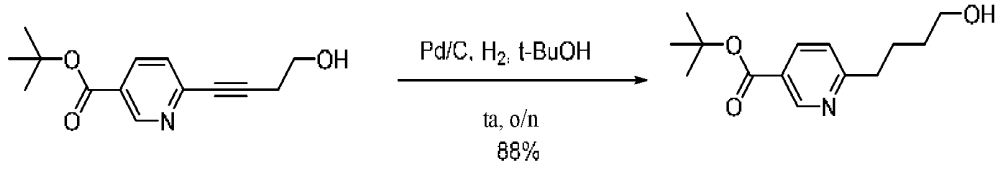


[0798] Etapa 1: Síntese de 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato de terc-butila



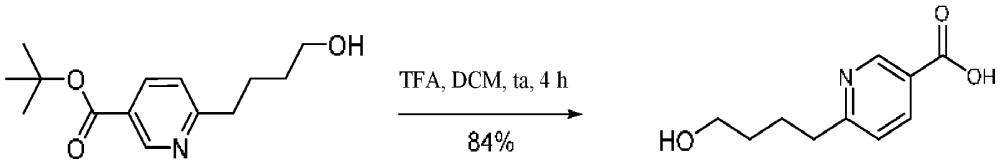
[0799] 6-cloronicotinato de terc-butila (2,0 g, 9,39 mmol) é dissolvido em dimetoxietano (50 ml) e adicionado em sucessão com água (30 ml), carbonato de potássio (5,18 g, 37,6 mmol), iodeto de cobre(I) (0,1 g, 0,5 mmol), trifenilfosfina (0,26 g, 1 mmol) e 10% (p/p) de paládio em carbono (0,3 g). A mistura de reação é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente, em seguida, adicionada com 2-metil-3-butin-2-ol (5 ml, 50 mmol), aquecida a 80°C por 5 horas, em seguida, resfriada, filtrada através de Celite, diluída com água (150 ml) e extraída com acetato de etila (100 ml x 2). A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante da reação é purificado por cromatografia flash e em coluna de gel de sílica para fornecer 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato de terc-butila (1,7 g, 73%) como um óleo incolor.

[0800] Etapa 2: Síntese de 6-(4-hidroxibutil)nicotinato de terc-butila



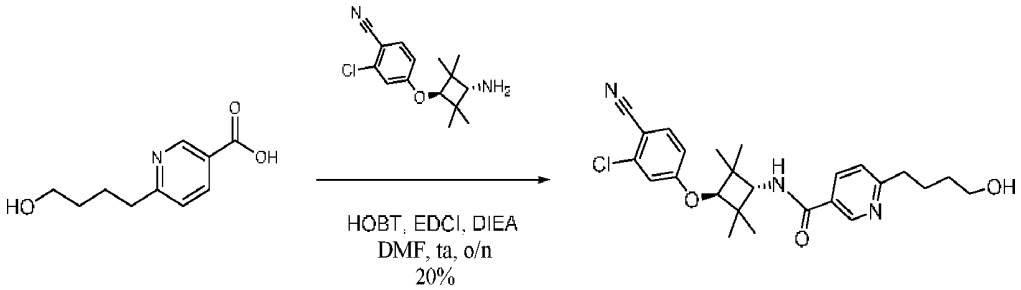
[0801] Uma solução de 6-(4-hidroxibut-1-inil)nicotinato de terc-butila (500 mg, 2,0 mmol), Pd/C (50 mg) em terc-butanol (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio(g). A mistura foi filtrada através de um filtro de celite para remover o paládio. O solvente foi evaporado em vácuo para fornecer 6-(4-hidroxibutil)nicotinato de terc-butila (450 mg, 88% de rendimento) como um óleo amarelo. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0802] Etapa 3: Síntese de ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico



[0803] A uma solução de 6-(4-hidroxibutil)nicotinato (200 mg, 0,79 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado TFA (5 ml), em seguida foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Foi concentrada *in vacuo* para gerar ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico bruto (130 mg, 84% de rendimento) como um óleo amarelo, que foi diretamente usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0804] Etapa 4: Síntese de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-hidroxibutil)nicotinamida



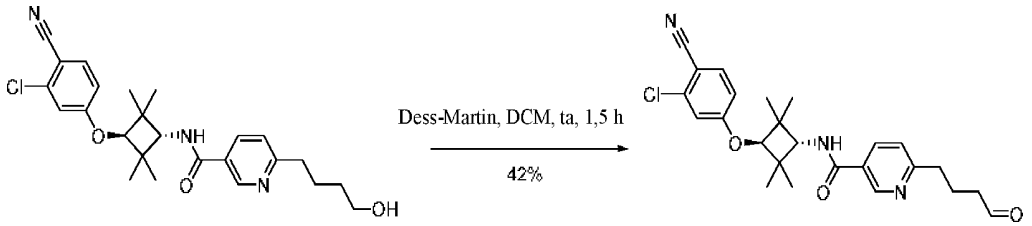
[0805] A uma solução de ácido 6-(4-hidroxibutil)nicotínico (570 mg, bruto, 2,9 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrila (400 mg, 1,4 mmol), EDCI (472 mg, 2,4 mmol) e HOBt (332 mg, 2,4 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado DIEA (800 mg, 6,2 mmol), e então esta foi agitada à temperatura ambiente por dois dias. Esta foi diluída com água (20 ml) e extraída por acetato de etila (20 mL x 2). O extrato orgânico foi lavado por água (40 ml x 3) e salmoura (40 ml), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por Prep-TLC para gerar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-hidroxibutil)nicotinamida (262 mg,

20% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[0806] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 6 mm x 5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90%[(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 1,6 min, e então sob estas condições por 2,4 min, finalmente alterado para 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Rt = 1,832 min; MS Calcd.: 455,98 MS Obteve: 456,2$[M+H]^+$.

[0807] Fórmula Química: $C_{25}H_{30}ClN_3O_3$, Peso Molecular: 455,98

[0808] Etapa 5: Síntese de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida

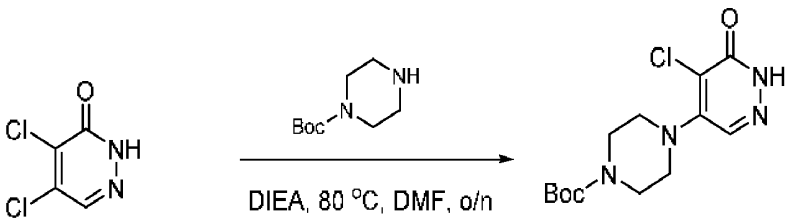


[0809] Uma mistura de *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(5-hidroxipentiloxi) picolinamida (240 mg, 0,53 mmol) e periodinano de Dess-Martin (269 mg, 0,64 mmol) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o bolo de filtro foi lavado por diclorometano (10 ml x 3). O filtrado foi concentrado e purificado por Prep-TLC (DCM/MeOH=100/5) para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida (100 mg, 42% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0810] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 90% [(total 10mM $AcONH_4$)

água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 1,6 min, e então sob estas condições por 2,4 min, finalmente alterado para 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 52,80, Rt = 1,977 min; MS Calcd.: 453,96; MS Obteve: 454,2 $[M+H]^+$.

[0811] Etapa 6: Síntese de 4-(5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

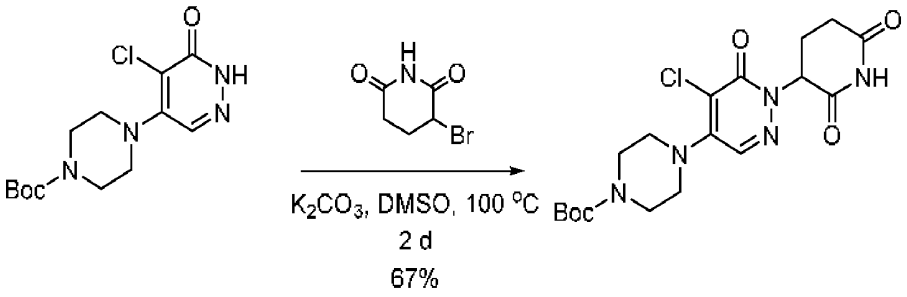


[0812] A uma solução de 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (10 g, 60,6 mmol), em *N,N*-dimetilformamida (40 ml) foi adicionado piperazina-1-carboxilato de terc-butila (22,5 g, 121,2 mmol) e DIEA (25 g, 182 mmol). A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com acetato de etila (100 ml x 3) e DCM (100 ml x 3) para gerar 4-(5-cloro-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (8 g, 42% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[0813] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2.0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, finalmente alterado para 90% [água+ 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e então sob estas condições por 0,5 min.) Pureza de 87,88%. Rt = 0,903min; MS Calcd.: 314,77 MS Obteve: 315,2 $[M+H]^+$.

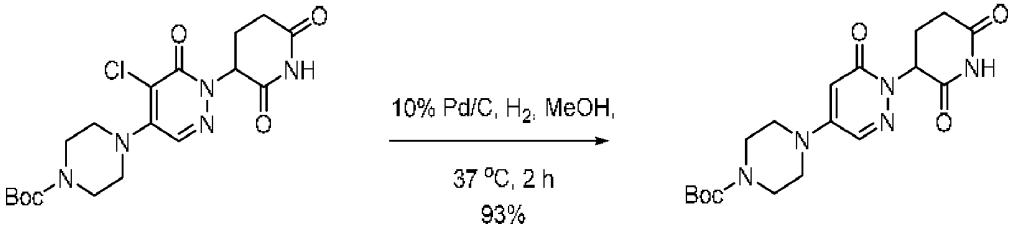
[0814] Fórmula Química: $C_{13}H_{19}ClN_4O_3$, Peso Molecular: 314,77

[0815] Etapa 7: Síntese de 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[0816] A uma solução de 1-bromo-4-(5-bromopentiloxi)benzeno (4 g, 12,7 mmol) em DMSO (20 ml) foi adicionada 3-bromopiperidina-2,6-diona (4,8 mg, 25,4 mmol) e carbonato de potássio (5,3 g, 38,1 mmol). A mistura foi agitada a 40 °C por dois dias. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com acetato de etila (20 ml x 3) e DCM (20 ml x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo* e purificadas por cromatografia em coluna de gel de sílica (petroéter/acetato de etila = 1:4) para fornecer 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,7 g, 67% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[0817] Etapa 8: Síntese de 4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



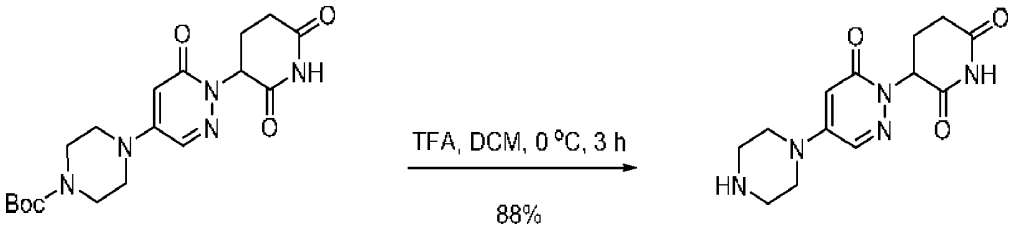
[0818] Uma mistura de 4-(5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (300 mg, 0,7 mmol) e 10% de paládio em carbono ativado (90 mg) em MeOH (30 ml) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio de 1 atm a 37 °C durante a noite. Esta foi filtrada para remover o sólido, o filtrado foi concentrado *in vacuo* para fornecer 3-(4-(3-hidroxipropoxi)-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (190 mg, 93% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0819] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 6 mm x 5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5%

[água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, e finalmente alterada para 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,5 min). Pureza de 77,70%. Rt = 0,873 min; MS Calcd.: 391,42. MS Obteve: 392,2 $[M+H]^+$.

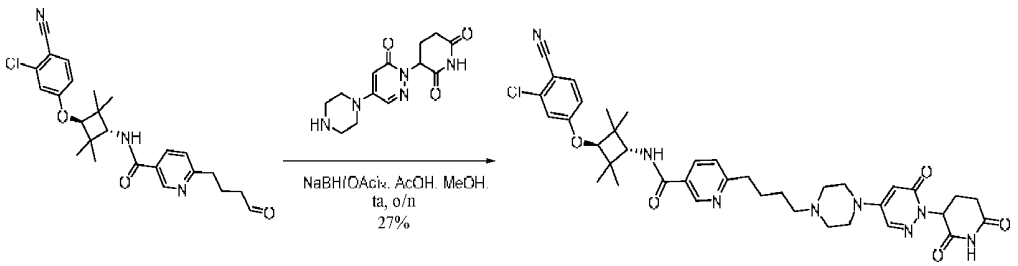
[0820] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_5O_5$, Peso Molecular: 391,42

[0821] Etapa 9: Síntese de 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona



[0822] Uma solução de 3-(4-(3-hidroxipropoxi)-6-oxopiridazina-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 0,10 mmol) em DCM (3 ml) e ácido trifluoroacético (3 ml) foi agitada em rt por 3 h. Em seguida, o solvente foi diretamente removido para gerar 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (124 mg, bruto, 88% de rendimento) que foi diretamente usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0823] Etapa 10: Síntese de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazina-1-il)butil)nicotinamida



[0824] A uma solução de 3-(6-oxo-4-(piperazin-1-il)piridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,34 mmol), *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-oxobutil)nicotinamida (130 mg, 0,29 mmol) em MeOH (6 ml) foi adicionado ácido acético (3 gotas), e então $NaBH_3CN$ (23 mg, 0,35 mmol) foi adicionado em 7 partes ao longo de 6 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 1

hora. A mistura de reação foi concentrada, diluída com salmoura (15 ml) e extraída com CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 20 ml x 2). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada e purificada por Prep-HPLC para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (56 mg, 27% de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

[0825] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 99,06%, Rt = 2,650 min; MS Calcd.: 728,3; MS Obteve: 729,4 $[M+H]^+$.

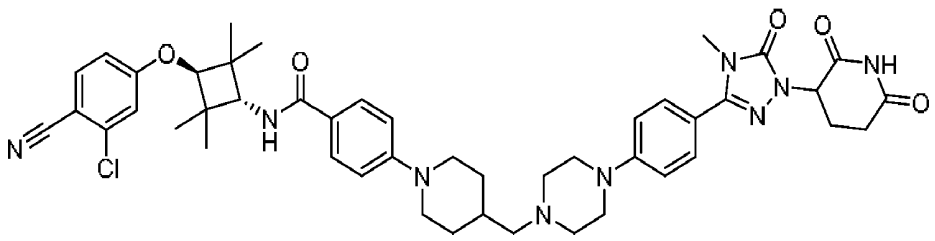
[0826] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 96,51%, Rt = 9,185 min.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (7H, s), 1,21 (7H, s), 1,71-1,75 (2H, m), 2,13-2,16 (1H, m), 2,34-2,37 (2H, m), 2,45-2,47 (4H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,77-2,84 (3H, m), 3,25-3,28 (4H, m), 3,99 (1H, s), 4,09 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,63-5,68 (1H, m), 5,82 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,11 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,21 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,91 (1H, brs), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 8,83 (1H, d, *J* = 1,6 Hz).

[0828] Fórmula Química: $C_{38}H_{45}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 729,27

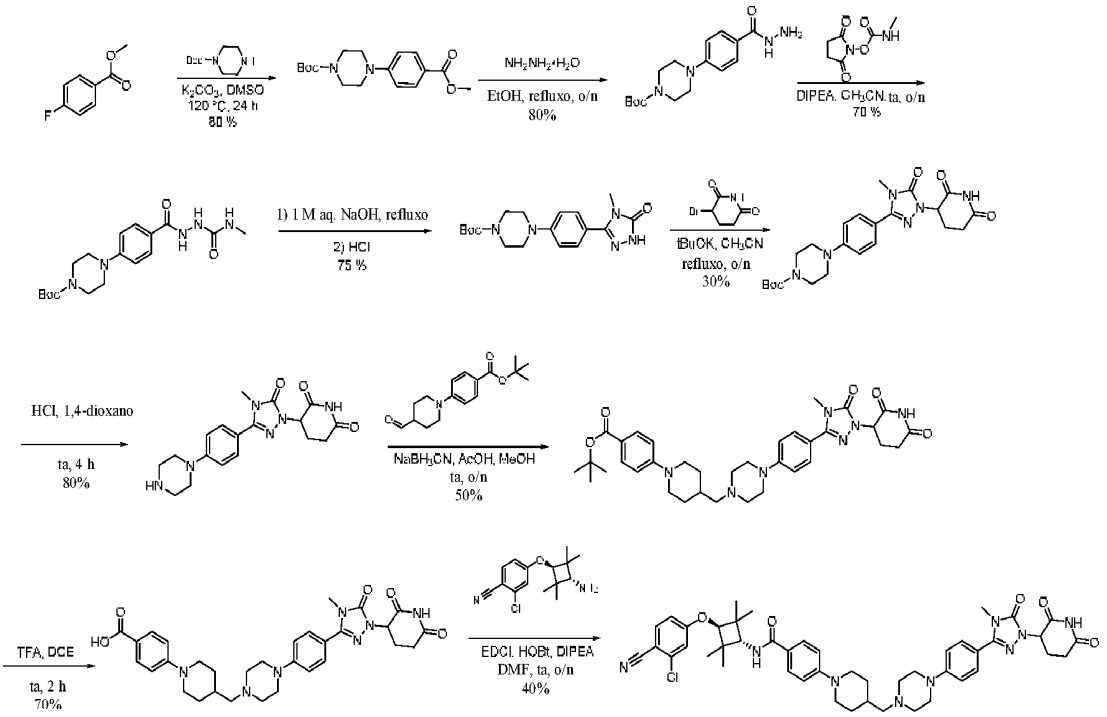
[0829] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 45.

[0830] **Síntese de PROTAC 70 exemplificativo**

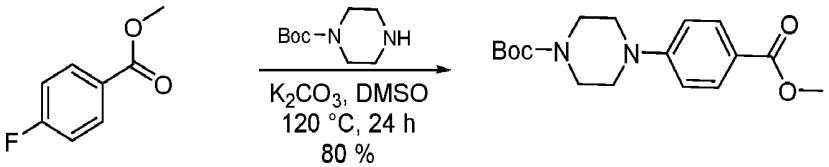


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0831] Esquema Sintético



[0832] Etapa 1: Síntese de 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

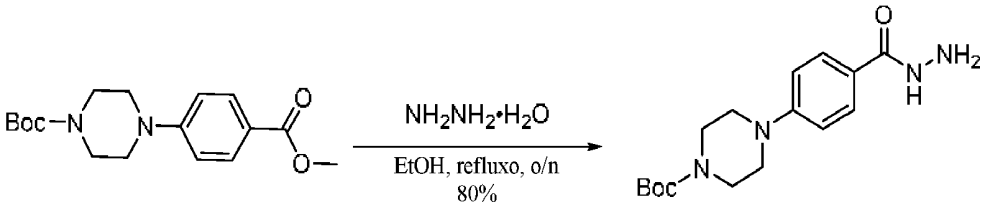


[0833] A mistura de 4-fluorobenzoato de metila (3,1 g, 20,0 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,7 g, 20,0 mmol) e carbonato de potássio (2,7 g, 40,0 mmol) em dimetilsulfóxido (30 ml) foi aquecida a 120°C por 24 horas. A mistura foi vertida em água (100 ml) e extraída com acetato de etila (50 ml x 3). A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* para fornecer 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (5,1 g, 80% de

rendimento) como um sólido branco.

[0834] Fórmula Química: $C_{17}H_{24}NO_2$, Peso Molecular: 320,38

[0835] Etapa 2: Síntese de 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

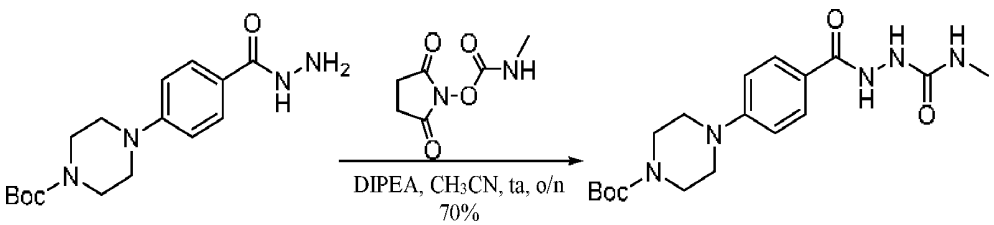


[0836] A mistura de 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,2 g, 10,0 mmol) e hidrato de hidrazina (1,0 g, 20,0 mmol) em etanol (30 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada para fornecer 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,6 g, 80% de rendimento) como um sólido branco usado diretamente.

[0837] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, e então sob estas condições por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e então sob estas condições por 0,7 min.) Pureza de 78,9 %, Rt = 1,609 min. MS Calcd.: 320,1; MS Obteve: 321,3 $[M+H]^+$.

[0838] Fórmula Química: $C_{16}H_{24}N_4O_3$, Peso Molecular: 320,39

[0839] Etapa 3: Síntese de 4-(4-(2-(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

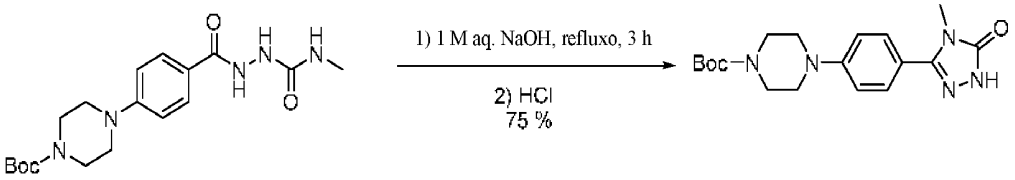


[0840] Uma mistura de 4-(4-(hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,0 g, 6,3 mmol) e 2,5-dioxopirirolidin-1-il metilcarbamato (1,1 g, 6,3 mmol) em acetonitrila (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em água (30 ml) e

filtrada para gerar 4-(4-(2-(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,7 g, 70%) como um sólido branco.

[0841] Fórmula Química: $C_{18}H_{27}N_5O_4$, Peso Molecular: 377,44

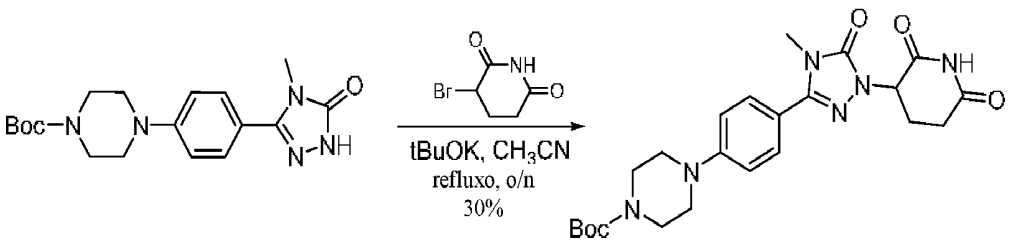
[0842] Etapa 4: Síntese de 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[0843] A mistura de 4-(4-(2-(metilcarbamoil)hidrazinacarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,7 g, 4,5 mmol) e hidróxido de sódio (360 mg, 9,0 mmol) em água (15 ml) foi submetida a refluxo por 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o valor de pH da mistura foi ajustado para 5-6 por ácido clorídrico (1,0 N). A mistura foi extraída com diclorometano (30 ml x 3) e a fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* para gerar 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 75% de rendimento) como um sólido branco.

[0844] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_5O_3$, Peso Molecular: 359,42

[0845] Etapa 5: Síntese de 4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

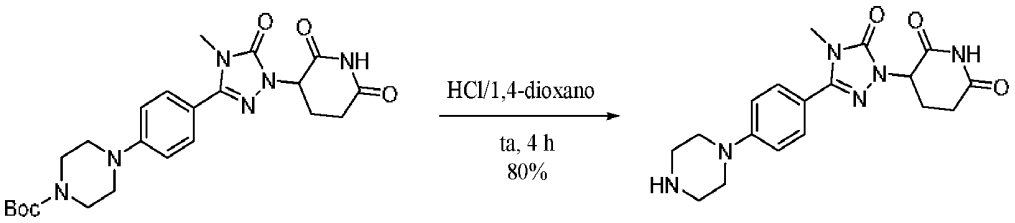


[0846] A mistura de 4-(4-(4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 3,3 mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (1,3 g, 6,6 mmol) e terc-butóxido de potássio (1,1 g, 9,9 mmol) em acetonitrila (20 ml) foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi vertida em solução de cloreto de amônio saturado (30 ml) e extraída com diclorometano (30 ml x 3). A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por Prep-HPLC para fornecer 4-(4-(1-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (465 mg, 30% de rendimento).

[0847] Fórmula Química: $C_{23}H_{30}N_6O_5$, Peso Molecular: 470,52

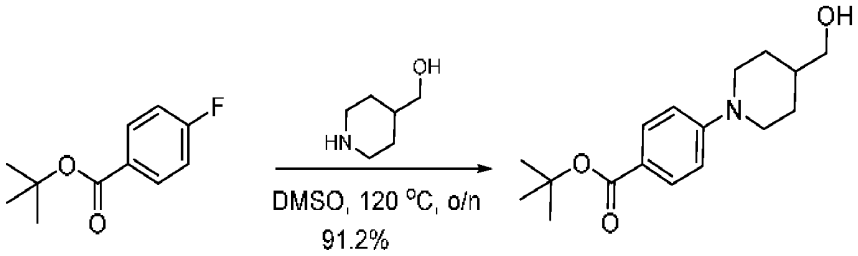
[0848] Etapa 6: Síntese de 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona



[0849] Uma solução de 4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (465 mg, 0,99 mmol) em cloridrato seco/1,4-dioxano (20 ml, 4,0 N) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* para fornecer 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona (293 mg, 80 % de rendimento) como um sólido branco.

[0850] Fórmula Química: $C_{18}H_{22}N_6O_3$, Peso Molecular: 370,41

[0851] Etapa 7: Síntese de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila



[0852] A uma solução de 4-fluorobenzoato de terc-butila (23 g, 0,12 mmol) em DMSO (100 ml) foi adicionado piperidin-4-ilmetanol (40,5 g, 0,35 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C durante a noite sob nitrogênio. Após resfriamento à temperatura ambiente, água (50 ml) foi adicionada à mistura de reação, e extraída com acetato de etila (20 ml x 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura (15 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*e purificadas por CC (PE/EA = 10:1) para gerar 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila (31g, 91,2%) como um sólido branco.

[0853] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 1,6 min, e então sob estas condições por 2,4 min, finalmente alterado para 90% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total 10mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 99,57%, Rt = 2,035 min.; MS Calcd.: 291,2; MS Obteve: 292,2 [M+H]+.

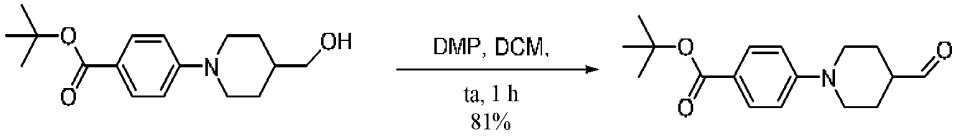
[0854] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 93,27%, Rt = 9,542 min.

[0855] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29-1,40 (2H, m), 1,49 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 1,57 (9H, s), 1,70-1,75 (1H, m), 1,82 (2H, d, *J* = 12,8 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 3,53 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 3,87-3,90 (2H, m), 6,85 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,84 (2H, d, *J* = 9,2 Hz).

[0856] Fórmula Química: $C_{17}H_{25}NO_3$, Peso Molecular: 291,39

[0857] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 25.

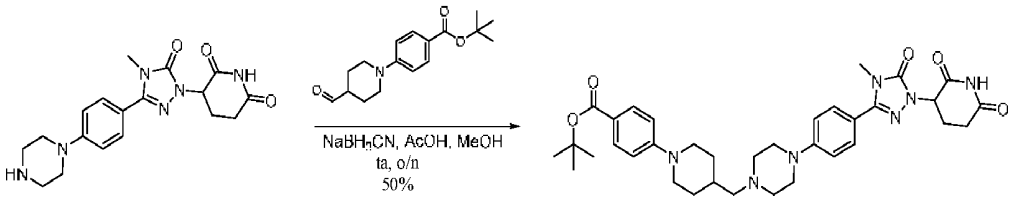
[0858] Etapa 8: Síntese de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de terc-butila



[0859] A uma solução de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila (300 mg, 1,03 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (1,31 g, 3,09 mmol) lentamente a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, esta foi filtrada e concentrada *in vacuo* para fornecer o composto 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato

de terc-butila (240 mg, 81%) como um sólido amarelo pálido.

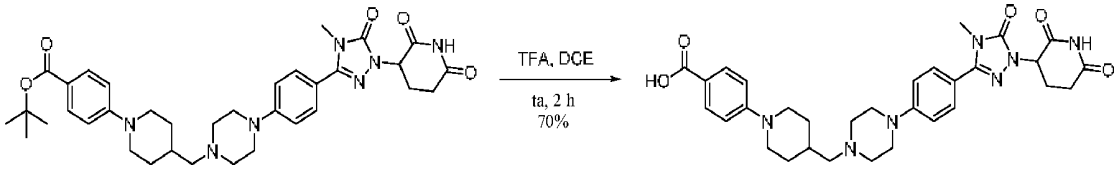
[0860] Etapa 9: Síntese de 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila



[0861] A mistura de 3-(4-metil-5-oxo-3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,54 mmol), 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de terc-butila (156 mg, 0,54 mmol), cianoboroidreto de sódio (100 mg, 1,6 mmol), e ácido acético (0,5 ml) em metanol (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em água (20 ml) e extraída com diclorometano (20 ml x 3). A fase orgânica combinada foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol = 20/1) para gerar 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila (173 mg, 50% de rendimento) como um sólido marrom.

[0862] Fórmula Química: $C_{35}H_{45}N_7O_5$, Peso Molecular: 643,78

[0863] Etapa 10: Síntese de ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico

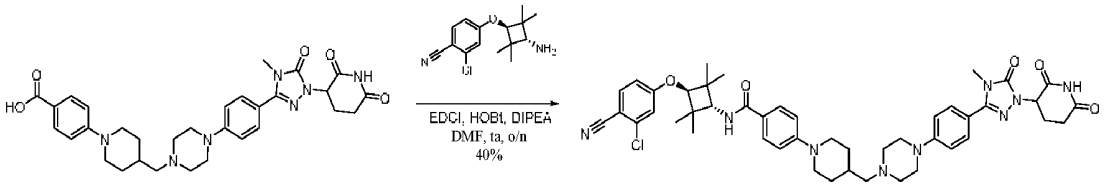


[0864] A mistura de 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butila (150 mg, 0,23 mmol) e ácido trifluoroacético (265 mg, 2,3 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml) foi agitada por 2 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* para gerar ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (95 mg, rendimento de 70%) como um sólido marrom, que foi usado diretamente na

etapa seguinte sem purificação adicional.

[0865] Fórmula Química: $C_{31}H_{37}N_7O_5$, Peso Molecular: 587,67

[0866] Etapa 11: Síntese de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida



[0867] A mistura de ácido 4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (95 mg, 0,16 mmol), 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrila (45 mg, 0,16 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (91 mg, 0,24 mmol) e etildi-isopropilamina (62 mg, 0,48 mmol) em *N*,*N*-dimetilformamida (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em água (10 ml) e extraída com diclorometano (10 ml x 3). A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por Prep-HPLC para fornecer N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (54 mg, rendimento de 40%) como um sólido branco.

[0868] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min.). Pureza de 99,4%, Rt = 3,160 min; MS Calcd.: 847,3; MS Obteve: 848,4 $[M+H]^+$.

[0869] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10

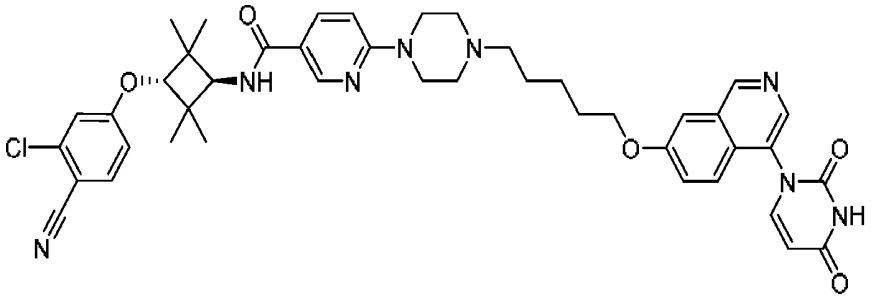
mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 94,0%, Rt = 10,750 min.

[0870] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 1,12 (7H, brs), 1,21 (8H, brs), 1,79-1,82 (3H, m), 2,08-2,12 (1H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 2,41-2,45 (3H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,76-2,87 (3H, m), 3,26-3,27 (5H, m), 3,30 (3H, s), 3,84-3,87 (2H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,32 (1H, s), 5,18 (1H, dd, *J* = 5,6, 12.8 Hz), 6,94-7,05 (5H, m), 7,20 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,73 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 11,0 (1H, s).

[0871] Fórmula Química: $C_{46}H_{54}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 848,43

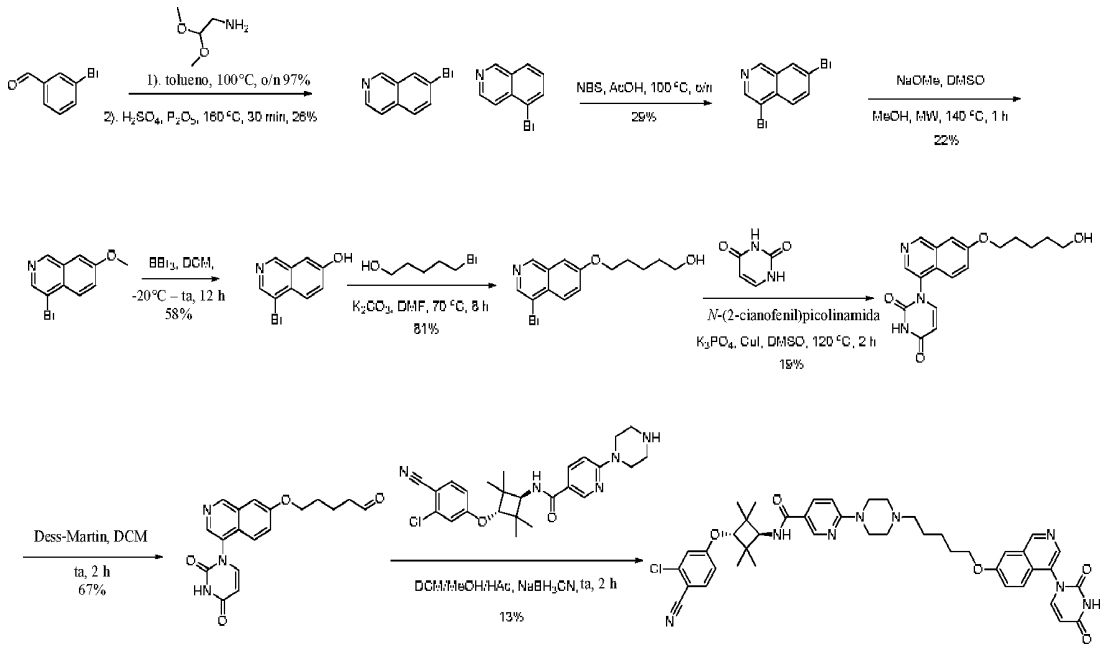
[0872] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 54

[0873] **<u>Síntese de PROTAC 79 exemplificativo</u>**

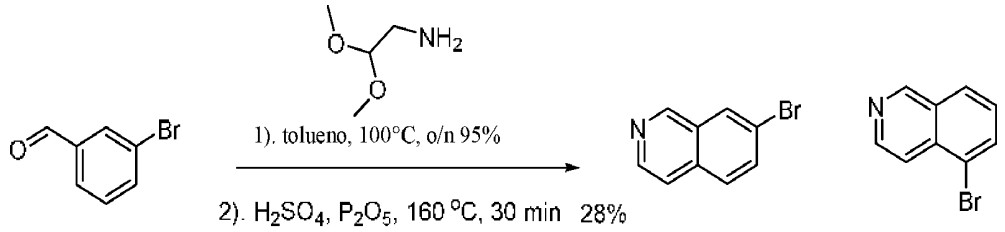


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0874] Esquema Sintético



[0875] Etapa 1: Síntese de 7-bromoisoquinolina

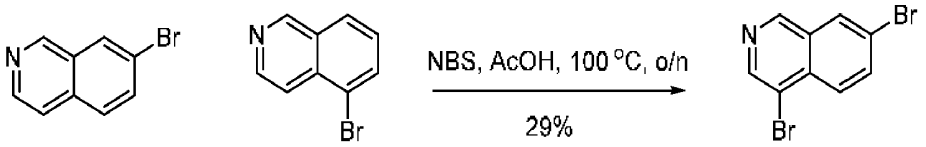


[0876] A uma solução de 3-bromobenzaldeído (50,0 g, 0,27 mol) em tolueno (250 ml) foi adicionado aminoacetaldeído acetal dimetil (31,1 g, 0,30 mol), foi agitada à temperatura ambiente por alguns minutos, e em seguida aquecida a 100 °C durante a noite. O solvente da reação foi evaporado para gerar 3-bromobenzalaminoacetal (70 g, 95%) como um óleo amarelo que foi diretamente usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0877] A uma solução de pentóxido de fósforo (140 g, 2v) em ácido sulfúrico concentrado (70 ml, 1v) agitada à temperatura ambiente por alguns minutos, e então agitada a 0 °C, 3-bromobenzalaminoacetal (70 g, 0,26 mol) foi adicionado lentamente à mistura preparada acima. Em seguida, a mistura foi aquecida a 160°C por 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi cuidadosamente vertida em água gelada (100 ml) enquanto agitada vigorosamente e, em seguida, foi filtrada, o pH foi aumentado para 9 usando-se hidróxido de sódio saturado, e extraída com diclorometano (100 ml x 3), as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio

anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*, e purificadas por gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 6:1) para gerar mistura de 7-bromoisoquinolina e 5-bromoisoquinolina (15,0 g, 28%) como um sólido amarelo.

[0878] Etapa 2: Síntese de 4,7-dibromoisoquinolina



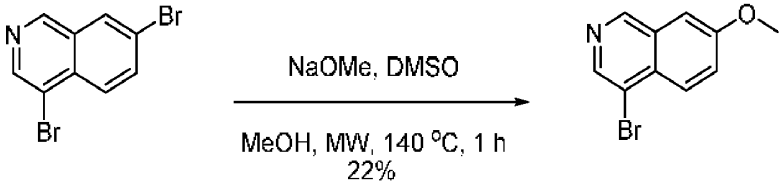
[0879] A uma solução de uma mistura de 7-bromoisoquinolina e 5-bromoisoquinolina (15,0 g, 0,072 mol) em ácido acético (30 ml) foi adicionada *N*-bromosuccinimida (19,3 g, 0,11 mol). A mistura foi aquecida a 100 °C durante a noite sob nitrogênio. Após resfriamento à temperatura ambiente, água (10 ml) foi adicionada à mistura de reação e neutralizada por hidróxido de sódio saturado. Em seguida, foi extraída com acetato de etila (10 ml x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas *in vacuo*e purificadas por gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 15:1) para gerar composto de 4,7-dibromoisoquinolina (6,0 g, 29%) como um sólido amarelo.

[0880] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87-7,90 (1H, m), 8,05 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,15 (1H, m), 8,75 (1H, s), 9,01 (1H, s).

[0881] Fórmula Química: $C_9H_5Br_2N$, Peso Molecular: 286,95

[0882] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 5.

[0883] Etapa 3: Síntese de 4-bromo-7-metoxisoquinolina



[0884] A uma solução de 4,7-dibromoisoquinolina (1,0 g, 3,5 mmol) em dimetilsulfóxido/metanol (4: 3) (10 ml) foi adicionado metanolato de sódio (0,3 g, 5,6 mmol). A mistura foi aquecida em um reator de microondas a 140 °C por 1 hora. Água (5 ml) foi adicionada à mistura e esta foi extraída com acetato de etila (5 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (5 ml x 2), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada por gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 10:1) para fornecer

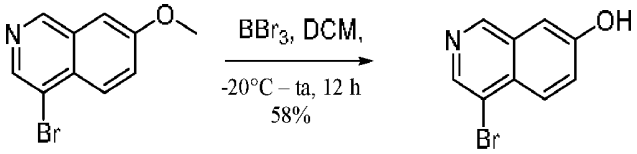
4-bromo-7-metoxisoquinolina (180 mg, 22%) como um sólido amarelo.

[0885] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 3,95 (3H, s), 7,57-7,60 (1H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,59 (1H, s), 9,21 (1H, s).

[0886] Fórmula Química: $C_{10}H_8BrNO$, Peso Molecular: 238,08

[0887] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 8.

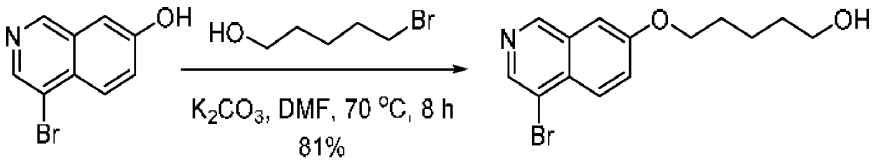
[0888] Etapa 4: Síntese de 4-bromoisoquinolina-7-ol



[0889] A uma solução de 4-bromo-7-metoxisoquinolina (110 mg, 0,46 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado BBr_3 (1,0M) em diclorometano (4,6 ml, 4,6 mmol) a -20 °C, e então agitada à temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada e neutralizada com bicarbonato de sódio saturado, e então extraída com diclorometano (5 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada por prep-TLC (petroéter/acetato de etila = 3:1) para dar 4-bromoisoquinolin-7-ol (60 mg, 58%) como um óleo leve.

[0890] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (30 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,5 mL/min; Fase Móvel: de 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] a 5% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 95% [CH_3CN] em 0,5 min, e então sob estas condições por 1,5 min, e finalmente alterada para 90% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 10% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,5 min). Pureza de 90,50%, Rt = 1,078 min; MS Calcd.: 223,7; MS Obteve: 224,7 $[M+H]^+$.

[0891] Etapa 5: Síntese de 5-(4-bromoisoquinolina-7-iloxi)pentan-1-ol



[0892] A uma solução de composto de 4-bromoisoquinolina-7-ol (0,90 g, 4,02 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado 5-bromopentano-1-ol (0,66 g, 4,02 mmol) e carbonato de potássio (0,74 g, 8,04 mmol) e, em seguida, agitou-se a 70 °C por 8 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída

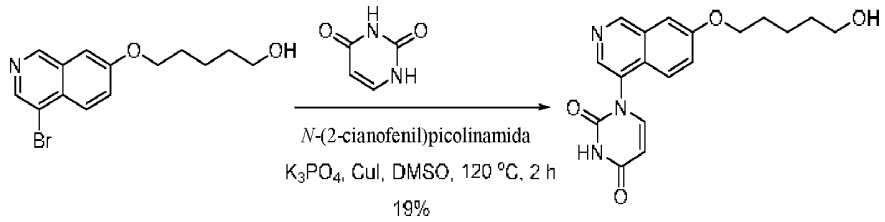
com diclorometano/metanol (10 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada por prep-TLC (diclorometano/ metanol = 15:1) para gerar 5-(4-bromoisoquinolina-7-iloxi)pentan-1-ol (1,0 g, 81%) como um sólido amarelo.

[0893] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1,49-1,51 (4H, m), 1,82 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 3,43-3,44 (2H, m), 4,16 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,41 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 7,58-7,64 (2H, m), 8,00 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,59 (1H, s), 9,19(1H, s).

[0894] Fórmula Química: $C_{14}H_{16}BrNO_2$, Peso Molecular: 310,19

[0895] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 16.

[0896] Etapa 6: Síntese de 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolina-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



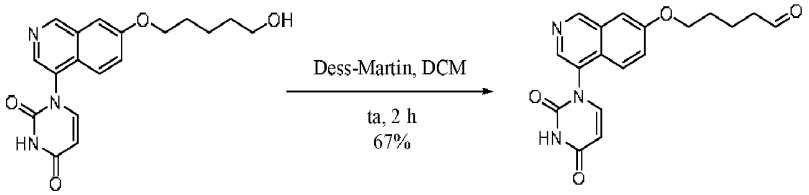
[0897] Uma solução de 5-(4-bromoisoquinolina-7-iloxi)pentan-1-ol (100 mg, 0,32 mmol), pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (48 mg, 0,38 mmol), K_3PO_4 (200 mg, 0,96 mmol), CuI (30 mg, 0,16 mmol), *N*-(2-cianofenil)picolinamida (22 mg, 0,16 mmol) em DMSO (6 ml) foi aquecida a 120 °C por 2 horas sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, vertida em água gelada e extraída com diclorometano/metanol (10 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada por prep-TLC (diclorometano/ metanol = 12:1) para fornecer 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolin-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (21 mg, 19%) como um sólido amarelo.

[0898] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1,49-1,51 (4H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 3,42-3,44 (2H, m), 4,16 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,41 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 5,75-5,78 (1H, m), 7,50 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz), 7,69-7,77 (3H, m), 8,44 (1H, s), 9,31 (1H, s), 11,61 (1H, s).

[0899] Fórmula Química: $C_{18}H_{19}N_3O_4$, Peso Molecular: 341,36

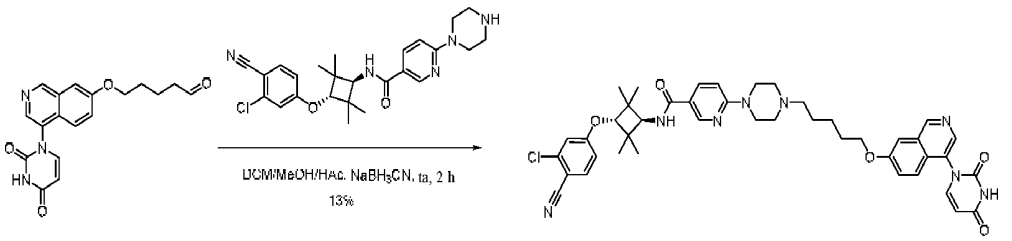
[0900] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 19.

[0901] Etapa 7: Síntese de 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidina-1(2H)-il)isoquinolina-7-iloxi)pentanal



[0902] A uma solução de 1-(7-(5-hidroxipentiloxi)isoquinolina-4-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (30 mg, 0,088 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (112 mg, 0,26 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi adicionada a água (10,0 ml) e extraída com diclorometano (10,0 ml x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificada por prep-TLC (diclorometano/ metanol = 12:1) para gerar 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidina-1(2H)-il)isoquinolina-7-iloxi)pentanal (20 mg, 67%) como um sólido amarelo.

[0903] Etapa 8: Síntese de *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0904] A uma solução de 5-(4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentanal (20 mg, 0,058 mmol) em metanol seco/1,2-dicloroetano/HOAc (5 ml/3 ml/0,1 ml) foi adicionada *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (27 mg, 0,058 mmol). A mistura foi deixada agitar durante 30 minutos sob gás de N_2. Então, cianoboroidreto de sódio (7 mg, 0,116 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada agitar ao longo da noite. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre diclorometano e água, lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado *in vacuo* para gerar o produto bruto. O resíduo foi purificado por prep-HPLC para gerar composto de

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (6,0 mg, 13%) como um sólido amarelo.

[0905] LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de FLuxo: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, e então sob essas condições por 1,0 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 0,7 min). Pureza de 93,61%, Rt = 2,885 min.; MS Calcd.: 790,3; MS Obteve: 791,3 $[M+H]^+$.

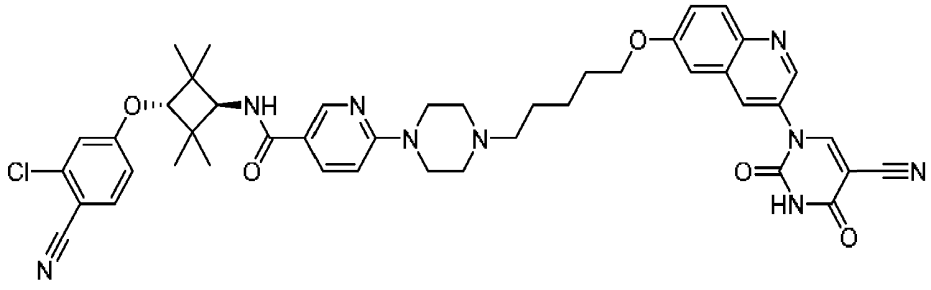
[0906] HPLC (Agilent HPLC 1200, Coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Taxa de Fluxo: 1,0 mL/min; Fase móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, e então sob estas condições por 5 min, e finalmente alterada para 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob estas condições por 5 min). Pureza de 92,34%, Rt = 9,952 min.

[0907] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,49-1,57 (4H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 2,67-2,68 (1H, m), 3,58-3,60 (4H, m), 4,05(1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,17-4,20 (2H, m), 4,30 (1H, s), 5,76(1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,86(1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,50-7,52 (1H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,70-7,76 (3H, m), 7,90-7,97 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,62 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 9,31 (1H, s).

[0908] Fórmula Química: $C_{43}H_{47}ClN_8O_5$, Peso Molecular: 791,34

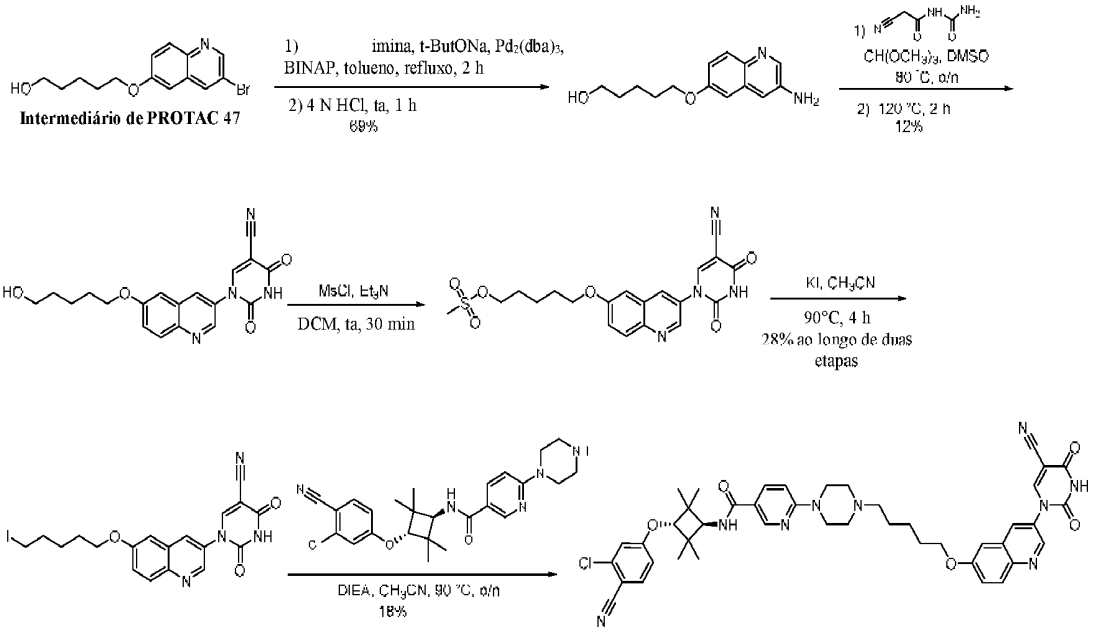
[0909] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 47.

[0910] **<u>Síntese de PROTAC 80 exemplificativo</u>**

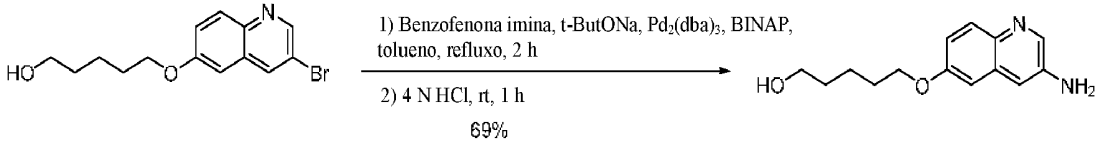


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida

[0911] Esquema Sintético



[0912] Etapa 1: Síntese de 5-(3-aminoquinolina-6-iloxi)pentan-1-ol



[0913] A uma solução de 5-(3-bromoquinolina-6-iloxi)pentan-1-ol (1,1 g, 3,6 mmol), benzofenona imina (684 mg, 3,8 mmol) e terc-butóxido de sódio (691 mg, 7,2 mmol) em tolueno (20 mL) foram adicionados (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (448 mg, 0,7 mmol) e tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (207 mg, 0,36 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi posta em refluxo por 2 horas. Após resfriada até a temperatura ambiente, água (20 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída por acetato de etila (10 mL x 3), lavada com solução salina (20 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. Depois, HCl 4N (5 mL) foi adicionado ao filtrado, a mistura foi agitada por uma hora. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi extraída com água (10 mL x 3). Em seguida, a fase de água combinada foi ajustada para Ph = 9 com sat. $NAHCO_3$, extraído por acetato de etila (10 Ml x 3), seco sobre Na anidro$_2SO_4$, filtrada e concentrada.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (diclorometano/metanol = 8/1) para gerar 5-(3-aminoquinolina-6-iloxi)pentan-1-ol (600 mg, 69% de rendimento) como um sólido branco.

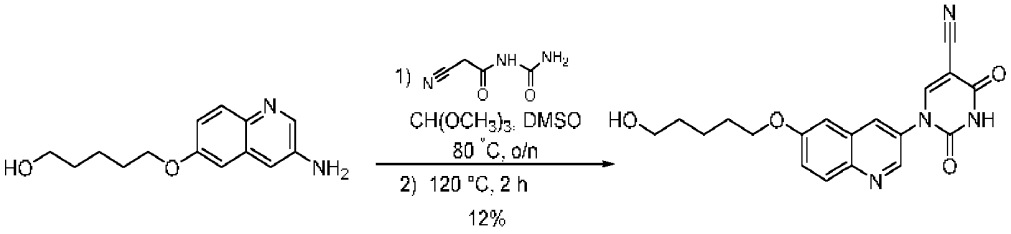
[0914] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Vazão: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 1,6 min, então sob esta condição por 1,4 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Pureza é 97,35%, Rt = 1,361 min. MS Calcd.: 246,14; MS Obteve: 247,3 $[M+H]^+$.

[0915] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45-1,49 (4H, m), 1,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,42 (2H, dd, J = 11,2, 6,0 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,60 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,8 Hz).

[0916] Fórmula Química: $C_{14}H_{18}N_2O_2$, Peso Molecular: 246,30.

[0917] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 18.

[0918] Etapa 2: Síntese de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolina-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrila



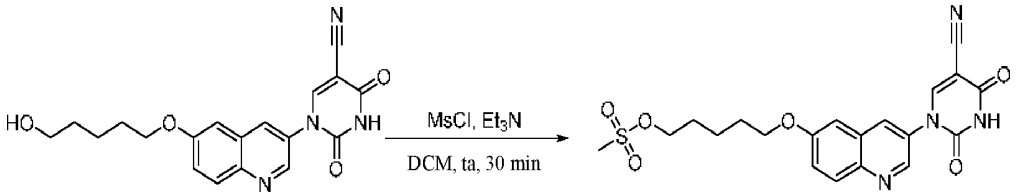
[0919] A solução de 5-(3-aminoquinolina-6-iloxi)pentan-1-ol (600 mg, 2,44 mmol), *N*-carbamoil-2-cianoacetamida (1,2 g, 9,76 mmol) e trimetoximetano (1,0 g, 9,76 mmol) em dimetilsulfóxido (10 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite e a mistura de reação continuou a agitação a 120 °C por 2 horas. Após resfriada até a temperatura ambiente, água (30 mL) foi adicionada à mistura e um sólido branco resultou. A mistura resultante foi filtrada e o sólido foi purificado por Prep-HPLC para gerar 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolina-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrila (110 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco.

[0920] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49-1,51 (4H, m), 1,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,43 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,41 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,95 (1H, s), 12,31 (1H, brs).

[0921] Fórmula Química: $C_{19}H_{18}N_4O_4$, Peso Molecular: 366,37.

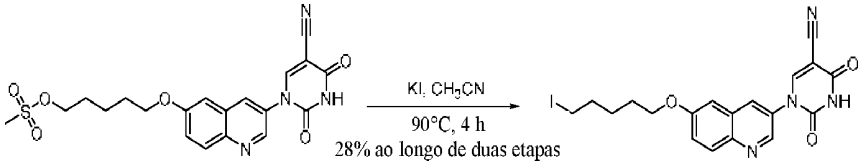
[0922] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 18.

[0923] Etapa 3: Síntese de Metanossulfonato de 5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidina-1(2H)-il)quinolina-6-iloxi)pentila



[0924] A uma solução de 1-(6-(5-hidroxipentiloxi)quinolina-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrila (110 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (98 mg, 0,90 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (51 mg, 0,45 mmol) a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Então, água (5 mL) foi adicionada à mistura, e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (5 mL x 3), lavada com solução salina (5 mL x 3), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O produto bruto (150 mg) foi usado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional.

[0925] Etapa 4: Síntese de 1-(6-(5-iodopentiloxi)quinolina-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrila

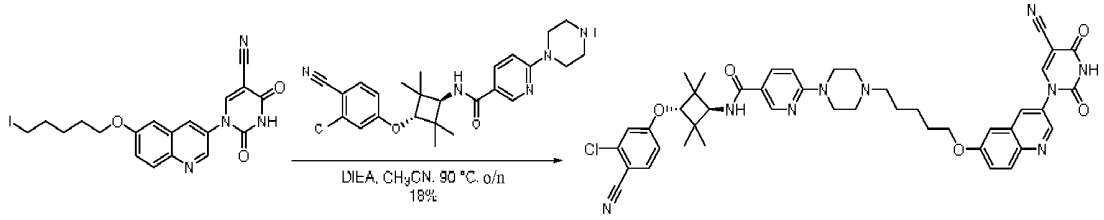


[0926] A uma solução de metanossulfonato de 5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidina-1(2H)-il)quinolina-6-iloxi)pentila (150 mg) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado iodeto de potássio (50 mg, 0,3 mmol), e a mistura foi agitada a 90 °C por 4 horas. Após resfriado até a temperatura ambiente, água (5 mL) foi adicionada à mistura e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (5 mL x 3), lavada com solução salina (5 mL x 3), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e

concentrada. O resíduo foi purificado por Prep-TLC (diclorometano/metanol = 10/1) para gerar o produto desejado (40 mg, rendimento de 28% ao longo de duas etapas).

[0927] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Vazão: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 90% [(total de 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total de 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] a 10% [(total de 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 90% [(total 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 1,6 min, então sob esta condição por 2,4 min, finalmente alterado para 90% [(total 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=900/100 (v/v)] e 10% [(total de 10 mM $AcONH_4$) água/CH_3CN=100/900 (v/v)] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min.) Pureza é 66,97%, Rt = 2,066 min. MS Calcd.: 476,03; MS Obteve: 477,0 $[M+H]^+$.

[0928] Etapa 5: Síntese de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida



[0929] Uma solução de 1-(6-(5-iodopentiloxi)quinolina-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrila (40 mg, 0,08 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (39 mg, 0,08 mmol), e etildi-isopropilamina (30 mg, 0,25 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi agitada a 90 °C durante a noite. Após resfriada até a temperatura ambiente, água (5 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 mL x 3), lavada com solução salina (5 mL x 3), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por Prep-HPLC para dar *N*-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-di-idropirimidin-1(2H)-il)quinolina-6-iloxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (12 mg, rendimento de 18%) como um sólido branco.

[0930] LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, Coluna: Waters X-Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Vazão: 2,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 3,0 min, então sob esta condição por 1,0 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 0,7 min). Pureza é 94,03%, Rt = 2,703 min; MS Calcd.: 815,33; MS Obteve: 816,3 $[M+H]^+$.

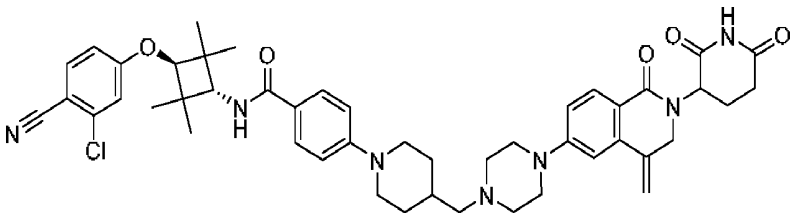
[0931] HPLC (Agilent HPLC 1200, coluna: Waters X-Bridge C18 (150 mm*4,6 mm*3,5 µm); Temperatura da Coluna: 40 °C; Vazão: 1,0 mL/min; Fase Móvel: de 95% [água + 10 mM NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] a 0% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 100% [CH_3CN] em 10 min, então sob esta condição por 5 min, finalmente alterado para 95% [água + 10 mM de NH_4HCO_3] e 5% [CH_3CN] em 0,1 min e sob esta condição por 5 min.) Pureza é 96,02%, Rt = 9,232 min.

[0932] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,50-1,57 (4H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 2,45-2,50 (4H, m), 3,59 (4H, s), 4,05 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,30 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 5,2, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,96 (1H, s), 12,28 (1H, brs).

[0933] Fórmula Química: $C_{44}H_{46}ClN_9O_5$, Peso Molecular: 816,35.

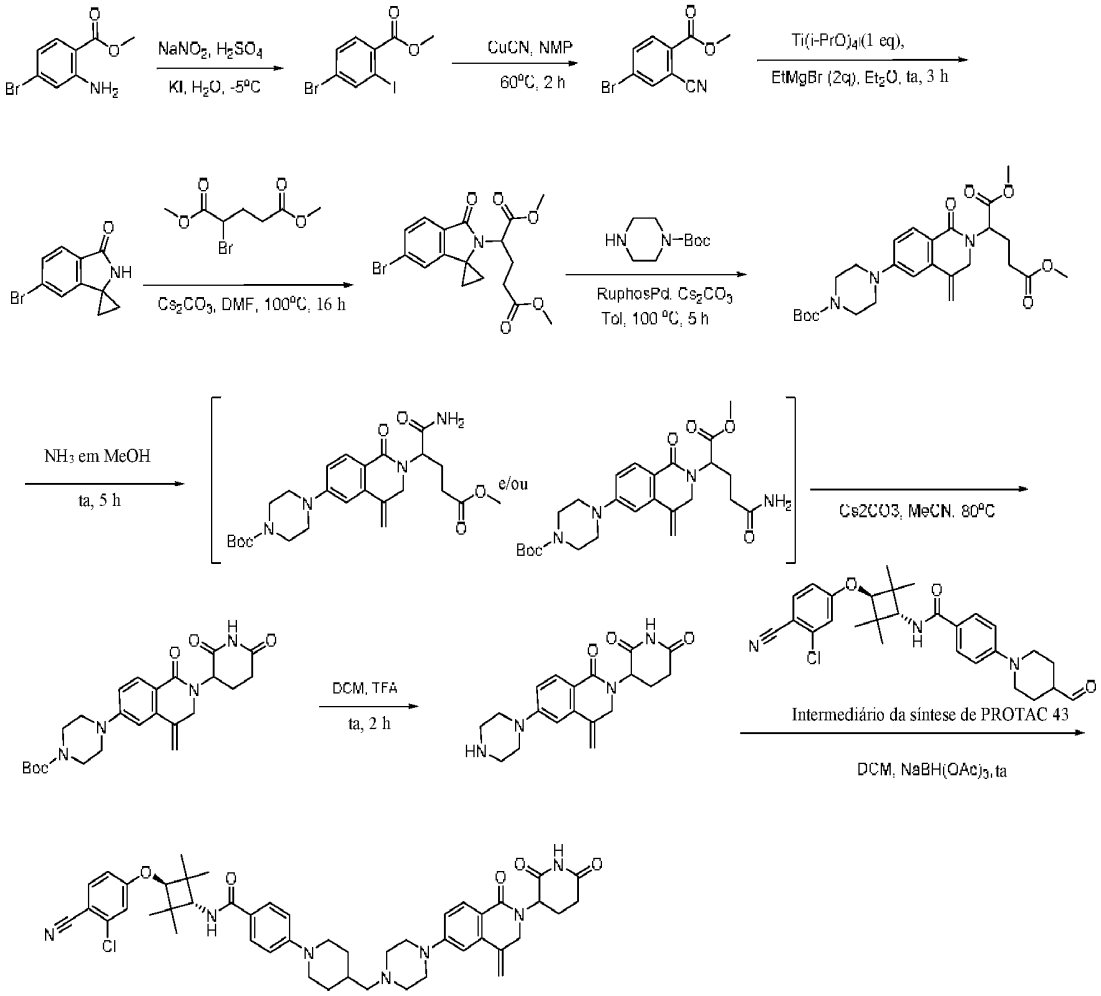
[0934] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 46.

[0935] **<u>Síntese de PROTAC 81 exemplificativo</u>**



N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0936] Esquema de Reação:



[0937] Etapa 1: Síntese de 4-bromo-2-iodobenzoato de metila

[0938] Em um balão de fundo redondo de 3 gargalos de 1000 mL, foi colocado 2-amino-4-bromobenzoato de metila (5,0 g, 21,73 mmol, 1,00 equiv), uma solução de ácido sulfúrico (20%) (20 mL) em água (100 mL). Isto foi seguido pela adição de uma solução de $NaNO_2$ (1,8 g, 26,09 mmol, 1,20 equiv) em água (20 mL) gota a gota com agitação a 0°C, após agitação por 1 hora a 0 °C. A isto foi adicionada uma solução de iodopotássio (7,21 g, 43,43 mmol, 2,00 equiv) em água (30 mL) gota a gota com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 1 hora a 0 °C em banho de água/gelo. A reação foi então interrompida pela adição de 200 mL de água/gelo. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL x 3) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com solução salina (100 mL x 1). O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de

petróleo (1/5). Isto resultou em 5,97 g (81%) de 4-bromo-2-iodobenzoato de metila como óleo amarelo claro.

[0939] Etapa 2: Síntese de 4-bromo-2-cianobenzoato de metila

[0940] Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foi colocado 4-bromo-2-iodobenzoato de metila (5,8 g, 17,01 mmol, 1,00 equiv), NMP (60 mL), CuCN (1,82 g, 20,45 mmol, 1,20 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 horas a 60°C em banho de óleo. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL x 2) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com FeSO4 (50 mL x 2). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1/3). Isto resultou em 3,68 g (90%) de 4-bromo-2-cianobenzoato de metila como um sólido branco.

[0941] Etapa 3: Síntese de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-3'-ona

[0942] Em um balão de fundo redondo de 100 mL com 3 gargalos, purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 4-bromo-2-cianobenzoato de metila (2,0 g, 8,33 mmol, 1,00 equiv), éter (40 mL), propan-2-iltitânio de 2-(propan-2-iloxi)propano propan-2-ol di-hidratado (2,75 mL, 1,10 equiv). Isto foi seguido pela adição de EtMgBr (3M) (5,5 mL, 2,00 equiv) gota a gota com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de 20 mL de cloreto de hidrogênio (1M). A solução resultante foi extraída com acetato de etila(50 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas e secas sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (7/3). Isto resultou em 409 mg (21%) de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-3'-ona como um sólido amarelo.

[0943] LC-MS (ES^+): m/z 238,00, 240,00 [MH^+], t_R = 0,79 min (corrida de 1,90 minutos).

[0944] Etapa 4: Síntese de 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-2'-il)pentanodioato de dimetila

[0945] Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocado 6'-

bromospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-3'-ona (895,0 mg, 3,76 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (15,0 mL), Cs_2CO_3 (2,44 g, 7,49 mmol, 2,00 equiv), 2-bromopentanodioato de 1,5-dimetila (2,69 g, 11,25 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada durante a noite a 100°C em banho de óleo. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (50 ml x 2) e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com solução salina (50 mL x 2). A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (3/7). Isto resultou em 740,0 mg (50%) de dimetil 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-2'-il)pentanodioato como óleo amarelo claro.

[0946] LC-MS (ES^+): m/z 395,85, 397,85 [MH^+], t_R = 1,01 min (corrida de 1,90 minutos).

[0947] Etapa 5: Síntese de 2-(6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-metileno-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)pentanodioato de dimetila

[0948] Em um balão de fundo redondo de 20 mL purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio, foi colocado 2-(6'-bromo-3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-2'-il)pentanodioato de dimetila (740,0 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (418,0 mg, 2,24 mmol, 1,20 equiv), Cs_2CO_3 (1,217 g, 3,74 mmol, 2,00 equiv), RuphosPd (140,5 mg, 0,17 mmol, 0,10 equiv). A solução resultante foi agitada por 8 horas a 100°C em um banho de óleo. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/éter de petróleo (1/1). Isto resultou em 303,0 mg (32%) de 2-(6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-metileno-1-oxo-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)pentanodioato de dimetila como um óleo amarelo claro.

[0949] LC-MS (ES^+): m/z 502,20 [MH^+], t_R = 0,96 min, (corrida de 1,90 minuto).

[0950] Etapa 6: Síntese de 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila

[0951] Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi colocado 2-(6-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-il)pentanodioato de 1,5-dimetila (400 mg, 0,80 mmol, 1 equiv), MeOH (50 mL), NH_3 . A solução resultante foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). Isto resultou em 100 mg (25,77%) de 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (e/ou seu regioisômero como mostrado no esquema acima) como um sólido amarelo.

[0952] Etapa 7: Síntese de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila

[0953] Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocado 4-[2-(1-carbamoil-4-metoxi-4-oxobutil)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (188 mg, 0,39 mmol, 1 equiv), acetonitrila (20 mL), Cs_2CO_3 (629,5 mg, 1,93 mmol, 5 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 horas a 80°C em banho de óleo. Os sólidos foram filtrados. O resíduo foi aplicado em uma coluna de gel de sílica com diclorometano/metanol (20:1). As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isto resultou em 100 mg (56,94%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido amarelo.

[0954] Etapa 8: Síntese de 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-il]piperidina-2,6-diona (sal de Trifluoroacetato)

[0955] Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocado 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilideno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (120 mg, 0,26 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 mL), TFA (1,5 mL). A solução resultante foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. Isto resultou em 93 mg (77,86%) de 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-

1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-2-il]piperidina-2,6-diona (sal de TFA) como um sólido amarelo.

[0956] Etapa 9: Síntese de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0957] Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi colocada 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (83 mg, 0,17 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 mL), 3-[4-metilideno-1-oxo-6-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-il]piperidina-2,6-diona (sal de TFA) (91,2 mg, 0,20 mmol, 1,2 equiv), $NaBH(OAc)_3$ (106,8 mg, 0,50 mmol, 3 equiv). A solução resultante foi agitada durante 1 noite à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de água. A solução resultante foi extraída com diclorometano. A mistura resultante foi lavada com solução salina. A mistura foi seca sobre sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições: Coluna, Coluna XBridge Prep C18 OBD, 19 150mm 5 um; fase móvel, água (10mmol/L NH_4HCO_3) e acetonitrila (58,0% de acetonitrila até 78,0% em 8 min); Detector, UV 254 nm. O produto foi obtido e concentrado sob vácuo e liofilizado. Isto resultou em 80,3 mg (57,42%) de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida como um sólido branco.

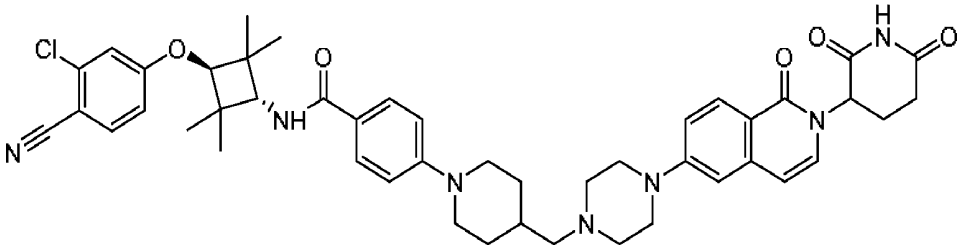
[0958] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,88(s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,78-7,72(m, 3H), 7,50-7,47 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09-6,94(m, 5H), 5,75 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,15-4,95(m, 1H), 4,32(s, 1H), 4,21-4,04 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 7H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,40-1,16 (m, 9H), 1,16-1,09 (m, 6H);

[0959] LC-MS (ES^+): m/z 832,35 [MH^+], t_R = 1,53 min, (corrida de 3,00 minutos).

[0960] Fórmula Química: $C_{47}H_{54}ClN_7O_5$ [831,39]

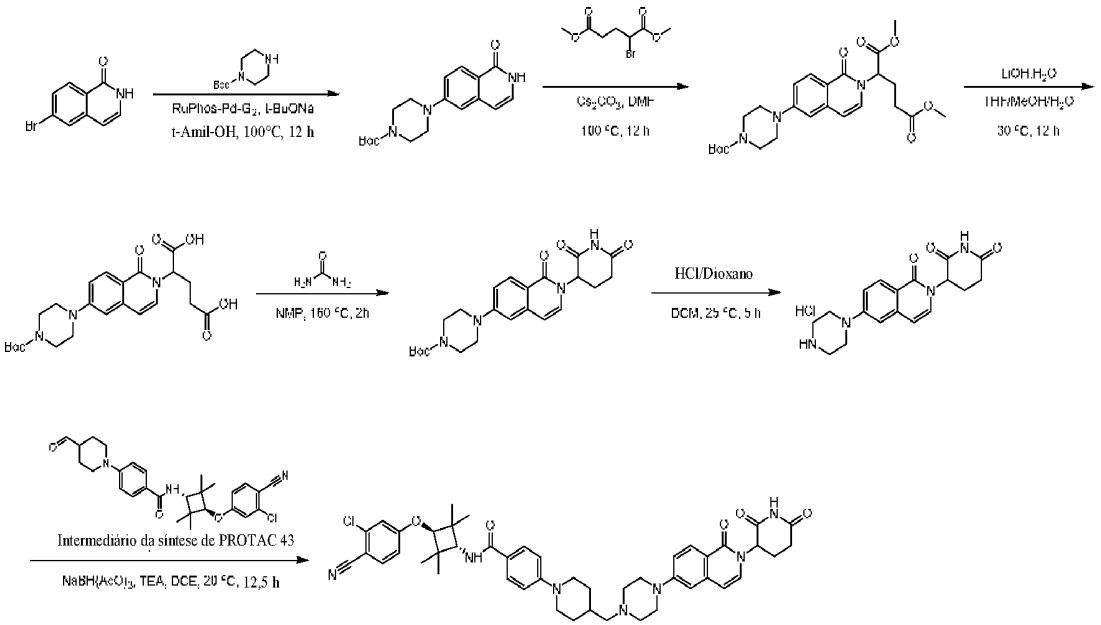
[0961] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 54

[0962] **Síntese de PROTAC 82 exemplificativo**

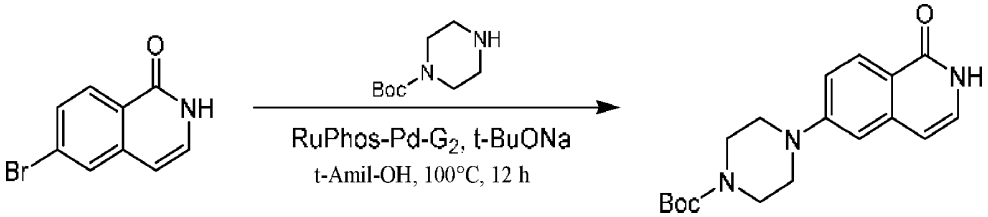


N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida

[0963] Esquema sintético



[0964] Etapa 1: Preparação de 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[0965] Uma mistura de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (2 g, 8,93 mmol, 1 *eq*), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,49 g, 13,39 mmol, 1,5 *eq*), terc-butóxido de sódio (2 M, 13,4 mL, 3 *eq*) e [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paládio;diciclohexil-[2-(2,6-di-isopropoxifenil)fenil]fosfina (693 mg, 0,89 mmol, 0,1

eq) em álcool terc-amílico (30 mL) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 100 °C por 12 horas sob atmosfera de nitrogênio. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (50 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila = 20:1 a 3:1) para gerar 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,3 g, 6,98 mmol, 78% de rendimento) como um sólido branco.

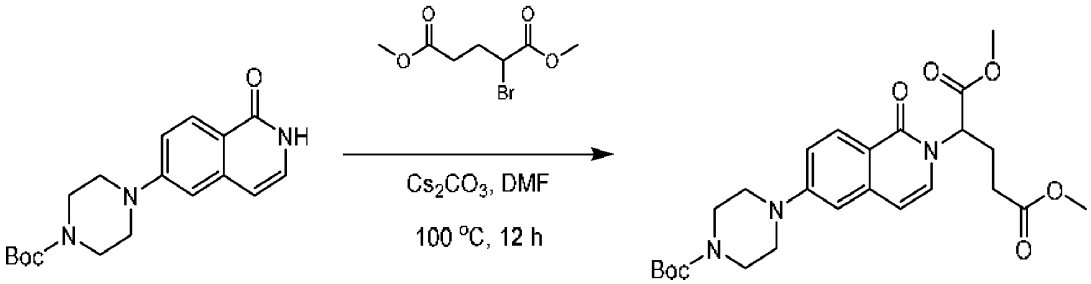
[0966] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 330,1 $[M+1]^+$

[0967] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 10,73 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 4H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 1,50 (s, 9H)

[0968] Fórmula Química: $C_{18}H_{23}N_3O_3$, Peso Molecular: 329,39

[0969] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 23.

[0970] Etapa 2: Síntese de 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilazin-1- il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioato de dimetila



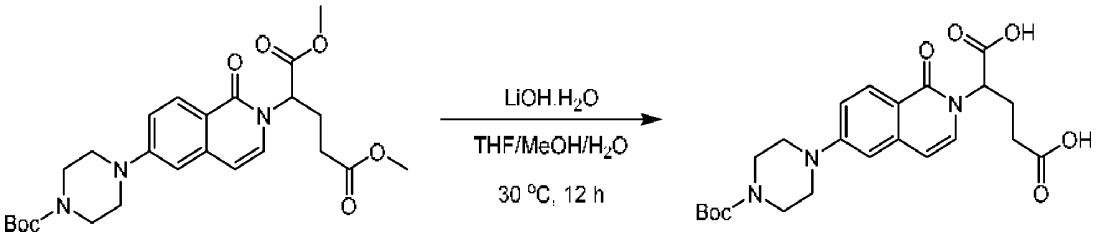
[0971] A uma solução de 4-(1-oxo-2H-isoquinolin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (800 mg, 2,43 mmol, 1 *eq*) em dimetilformamida (16 mL) foram adicionados carbonato de césio (2,37 g, 7,29 mmol, 3 *eq*) e 2-bromopentanodioato de dimetila (696 mg, 2,91 mmol, 1,2 *eq*). A mistura foi agitada a 100°C por 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi ajustada para pH 4~5 com ácido clorídrico (1 M). A reação foi diluída com água (60 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução

salina saturada (30 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar o produto bruto 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioato de dimetila (700 mg, bruto) como um óleo amarelo claro, sem purificação adicional.

[0972] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 474,1 $[M+1]^+$

[0973] Fórmula Química: $C_{25}H_{33}N_3O_7$, Peso Molecular: 487,55

[0974] Etapa 3: Síntese de ácido 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilazina-1-il)-1-oxo-2- isoquinolil]pentanodioico

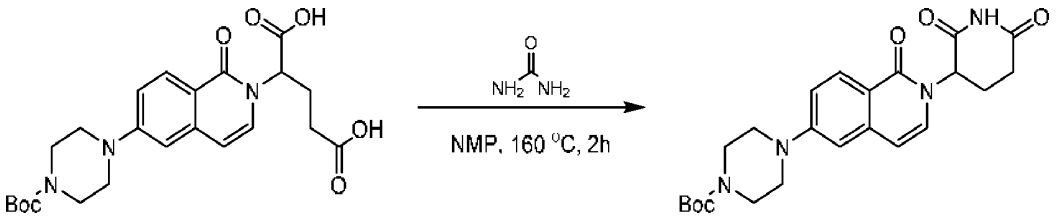


[0975] A uma solução de 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioato de dimetila (800 mg, 1,64 mmol, 1 *eq*) em tetra-hidrofurano (5 mL), metanol (5 mL) e água (5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (413 mg, 9,85 mmol, 6 *eq*). A mistura foi agitada a 30°C por 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A reação foi ajustada para pH 4~5 com ácido clorídrico (1 M) e diluída com água (25 mL). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (15 ml x 3). A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar o produto bruto ácido 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilazina-1-il)-1-oxo-2-isoquinolil]pentanodioico (800 mg, bruto) como um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0976] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 460,1 $[M+1]^+$

[0977] Fórmula Química: $C_{23}H_{29}N_3O_7$, Peso Molecular: 459,49

[0978] Etapa 4: Síntese de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



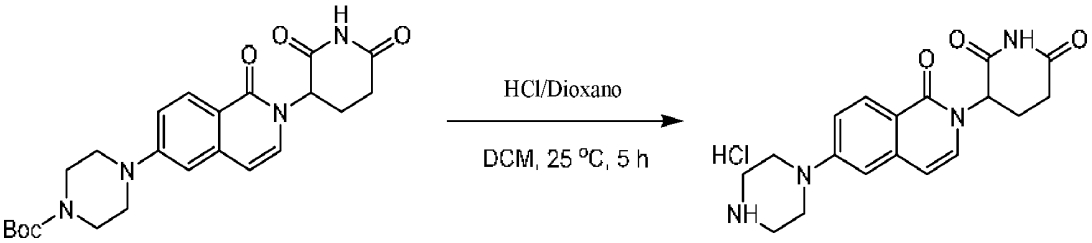
[0979] A uma solução de ácido 2-[6-(4-terc-butoxicarbonilazin-1-il)-1-oxo-

2-isoquinolil]pentanodioico (800 mg, 1,74 mmol, 1 *eq*) em N-metil-2-pirrolidona (10 mL) foi adicionada ureia (522 mg, 8,71 mmol, 5 *eq*). A mistura foi agitada a 160°C por 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (25 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (30 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; fase móvel: [água(0,225% FA)-ACN];B%: 30ACN%-60ACN%,30min; 50%min). 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,22 mmol, 13% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

[0980] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 441,1 $[M+1]^+$

[0981] Fórmula Química: $C_{23}H_{28}N_4O_5$, Peso Molecular: 440,49

[0982] Etapa 5: Síntese de 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina-2,6-diona

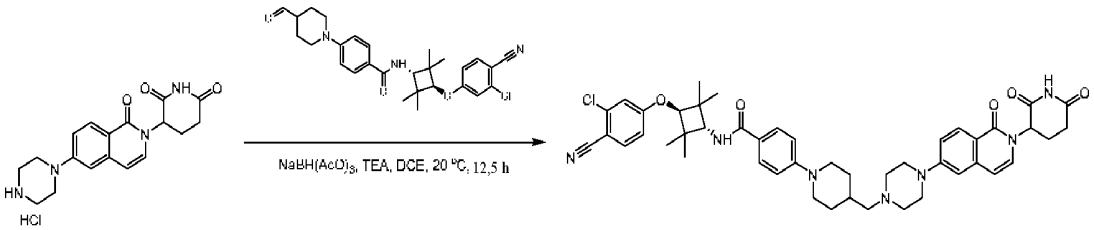


[0983] A uma solução de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,22 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ácido clorídrico 4 M em dioxano (3 mL, 52.86 *eq*). A mistura foi agitada a 25°C por 4 horas. LCMS mostrou que 14% da matéria-prima permaneceu e a reação foi agitada mais 1 hora. Cromatografia de camada fina (diclorometano: metanol = 10:1) mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover diclorometano, dioxano e ácido clorídrico para gerar o produto bruto 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina-2,6-diona (85 mg, bruto, cloridrato) como um sólido amarelo claro.

[0984] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 341,0 $[M+1]^+$.

[0985] Fórmula Química: $C_{18}H_{20}N_4O_3$, Peso Molecular: 340,38

[0986] Etapa 6: Síntese de N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil- ciclobutil]-4-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzamida



[0987] A uma solução de 3-(1-oxo-6-piperazin-1-il-2-isoquinolil)piperidina-2,6-diona (85 mg, 0,22 mmol, 1 *eq*, cloridrato) em 1,2-dicloroetano (4 mL) foram adicionadas trietilamina (0,9 mmol, 0,12 mL, 4 *eq*) e N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4- formil-1-piperidil)benzamida (111 mg, 0,22 mmol, 1 *eq*). A mistura foi agitada a 20°C por 0,5 hora. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (95 mg, 0,45 mmol, 2 *eq*) foi adicionado e a mistura foi agitada a 20°C por 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover 1,2-dicloroetano. O resíduo foi dissolvido em dimetilformamida (3 mL) e filtrado. O filtro foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna: Fenomenex Synergi C18 150*25*10um;fase móvel: [água(0,05% HCl)-ACN];B%: 23%-53%,10 min) N-[3-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-[4-[[4- [2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-6-isoquinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzamida (50,9 mg, 0,05 mmol, 25% de rendimento, 95,8% de pureza, cloridrato) como um sólido branco.

[0988] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 818,4 $[M+1]^+$.

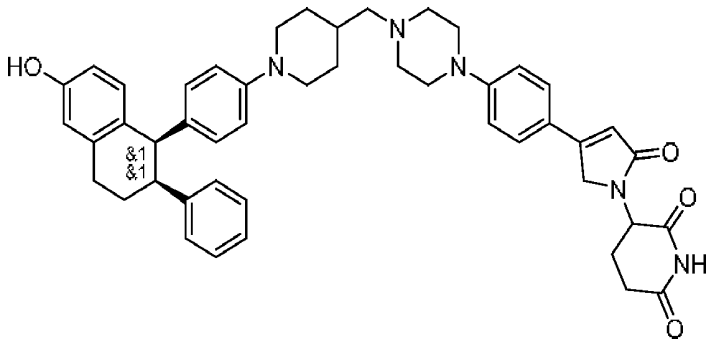
[0989] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,07 - 10,90 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,58 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 7,01 (dd, *J*=2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,56 - 6,37 (m, 1H), 6,56 - 6,37 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,06 (d, *J*=9,2 Hz, 3H), 3,87 (br d, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 4H), 3,00 - 2,76 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 3H),

1,55 - 1,30 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)

[0990] Fórmula Química: $C_{46}H_{52}ClN_7O_5$, Peso Molecular: 818,40

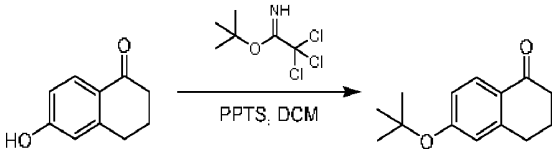
[0991] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 53.

[0992] **Síntese de PROTAC 89 exemplificativo**



3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6- hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona

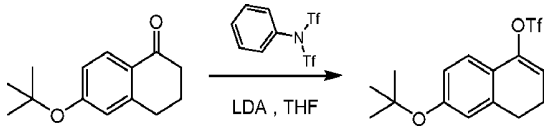
[0993] Etapa 1: Preparação de 6-terc-butoxitetralin-1-ona



[0994] A uma solução agitada de 6-hidroxitetralin-1-ona (50 g, 308,29 mmol, 1 *eq*) em diclorometano anidro (2000 mL) a 0 °C foi adicionado 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butila (67,36 g, 308,29 mmol, 55 mL, 1 *eq*) e piridínio para-toluenossulfonato (7,75 g, 30,83 mmol, 0,1 *eq*). A mistura de reação foi agitada a 10 °C por 3 horas. Uma porção adicional de 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butila (67,36 g, 308,29 mmol, 55 mL, 1 *eq*) e piridínio para-toluenossulfonato (7,75 g, 30,83 mmol, 0,1 *eq*) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a 10 °C por 15 horas. Este processo foi repetido três vezes. A cromatografia de camada fina (éter de petróleo: acetato de etila = 3:1, R_f = 0,8) mostrou que a maior parte do reagente ainda permaneceu, a mistura de reação foi agitada a 10°C por 72 horas. A mistura de reação foi interrompida pela adição de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio (1500 mL) a 15 °C e então extraída com diclorometano (300 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro,

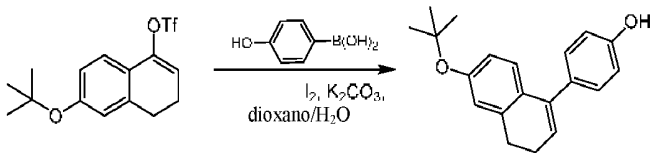
filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 100/1, 50/1) para gerar 6-terc-butoxitetralin-1-ona (21 g, 96,20 mmol, 31% de rendimento) como um óleo amarelo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,93-3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

[0995] Etapa 2: Preparação de (6-terc-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanossulfonato



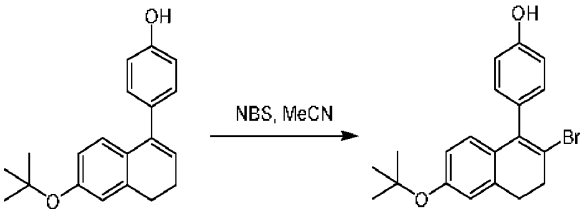
[0996] A uma solução de 6-terc-butoxetralina-1-ona (40 g, 183,24 mmol, 1 *eq*) em tetrahidrofurano (500 mL) foi adicionada di-isopropilamida de lítio (2 M, 137 mL, 1,5 *eq*) a -70 °C. A mistura foi agitada a -70°C por 1 hora, em seguida 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometsulfonil) metanossulfonamida (72,01 g, 201,56 mmol, 1,1 *eq*) em tetra-hidrofurano (200 mL) foi adicionada gota a gota à mistura. A mistura de reação foi agitada a 20 °C por 2 horas. Cromatografia de camada fina (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) mostrou que a reação foi concluída. Cloreto de amônio saturado (300 mL) foi adicionado à mistura, a fase orgânica foi separada. Acetato de etila (500 mL x 3) foi adicionado à mistura, a mistura resultante foi lavada com salmoura (1000 mL x 2). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila=1:0 a 50:1) para produzir (6-terc-butoxi- 3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanossulfonato (52 g, 144,64 mmol, 78% de rendimento, 97% de pureza) como um óleo amarelo. LC-MS (ESI) *m/z*: 294,9 $[M+1-56]^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0997] Etapa 3: Preparação de 4-(6-*terc*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



[0998] A uma solução de (6-terc-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanossulfonato (52 g, 148,42 mmol, 1 *eq*), ácido (4-hidroxifenil)borônico (24,57 g, 178,11 mmol, 1,2 *eq*) em dioxano (800 mL) e água (150 mL) foi adicionado carbonato de potássio (41,03 g, 296,84 mmol, 2 *eq*) e dicloreto de (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paládio(II) (10,86 g, 14,84 mmol, 0,1 *eq*) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 10 horas. A cromatografia de camada fina (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) mostrou que a reação foi concluída. O resíduo foi diluído com água (500 mL) e extraído com acetato de etila (500 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1000 mL x 2), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: tetraidrofurano = 50:1 a 20:1) para produzir 4-(6-*terc*-butoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenol (43 g, 131,46 mmol, 88% de rendimento, 90% de pureza) como um óleo amarelo. LCMS (ESI) *m/z*: 239,1 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)

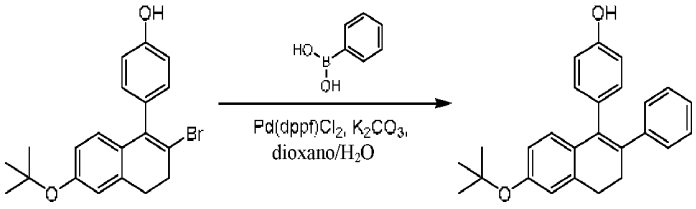
[0999] Etapa 4: Preparação de 4-(2-bromo-6-*terc*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



[01000] A uma solução de 4-(6-terc-butoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenol (1 g, 3,06 mmol, 1 *eq*) em acetonitrila (20 mL) foi adicionada *N*-bromosuccinimida (489 mg, 2,75 mmol, 0,9 *eq*) em três porções. A mistura de reação foi agitada a 20 °C por 1,5 horas. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com acetato de

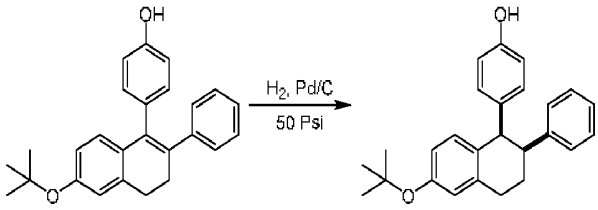
etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 2), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila = 1:0 a 20:1) para produzir 4-(2- bromo-6-*terc*-butoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenol (1 g, 2,46 mmol, 80% de rendimento, 91% de pureza) como um óleo amarelo. LC-MS (ESI) *m/z*: 316,9 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,96 (s, 4H), 1,35 (s, 9H).

[01001] Etapa 5: Preparação de 4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



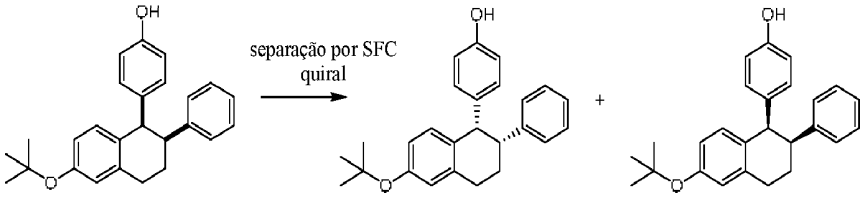
[01002] A uma solução de 4-(2-bromo-6-*terc*-butoxi-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenol (1 g, 2,46 mmol, 1 *eq*), ácido fenilborônico (314 mg, 2,58 mmol, 1,05 *eq*) em dioxano (10 mL) e água (2 mL) foi adicionado carbonato de potássio (678 mg, 4,91 mmol, 2 *eq*) e dicloreto de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paládio(II) (179 mg, 0,24 mmol, 0,1 *eq*) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 12 horas. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL x 3), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila = 1:0 a 10:1) para obter 4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-3,4-di-hidronaftaleno-1-il)fenol (930 mg, 2,35 mmol, 95% de rendimento, 93% de pureza) como um óleo laranja. LCMS (ESI) *m/z*: 314,1 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 3H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)

[01003] Etapa 6: Preparação de 4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol



[01004] A uma solução de 4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (930 mg, 2,35 mmol, 1 *eq*) em tetrahidrofurano (20 mL) e metanol (4 mL) foi adicionado paládio em catalisador de carvão ativado (100 mg, 10% de pureza) sob nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada em vácuo e purgada com hidrogênio três vezes. A mistura foi agitada sob hidrogênio (50 Psi) a 30 °C por 36 horas. LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi filtrada e a solução foi concentrada. O material resultante foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional para gerar *cis*-4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2,14 mmol, 91% de rendimento, 91% de pureza) como um sólido branco. LC-MS (ESI) *m/z*: 317,0 $[M+1-56]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,12 (m, 3H), 6,89 - 6,78 (m, 4H), 6,74 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, *J* = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)

[01005] Etapa 7: Preparação de WX-ARV-HD-012-E1, 4-[(1S,2R)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol

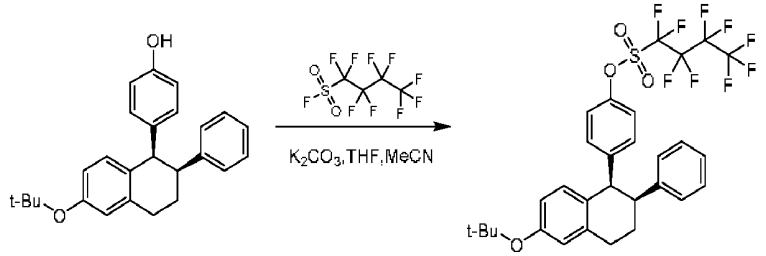


[01006] 4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2,13 mmol, 1 *eq*) foi submetido a cromatografia de fluido supercrítico para separação quiral (coluna: AD, 250 mm x 30 mm, 5 um; fase móvel: 0,1% hidróxido de amônio em metanol, 20% - 20%, 4,2 min para cada corrida) para obter 4-[(*1S, 2R*)-6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1,04 mmol, 97% de rendimento, 92% de pureza) como a primeira fração e 4-[(*1R, 2S*)-6-*terc*- butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1,04 mmol, 97% de rendimento, 92% de pureza) como uma segunda fração. Fração 1: $[\square]_D$ = +336,9 (C = 0,50 g/100 mL em acetato de etila),

LC-MS (ESI) *m/z*: 395,1 $[M+23]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 6,87 - 6,79 (m, 3H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,09 - 2,89 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

[01007] Fração 2: $[\alpha]_D$ = -334,1 (C = 0,50 g/100 mL em acetato de etila), LC-MS (ESI) *m/z*: 395,2 $[M+23]^+$; ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,02 (s, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,88 - 6,78 (m, 3H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,08 - 2,90 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

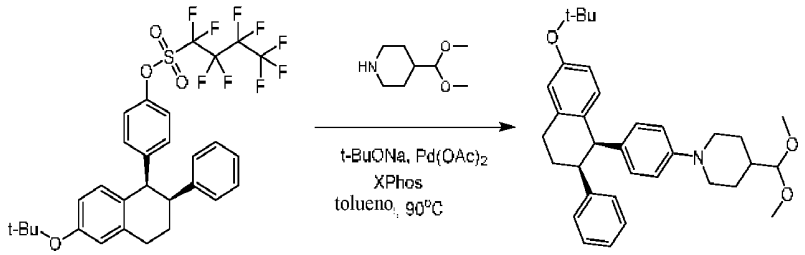
[01008] Etapa 8: Preparação de 4-(6-benziloxi-2-fenil-3,4-dihidronaftaleno-1-il)fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato



[01009] A uma solução de 4-[(*1R,2S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (1 g, 2,68 mmol, 1 eq) e fluoreto de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonila (811 mg, 2,68 mmol, 1 eq) em tetrahidrofurano (5 mL) e acetonitrila (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (557 mg, 4,03 mmol, 1,5 eq). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 16 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 10 : 1) indicou que a matéria prima foi consumida completamente e um novo ponto formado. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila = 1:0 a 50:1). O composto desejado [4-[(*1R,2S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1,6 g, 2,44 mmol, 91% de rendimento) foi obtido como um óleo incolor. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,11 (m, 3H), 6,94 - 6,86 (m, 3H), 6,84 - 6,73 (m, 4H), 6,46 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,33 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,16 - 2,95 (m, 2H),

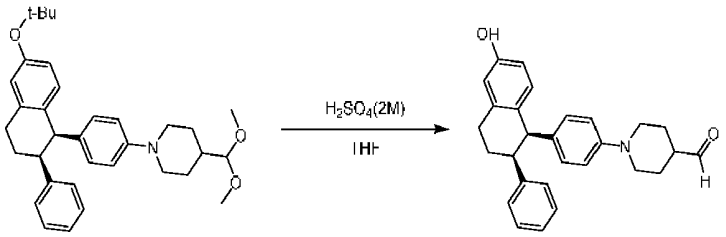
2,20 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

[01010] Etapa 9: Preparação de 1-[4-(6-benziloxi-2-fenil-3, 4-di-iidronaftalen-1-il) fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina



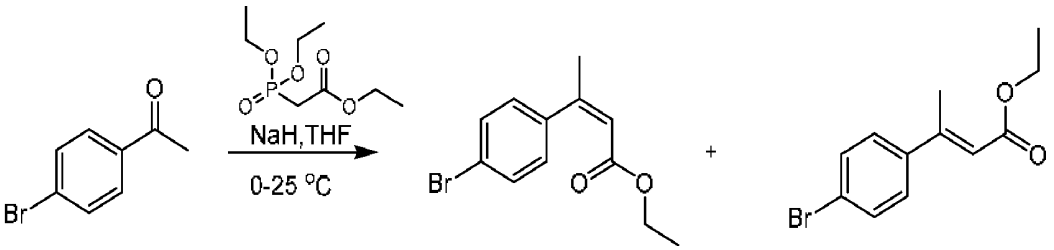
[01011] Uma mistura de [4-[(*1R,2S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1,6 g, 2,44 mmol, 1 eq), 4-(dimetoximetil)piperidina (584 mg, 3,67 mmol, 1,5 eq), terc-butóxido de sódio (705 mg, 7,33 mmol, 3 eq), acetato de paládio (82 mg, 0,37 mmol, 0,15 eq) e diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (233 mg, 0,49 mmol, 0,2 eq) em tolueno (30 mL) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio 3 vezes e, em seguida, a mistura foi agitada a 90 °C por 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. LC-MS mostrou um pico principal com MS desejado detectado. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 10:1) indicou que a matéria prima foi consumida completamente e um novo ponto formado. A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila (50 mL), filtrada em um plugue de celite, o bolo de filtro foi lavado com acetato de etila (30 mL). O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo: acetato de etila = 100:1 a 10:1). O composto desejado 1-[4-[(*1R,2S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina (1,1 g, 2,14 mmol, 87% de rendimento) foi obtido como um sólido branco. LCMS (ESI) *m/z*: 514,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,11 (m, 3H), 6,88 - 6,78 (m, 4H), 6,73 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 7H), 3,13 - 2,96 (m, 2H), 2,54 (d, J=2,0, 12,0 Hz, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,63 (m, 4H), 1,49 - 1,31 (m, 11H).

[01012] Etapa 10: Preparação de 1-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]-2-fenil-tetralin-6-ol



[01013] A uma solução de 1-[4-[(1R,2S)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4- (dimetoximetil)piperidina (1,1 g, 2,14 mmol, 1 eq) em tetrahidrofurano (45 mL) foi adicionado sulfúrico ácido (2 M, 43 mL, 40 eq). A mistura de reação foi agitada a 70 °C por 1 hora. Cromatografia de Camada Fina (éter de petróleo: acetato de etila = 3:1) indicou que a matéria prima foi consumida completamente e um novo ponto formado. A mistura de reação foi suprimida pela adição de solução de bicarbonato de sódio saturada até pH = 7~8, e extraída com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. O composto desejado 1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldeído (900 mg, 2,14 mmol, 99% de rendimento, 97% de pureza) foi obtido como sólido amarelo claro. LCMS MS (ESI) *m/z*: 412,1 $[M+1]^+$

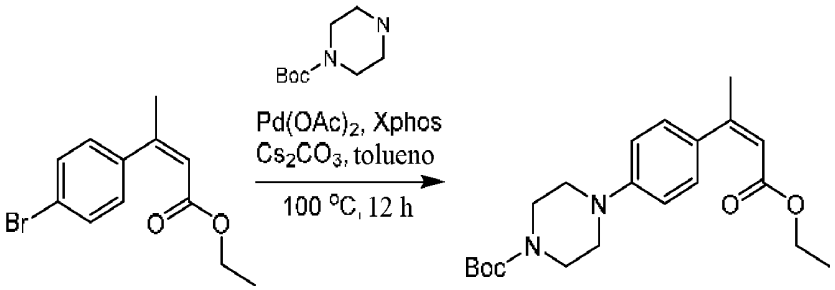
[01014] Etapa 11: Preparação de (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato de etila



[01015] A uma suspensão de hidreto de sódio (2,41 g, 60,29 mmol, 60% de pureza, 1,2 eq) em tetrahidrofurano (100 mL) resfriado até 0 °C foi adicionado lentamente 2-dietetofosacetato de etila (13,52 g, 60,29 mmol, 12 mL, 1,2 eq) e a mistura de reação foi agitada a 25°C por 1 hora. Uma solução de 1-(4-bromofenil)etanona (10 g, 50,24 mmol, 1 eq) em tetrahidrofurano (100 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada a 25°C por 12 horas. A esta mistura foi adicionado cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (100 ml x 3). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por prep-HPLC

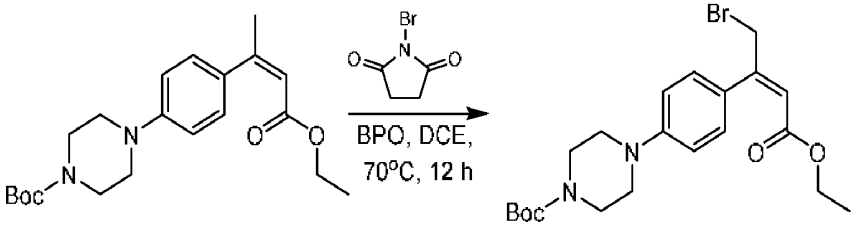
(acetonitrila: água = 50:1 a 5:1). (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato de etila (6,6 g, 24,52 mmol, 48,9% de rendimento) foi obtido como um óleo amarelo e (E)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato de etila (2,6 g, 9,66 mmol, 19,3% de rendimento) também foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS (ESI) *m/z*: 270,0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,02 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,02 (q, *J*=14,4 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,13 (q, *J*=14,4 Hz, 3H).

[01016] Etapa 12: Preparação de 4-[4-[(Z)-3-ethxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



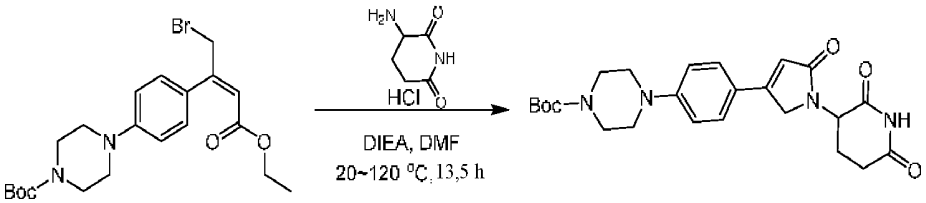
[01017] Uma mistura de (Z)-3-(4-bromofenil)but-2-enoato de etila (2,0 g, 7,43 mmol, 1 eq), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,08 g, 11,15 mmol, 1,5 eq), carbonato de césio (4,84 g, 14,86 mmol, 2 eq), acetato de paládio (334 mg, 1,49 mmol, 0,2 eq) e XPhos (708 mg, 1,49 mmol, 0,2 eq) em tolueno (30 Ml) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio três vezes. A mistura resultante foi agitada a 100°C por 12 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi lavada em solução salina saturada (30 mL x 2) e extraída com acetato de etila (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna: Phenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm,10 um; fase móvel: [água (ácido fórmico a 0.225%) - acetonitrila]; B%: 50% de acetonitrila-80% de acetonitrila, 30 min). 4-[4-[(Z)-3-etóxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,24 g, 5,83 mmol, 78% de rendimento, 97% de pureza) foi obtido como um sólido branco. LC/MS (ESI) *m/z*: 375,1 $[M]^+$.

[01018] Etapa 13: Preparação de 4-[4-[(E)-1-(bromometil) -3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01019] A uma solução de 4-[4-[(Z)-3-etoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enil]fenil] piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 2,60 mmol, 1 eq) e 1-bromopirrolidina-2,5-diona (462,93 mg, 2,60 mmol, 1 eq) em dicloroetano (10 Ml) foi adicionado peróxido de benzoíla (189 mg, 0,78 mmol, 0,3 eq). A mistura foi desgaseificada e purgada com nitrogênio por 3 vezes. A mistura resultante foi agitada a 70°C por 12 horas sob atmosfera de nitrogênio. LC-MS mostrou que ~24% do composto desejado foi detectado. A mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada (25 mL x 2) e extraída com diclorometano (40 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo/ acetato de etila = 50:1 a 25:1). 4-[4-[(E)-1-(bromometil)-3-etóxi-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (0,3 g, 0,43 mmol, 16% de rendimento, 65% de pureza) foi obtido como um óleo amarelo. LC/MS (ESI) *m/z*: 453,0 $[M+1]^+$.

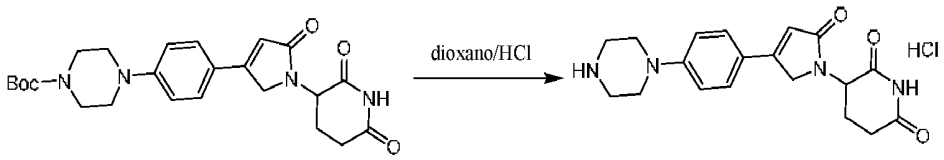
[01020] Etapa 14: Preparação de 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01021] A uma mistura de 3-aminopiperidina-2,6-diona (84,95 mg, 0,52 mmol, 1,2 eq, sal de HCl) em dimetilformamida (3 mL) foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (556 mg, 4,30 mmol, 0,7 mL, 10 eq). A mistura foi agitada a 20°C por 1 hora. Em seguida, 4-[4-[(E)-1-(bromometil)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (0,3 g, 0,43 mmol, 1 eq) foi

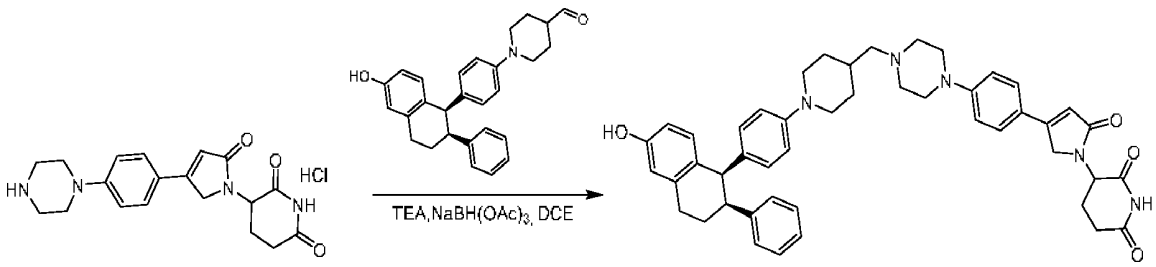
adicionado à reação e a mistura foi agitada a 50 °C por 0,5 hora. A mistura resultante foi ainda aquecida até 120°C e agitada por 12 horas. LC-MS mostrou que um composto desejado foi detectado. A mistura de reação foi resfriada, diluída com acetato de etila, lavada com solução aquosa saturada (25 mL x 2) e extraída com acetato de etila (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por trituração com éter metil terc-butílico (15 mL). O produto 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il] fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (175 mg, 0,23 mmol, 52% de rendimento, 58% de pureza) foi obtido como um sólido marrom. LC/MS (ESI) *m/z*: 455,1 $[M+1]^+$.

[01022] Etapa 15: Preaparação de 3-[5-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona



[01023] A uma solução de 4-[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il] fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (175 mg, 0,22 mmol, 1 eq) foi adicionado HCl em dioxano (4 M, 5 mL). A mistura foi agitada a 20°C por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para obter um resíduo. 3-[5-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (260 mg, bruto, sal de HCl) foi obtida como um sólido marrom. LC/MS (ESI) *m/z*: 355,1 $[M+1]^+$.

[01024] Etapa 16: Preparação de 3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6- hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (**PROTAC 89** exemplificativo)



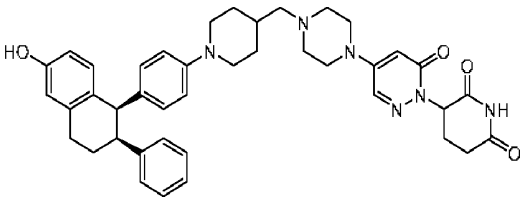
[01025] A uma solução de 3-[5-oxo-3-(4-piperazin-1-ilfenil)-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (260 mg, 0,66 mmol, 1 eq, sal de HCl) em dicloroetano (3

mL) foi adicionada trietilamina (202 mg, 2,00 mmol, 0,3 mL, 3 eq) e 1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldeído (109 mg, 0,26 mmol, 0,4 eq). A mistura foi agitada a 25 °C por 15 min e, em seguida, acetato de boro-hidreto de sódio (282 mg, 1,33 mmol, 2 eq) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25 °C por mais 11,5 horas. LC-MS mostrou que ~74% do composto desejado foi detectado. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução salina saturada (20 mL x 2) e extraída com diclorometano (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para gerar um resíduo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm, 10 um; fase móvel: [água (ácido fórmico a 0,225%) - acetonitrila]; B%: 22%-43% em 10 min). O produto 3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]fenil]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (38,7 mg, 0,04 mmol, 7% de rendimento, 95% de pureza, sal formiato) foi obtido como um sólido marrom.

[01026] LC/MS (ESI) *m/z*: 750,3 $[M+1]^+$;

[01027] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 10,95 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,47 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,19 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,91 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,49 - 3,48 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04 - 2,79 (m, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,52 (d, J=2,0 Hz, 2H), 2,47 (b s, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,18 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,59 (m, 4H), 1,22 - 1,06 (m, 2H).

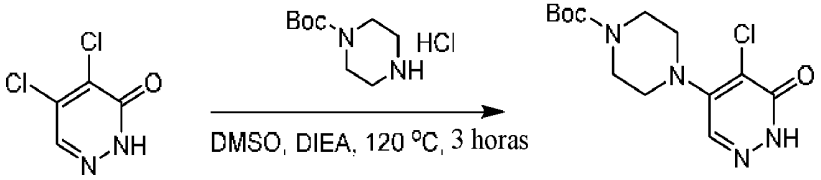
[01028] **<u>Síntese de PROTAC 102 exemplificativo</u>**



3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-

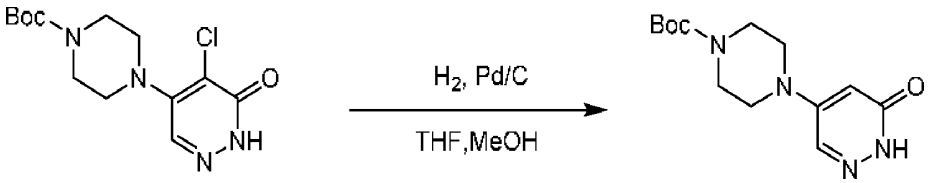
piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona

[01029] Etapa 1: Preparação de 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01030] A uma solução de 4,5-dicloro-1H-piridazina-6-ona (5 g, 30,31 mmol, 1 eq) em dimetilsulfóxido (100 Ml) foram adicionados di-isopropiletilamina (11,75 g, 90,92 mmol, 3 eq) e cloridrato de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (6,75 g, 30,31 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 120°C por 3 horas. A mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e interrompida pela adição de água (500 mL), então extraída com acetato de etila (100 ml x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (100 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (diclorometano: álcool metílico = 200:1 a 100:1). 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (8,18 g, 24,95 mmol, 82% de rendimento, 96% de pureza) foi obtido como sólido amarelo. LC/MS (ESI) *m/z*: 315,1 $[M+1]^+$;^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,64 - 3.57 (m, 4H), 3,44 - 3,36 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

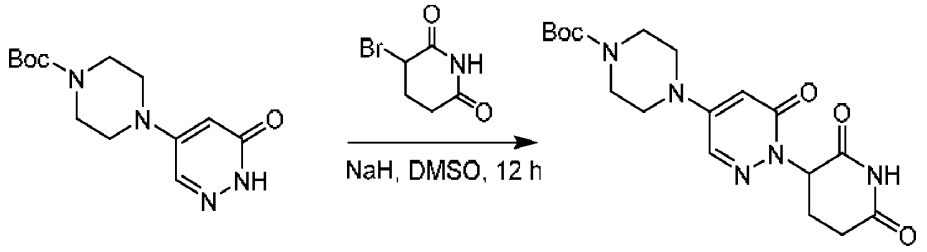
[01031] Etapa 2: Preparação de 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01032] A uma solução de 4-(5-cloro-6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 3,18 mmol, 1 eq) em tetrahidrofurano (1 mL) e metanol (9 mL) foi adicionado catalisador de paládio/carvão ativo (200 mg, 10% de pureza) sob nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com hidrogênio várias vezes. A mistura foi agitada sob hidrogênio (45 Psi) a

25 °C por 0,5 hora. A reação foi basificada com trietilamina e, em seguida, foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, bruto) foi obtido como um sólido branco. LC/MS (ESI) *m/z*: 281,1 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 12,22 (br s, 1H), 10,38 - 10,03 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 4H), 3,04 (br d, *J*=7,2 Hz, 4H), 1,41 (s, 9H).

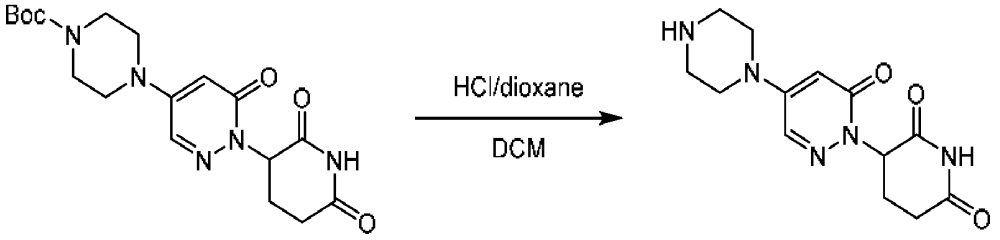
[01033] Etapa 3: Preparação de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-oxo-piridazin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01034] A uma solução de 4-(6-oxo-1H-piridazin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (950 mg, 3,39 mmol, 1 eq) em dimetilsulfóxido (15 mL) foi adicionado hidreto de sódio (271 mg, 6,78 mmol, 60% de pureza, 2 eq) a 25 °C seguido pela adição de 3-bromopiperidina-2,6-diona (650 mg, 3,39 mmol, 1 eq). A mistura foi agitada a 25°C por 12 horas. A mistura resultante foi filtrada e interrompida pela adição de água (200 mL), e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). As fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (50 mL x 3), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna: Phenomenex luna C18 250 x 50 mm, 10 um;fase móvel: [água (ácido fórmico a 0,225%) - ACN]; B%: 16%-46% em 30 min). 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-oxo-piridazin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (190 mg, 0,48 mmol, 14% de rendimento) foi obtido como um sólido branco. LC/MS (ESI) *m/z*: 392,1 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J*=5,3, 11,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,34 (s, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,58 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

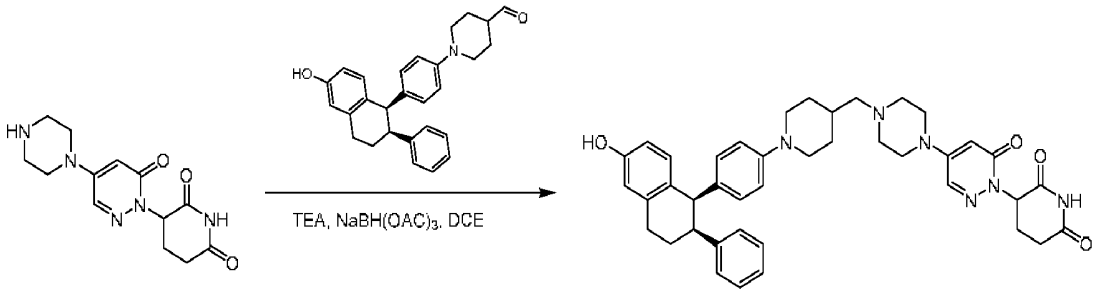
[01035] Etapa 4: Preparação de 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il)

piperidina-2,6-diona



[01036] A uma mistura de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-oxo-piridazin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (190 mg, 0,48 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (2 mL) foi adicionado cloridrato em dioxano (4 M, 10 mL, 78 *eq*). A mistura foi agitada a 25°C por 0,5 hora. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para remover o dioxano. O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. O composto 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il)piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,36 mmol, 75% de rendimento, cloridrato) foi obtido como um sólido amarelo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 292,0 $[M+1]^+$.

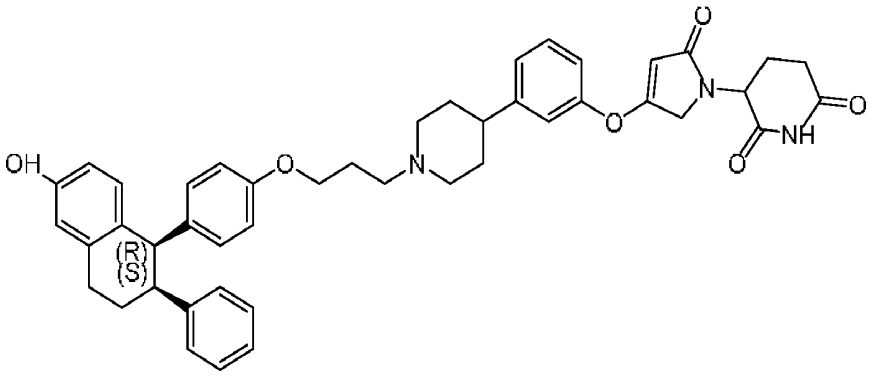
[01037] Etapa 5: Preparação de 3-[4-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona (**PROTAC 102** exemplificativo)



[01038] A uma solução de 3-(6-oxo-4-piperazin-1-il-piridazin-1-il)piperidina-2,6-diona (57 mg, 0,17 mmol, 1,2 *eq*, sal de cloridrato) e 1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] piperidina-4-carbaldeído (60 mg, 0,14 mmol, 1 *eq*, ver etapa 10, síntese de PROTAC 89 exemplificativo) em 1,2-dicloroetano (3 Ml) foi adicionada trietilamina (30 mg, 0,29 mmol, 2 *eq*) e a mistura foi agitada a 25 °C por 0,5 hora. Em seguida, triacetoxiborohidreto de sódio (93 mg, 0,43 mmol, 3 *eq*) foi adicionado. A mistura foi ainda agitada a 25 °C por 0,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover 1,2-dicloroetano. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Luna C18 150 x 25 mm, 5 um; fase móvel: [água (ácido fórmico a 0,225%) - ACN]; B%: 18%-38%

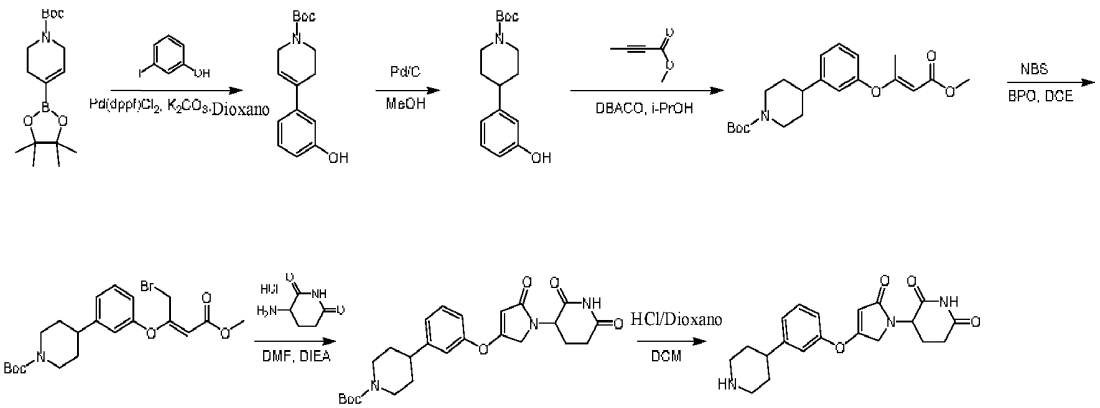
em 7,8 min). Composto 3-[4-[4-[[1- [4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-6-oxo-piridazin-1-il]piperidina-2,6-diona (33 mg, 0,04 mmol, 30% de rendimento, 99% de pureza, sal formiato) foi obtido como um sólido branco. LC/MS (ESI) *m/z*: 687,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 10,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 6,83 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,47 (dd, *J*=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,84 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J*=5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,02 - 2,79 (m, 3H), 2,57 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,52 (d, *J*=2,0 Hz, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,42 (d, *J*=4,8 Hz, 5H), 2,20 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,73 (d, *J*=14,0 Hz, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 2H).

[01039] <u>Síntese de PROTAC 106 exemplificativo</u>

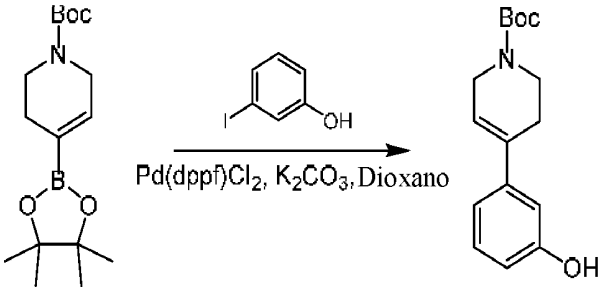


3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona

[01040] Esquema Sintético parte 1



[01041] Etapa 1: Preparação de 4-(3-hidroxifenil)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butila

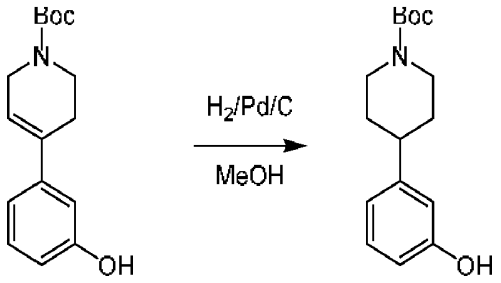


[01042] A uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butila (7,00 g, 22,64 mmol, 1,00 *eq*) e 3-iodofenol (4,98 g, 22,64 mmol, 1,00 *eq*) em dioxano (100 mL) e água (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (6,26 g, 45,28 mmol, 2,00 *eq*) e ciclopentil(difenil)fosfo;dicloropaládio;ferro (1,66 g, 2,26 mmol, 0,10 *eq*) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 90°C por 4 horas sob nitrogênio. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi vertida em água (500 mL) e filtrada, o filtrado diluído com acetato de etila (200 mL) e extraído com acetato de etila (300 mL * 3), a fase orgânica combinada lavada com solução salina saturada (150 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (éter de petróleo:acetato de etila = 10/1 a 8/1). 4-(3-hidroxifenil)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butila (4,00 g, 14,53 mmol, 64% de rendimento) foi obtido como um sólido branco

[01043] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 298,1 $[M+23]^+$

[01044] Fórmula Química: $C_{16}H_{21}NO_3$, Peso Molecular: 275,34

[01045] Etapa 2: Preparação de 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



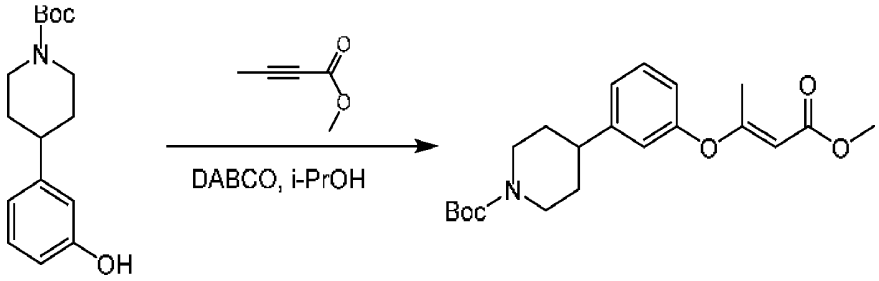
[01046] A uma solução de 4-(3-hidroxifenil)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-

carboxilato de terc-butila (4,00 g, 14,53 mmol, 1,00 *eq*) em metanol (4 mL) foi adicionado paládio em catalisador de carvão ativado (1,00 g, 10% de pureza) sob nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com hidrogênio várias vezes. A mistura foi agitada sob hidrogênio (40 psi) a 30°C por 4 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi filtrada e concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila bruto (4,00 g, bruto) como um sólido esbranquiçado foi obtido

[01047] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 300 $[M+23]^+$

[01048] Fórmula Química: $C_{16}H_{23}NO_3$, Peso Molecular: 277,36

[01049] Etapa 3: Preparação de 4-[3-[(E)-3-metóxi-1-metil-3-oxo- prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila

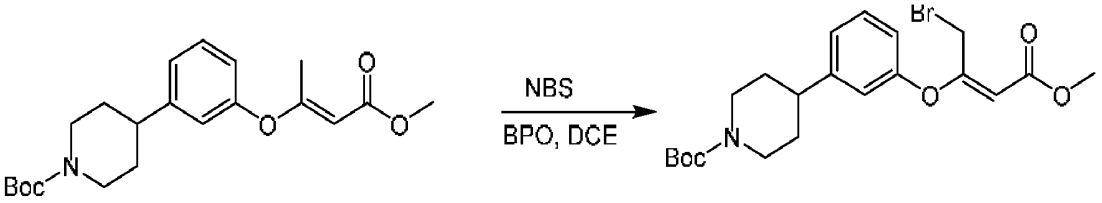


[01050] A uma solução de 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,00 g, 7,21 mmol, 1,00 *eq*) e but-2-inoato de metila (1,06 g, 10,82 mmol, 1,50 *eq*) em isopropanol (20 mL) foi adicionado 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (808 mg, 7,21 mmol, 1,00 *eq*). A mistura foi agitada a 15°C por 12 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi interrompida com água (20 ml) a 15°C e extraída com acetato de etila (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada (20 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (éter de petróleo:acetato de etila=20:1 a 10:1). 4-[3-[(E)-3-metóxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enóxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,72 g, 4,58 mmol, 63% de rendimento) foi obtido como um sólido branco.

[01051] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 398,1 $[M+23]^+$

[01052] Fórmula Química: $C_{21}H_{29}NO_5$, Peso Molecular: 375,46

[01053] Etapa 4: Preparação de (E)-4-(3-((1-bromo-4-metoxi-4-oxobut-2-en-2-il)oxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



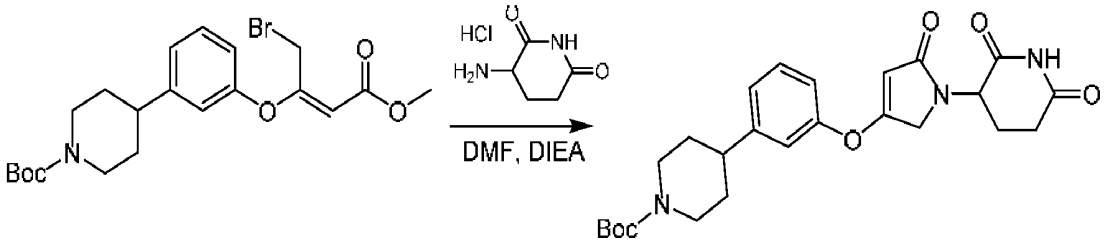
[01054] A uma mistura de 4-[3-[(E)-3-metoxi-1-metil-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperi

[01055] dina-1-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 3,20 mmol, 1,00 *eq*) em dicloroetano (50 mL) foi adicionada uma solução de N-bromosuccinimida (853 mg, 4,79 mmol, 1,5 *eq*) e peróxido de benzoíla (232 mg, 0,96 mmol, 0,3 *eq*). A mistura foi agitada a 70°C por 12 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura foi interrompida por adição de água (200 mL), diluída com acetato de etila (20 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL × 3), a fase orgânica combinada lavada com solução salina saturada (30 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (éter de petróleo:acetato de etila = 100:1~40:1). 4-[3-[(E)-1-(bromometil)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enoxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (960 mg, bruto) foi obtido como um óleo amarelo.

[01056] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 477,9 $[M+23]^+$

[01057] Fórmula Química: $C_{21}H_{28}BrNO_5$, Peso Molecular: 454,35

[01058] Etapa 5: Preparação de 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila

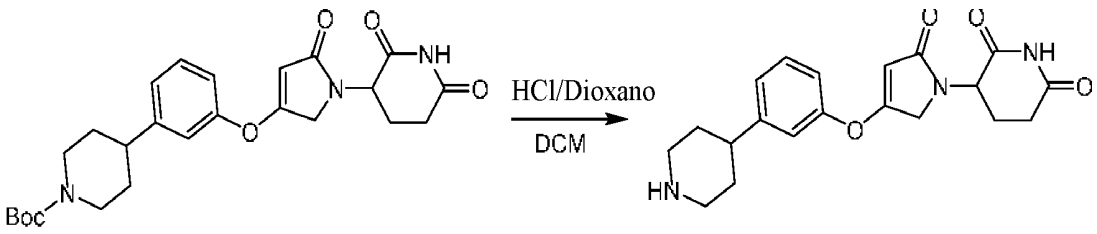


[01059] A uma mistura de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,56 g, 9,46 mmol, 5 *eq*, cloridrato) em dimetilformamida (20 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina (2,45 g, 18,93 mmol, 10 *eq*). A mistura foi agitada a 14°C por 1 h. O 4-[3-[(E)-1-(bromometil)-3-metóxi-3-oxo-prop-1-enóxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (860 mg, 1,89 mmol, 1 *eq*) foi adicionado à reação. E, em seguida, a mistura foi agitada a 50°C por 0,5 hora. Em seguida, a mistura foi aquecida até 100°C por 12 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima brometo foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura foi interrompida por adição de água (200 mL), diluída com acetato de etila (50 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL × 3), a fase orgânica combinada lavada com solução salina saturada (50 mL × 3), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por trituração com éter metil terc-butílico (30 mL). 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (376 mg, 0,80 mmol, 42% de rendimento) foi obtido como um sólido marrom

[01060] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 492,2 $[M+23]^+$

[01061] Fórmula Química: $C_{25}H_{31}N_3O_6$, Peso Molecular: 469,53

[01062] Etapa 6: Preparação de 3-[5-oxo-3-[3-(4-piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona



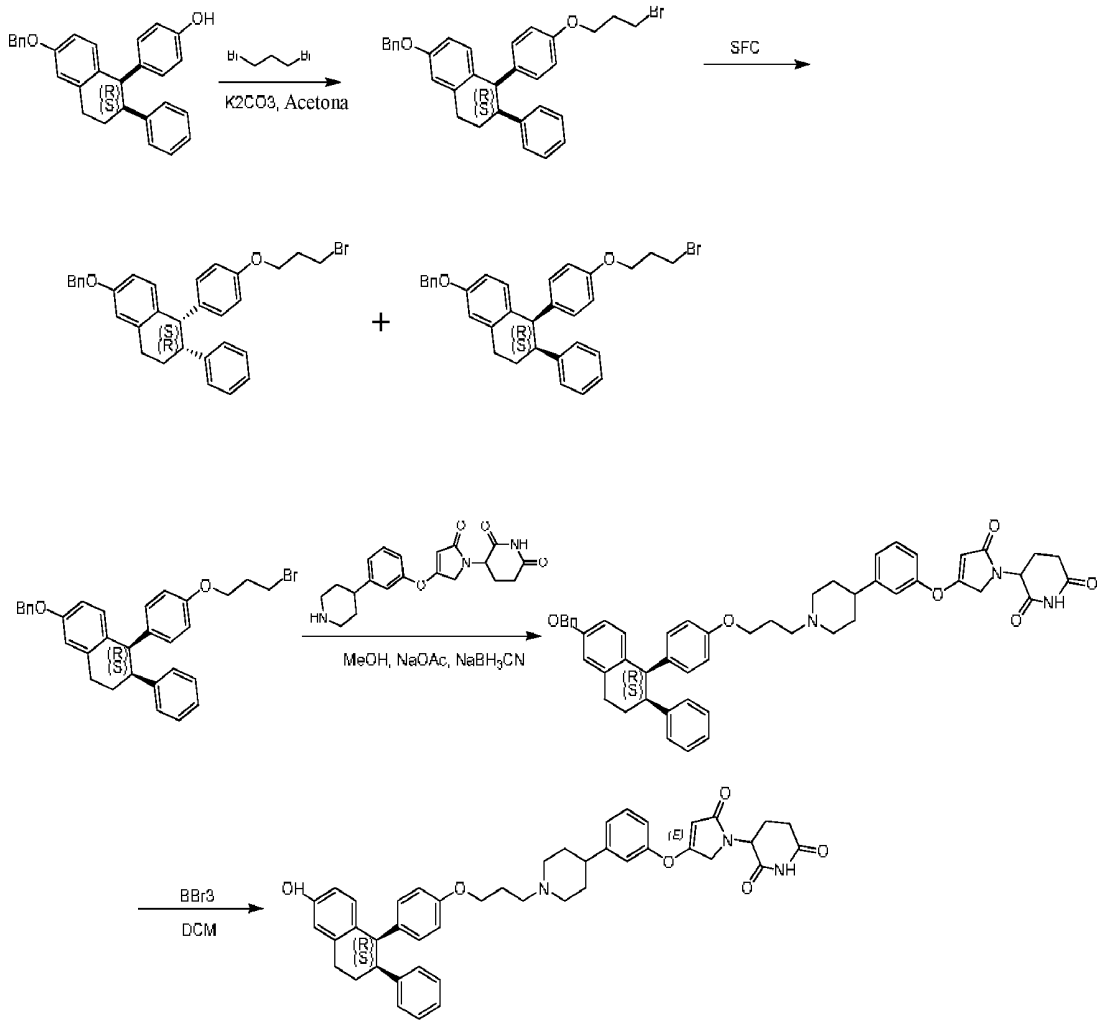
[01063] A uma mistura de 4-[3-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-oxo-2H-pirrol-3-il]oxi]fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (420 mg, 0,89 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (10 mL) foi adicionado cloridrato de hidrogênio/dioxano (4 M, 4 mL, 20 *eq*). A mistura foi agitada a 14°C por 0,5 hora. LC-MS mostrou que a

matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. 3-[5-oxo-3-[3-(4- piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (400 mg, bruto, cloridrato) bruta como um sólido marrom foi obtida

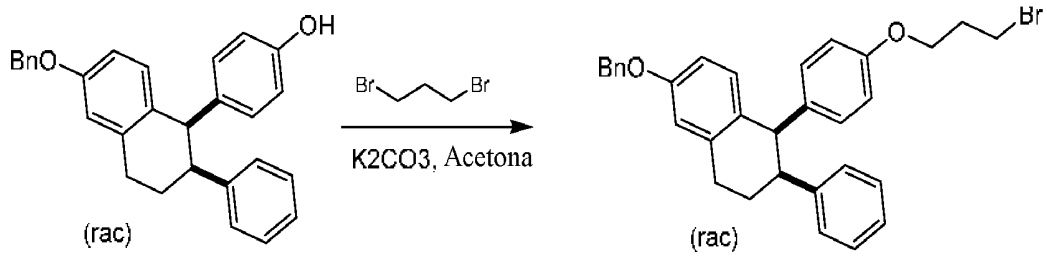
[01064] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 370 $[M+1]^+$

[01065] Fórmula Química: $C_{20}H_{23}N_3O_4$, Peso Molecular: 369,41

[01066] Esquema Sintético parte 2



[01067] Etapa 7: Preparação de (cis)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralin

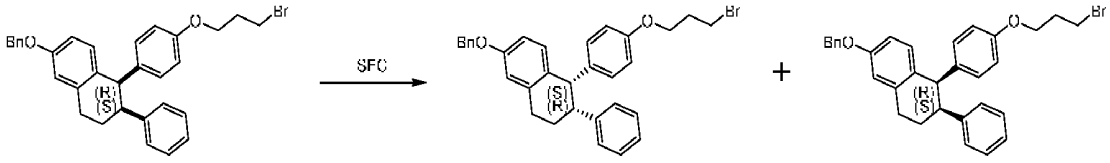


[01068] A uma solução de 4-[(1R,2S)-6-benzyloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (1,00 g, 2,46 mmol, 1,00 *eq*) em acetona (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,02 g, 7,38 mmol, 3,00 *eq*) e 1,3-dibromopropano (2,48 g, 12,30 mmol, 1,3 mL, 5,00 *eq*). A mistura foi agitada a 70 °C por 12 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi interrompida pela adição de água (40 mL) a 15°C e extraída com acetato de etila (20 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com acetato de etila (20 mL x 2), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; fase móvel: [água(0,225% FA)-ACN];B%: 70%-100%,30;52% min). (cis)-6-benziloxi-1- [4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina (850 mg, 1,61 mmol, 65% de rendimento, 99% de pureza) foi obtido como um sólido branco.

[01069] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 527,2 $[M+1]^+$.

[01070] Fórmula Química: $C_{32}H_{31}BrO_2$, Peso Molecular: 527,49

[01071] Etapa 8: Preparação de (1S,2R)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina e (1R,2S)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina.



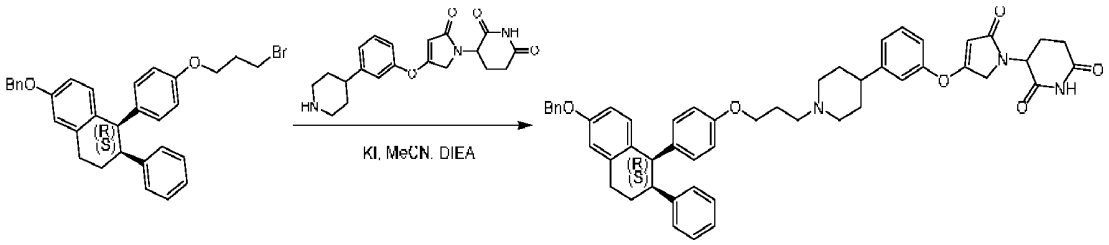
[01072] Os enantiômeros de (cis) 6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina (850 mg, 1,61 mmol, 1,00 *eq*) foram separadas usando Cromatografia de Fluido Supercrítico. O resíduo foi separado por Cromatografia de Fluido Supercrítico (coluna: OJ(250mm*30mm,10um);fase móvel: [0,1%NH3H2O MEOH]; B%:60%-60%, 20,9min;300minmin) Vazão: Comprimento de onda de 2 mL/min: 220 nm.

[01073] (1S,2R)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina (350 mg, 0,65 mmol, 81% de rendimento, 97% de pureza) foi obtida como um sólido branco.

[01074] (1R,2S)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina (350 mg, 0,66 mmol, 82% de rendimento, 99% de pureza) foi obtida como um sólido branco.

[01075] Fórmula Química: $C_{32}H_{31}BrO_2$, Peso Molecular: 527,49

[01076] Etapa 9: Preparação de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benziloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona

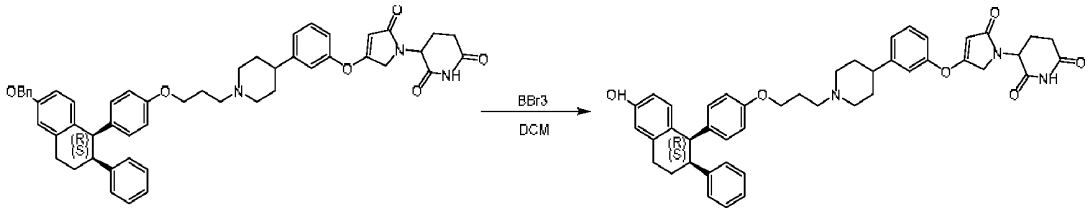


[01077] A uma mistura de (1R,2S)-6-benziloxi-1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-2-fenil-tetralina (164 mg, 0,31 mmol, 1,1 *eq*) e 3-[5-oxo-3-[3-(4-piperidil)fenoxi]-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (115 mg, 0,28 mmol, 1 *eq*, cloridrato) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado di-isopropiletilamina (110 mg, 0,85 mmol, 3 *eq*) e iodeto de potássio (47 mg, 0,28 mmol, 1 *eq*). A mistura foi agitada a 100°C por 1,5 horas. LC-MS mostrou que a matéria-prima de amina foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura foi interrompida por adição de água (100 mL), diluída com acetato de etila (15 mL), extraída com acetato de etila (20 mL X 4), a fase orgânica combinada lavada com solução salina saturada (20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por prep-TLC (diclorometano: metanol = 10:1). 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benziloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,12 mmol, 43% de rendimento) como um sólido marrom foi obtida.

[01078] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 816,4 $[M+1]^+$.

[01079] Fórmula Química: $C_{52}H_{53}N_3O_6$, Peso Molecular: 815,99

[01080] Etapa 10: Preparação de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona



[01081] A uma mistura de 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-benziloxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,12 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (5 mL) foi adicionado tribrometo de boro (92 mg, 0,37 mmol, 3 *eq*) a -68 °C. A mistura foi agitada a -68 °C por 30 minutos. LC-MS mostrou que a matéria-prima foi consumida completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. O resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada (20 mL x 3), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Boston Green ODS 150*30 5um;fase móvel: [água(0,225% FA)-ACN];B%: 34%-55%, 10 min). 3-[3-[3-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenoxi]propil]-4-piperidil]fenoxi]-5-oxo-2H-pirrol-1-il]piperidina-2,6-diona (16 mg, 0,02 mmol, 16% rendimento, 97% pureza, formiato) foi obtida como um sólido branco

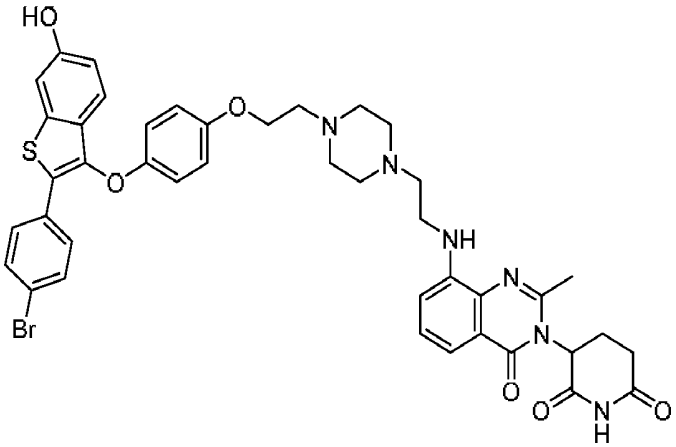
[01082] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 726,3 $[M+1]^+$.

[01083] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

[01084] δ = 10,92 (s, 1H), 9,48 - 8,87 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 6H), 6,82 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 2H), 6,55 - 6,44 (m, 3H), 6,25 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 2H), 4,18 - 3,97 (m, 3H), 3,84 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 3,02 - 2,82 (m, 5H), 2,55 - 2,52 (m, 3H), 2,39 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,26 (dd, *J*=4,8, 13,6 Hz, 1H), 2,11 - 1,58 (m, 11H)

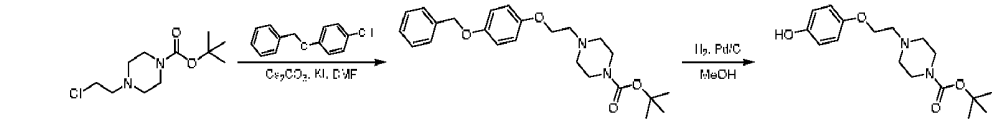
[01085] Fórmula Química: $C_{45}H_{47}N_3O_6$, Peso Molecular: 725,87

[01086] **<u>Síntese de PROTAC 107 exemplificativo</u>**

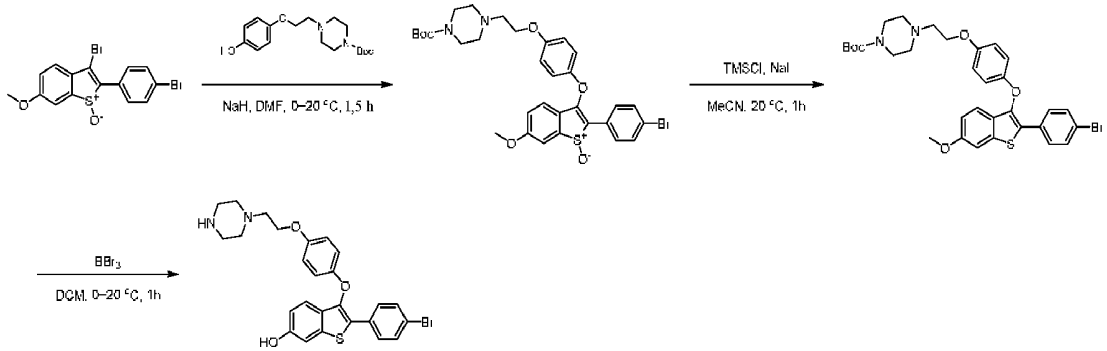


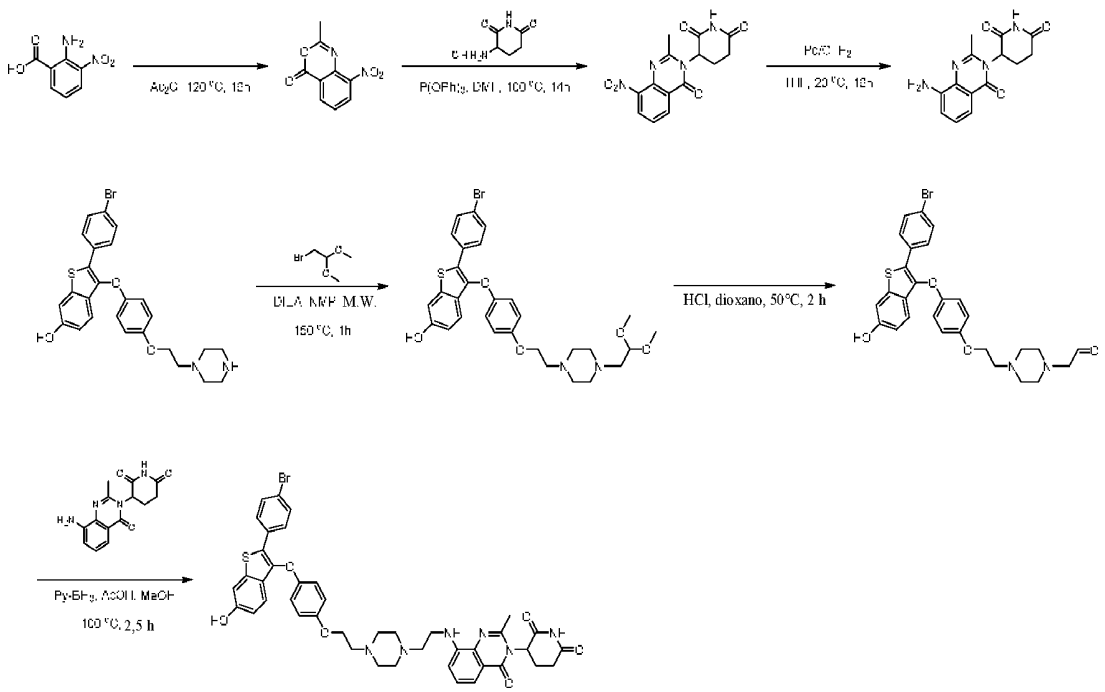
3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona

[01087] Esquema Sintético parte 1:

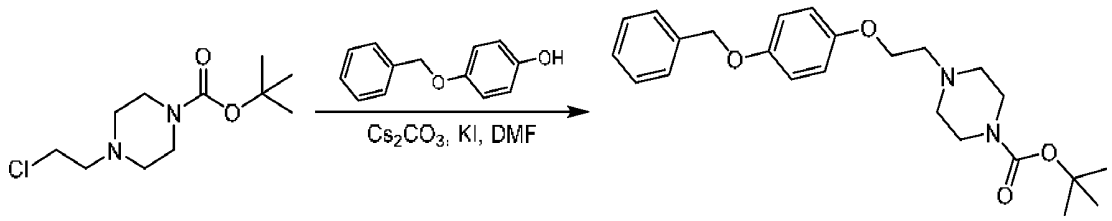


[01088] Esquema Sintético parte 2:





[01089] Etapa 1: Síntese de 4-[2-(4-benziloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01090] A uma solução de 4-(2-cloroetil_piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,00 g, 4,02 mmol, 1,00 *eq*), 4-benziloxifenol (965 mg, 4,82 mmol, 1,20 *eq*) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi adicionado carbonato de césio (1,57 g, 4,82 mmol, 1,20 *eq*) e iodeto de potássio (66 mg, 0,4 mmol, 0,10 *eq*) sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 10 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 3/1) e LCMS mostraram que a maior parte da matéria prima foi consumida. Água (100 ml) foi adicionada à mistura, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (80 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo/acetato de etila = 50/1 a 3/1). 4-[2-(4-benziloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,4 g, 3,39 mmol, 84% de rendimento) foi obtido como um óleo incolor.

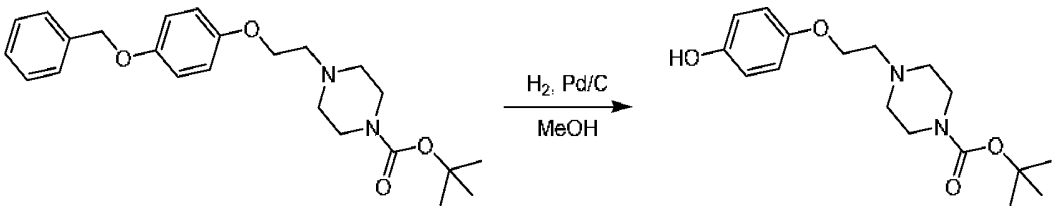
[01091] Fórmula Química: C24H32N2O4, Peso Molecular: 412,5

[01092] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 32

[01093] **^{1}H NMR**: (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d)

[01094] *δ:* 7,46 - 7,29 (m, 5H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,07 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 4H), 2,80 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

[01095] Etapa 2: Síntese de 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01096] A uma solução de 4-[2-(4-benziloxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1,40 g, 3,39 mmol, 1,00 *eq*) em metanol (20 mL) foi adicionado paládio em carbono (200 mg, 10% de pureza) sob nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada sob vácuo e purgada com hidrogênio várias vezes. A mistura foi agitada sob hidrogênio (50 psi) a 20°C por 4 horas. TLC (éter de petróleo: acetato de etila = 1/1) mostrou que a maior parte da matéria prima foi consumida. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 3,07 mmol, 90% de rendimento, 99% de pureza) foi obtido como um sólido amarelo claro.

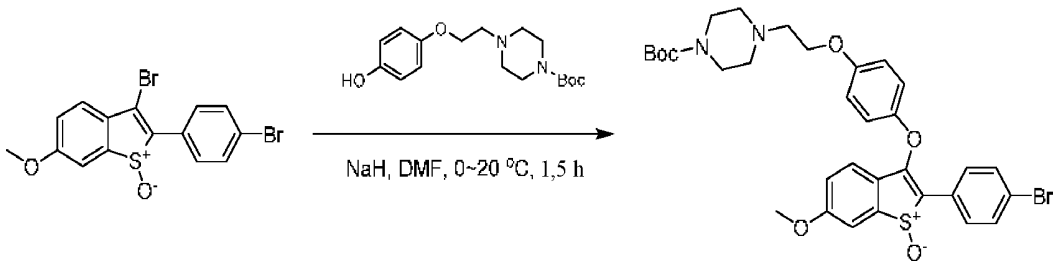
[01097] Fórmula Química: C17H26N2O4, Peso Molecular: 322,4

[01098] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 26

[01099] **^{1}H NMR**: (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d)

[01100] *δ:* 6,74 (s, 4H), 4,04 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 5H), 2,79 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 4H), 1,46 (s, 9H)

[01101] Etapa 3: Síntese de 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-oxidobenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



[01102] A uma solução de 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (234 mg, 0,72 mmol, 1,00 *eq*) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado NaH (29 mg, 0,72 mmol, 60% em óleo mineral, 1,00 *eq*) a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C por 0,5 hora. 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-oxido-benzotieno-1-ium (300 mg, 0,72 mmol, 1,00 *eq*) foi adicionado e, em seguida, a mistura foi agitada a 20 °C por 1 hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi interrompida com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (10 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1- oxido-benzotiieno-1-io-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (430 mg, 0,66 mmol, 90% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi diretamente usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[01103] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 657,0 $[M+1]^+$.

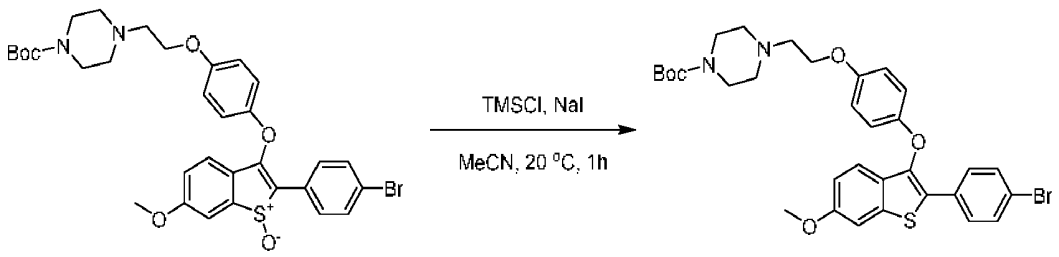
[01104] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)

[01105] *δ:* 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,05 - 6,89 (m, 4H), 6,81 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 4H), 2,81 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 4H), 1,47 (s, 9H)

[01106] Fórmula Química: $C_{32}H_{35}BrN_2O_6S$, Peso Molecular: 655,60

[01107] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 35.

[01108] Etapa 4: Síntese de 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

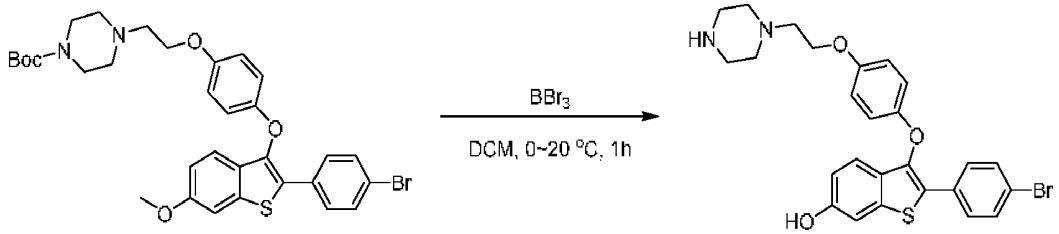


[01109] A uma solução de 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-oxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (370 mg, 0,56 mmol, 1,00 *eq*) em acetonitrila (6 mL) foram adicionados iodeto de sódio (254 mg, 1,69 mmol, 3,00 *eq*) e trimetilclorosilano (123 mg, 1,13 mmol, 2,00 *eq*). A mistura foi agitada a 20°C por 1 hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi interrompida com sulfito de sódio saturado (2 mL), diluída com água (15 mL) e extraída com acetato de etila (10 mL x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (10 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar o produto bruto 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)- 6-metoxi-benzotien-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (350 mg, bruto) como um óleo amarelo, que foi diretamente usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[01110] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 639,0 $[M+1]^+$.

[01111] Fórmula Química: $C_{32}H_{35}BrN_2O_5S$, Peso Molecular: 639,60

[01112] Etapa 5: Síntese de 2-(4-bromofenil)-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenoxi)benzo[b]tiofeno-6-ol



[01113] A uma solução de 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (350 mg, 0,55 mmol, 1,00 *eq*) em diclorometano (6 mL) foi adicionado tribrometo de boro (410 mg, 1,64 mmol, 0,16 mL, 3,00 *eq*) a 0°C. A mistura foi agitada a 20°C por 1 hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A

mistura de reação foi interrompida por bicarbonato de sódio saturado (5 mL) a 0 °C e, em seguida, diluída com água (10 mL) e extraída com diclorometano (10 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (5 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-yletoxi)fenoxi]benzotiofeno-6-ol (250 mg, bruto) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional.

[01114] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 527,0 $[M+1]^+$.

[01115] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

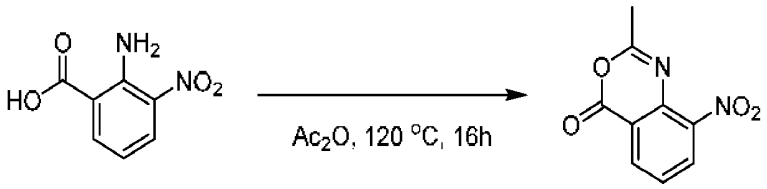
[01116] *δ:* 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,31 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 4H), 6,83 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,97 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 4H), 2,61 (t, *J*= 5,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,45 - 2,34 (m, 1H)

[01117] Fórmula Química: $C_{26}H_{25}BrN_2O_3S$, Peso Molecular: 525,46

[01118] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 25.

[01119] Etapa 6: Síntese de 2-metil-8-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona

[01120]



[01121] Uma mistura de ácido 2-amino-3-nitro-benzoico (2 g, 10,98 mmol, 1,00 *eq*) em anidrido acético (10 mL) foi agitada a 120 °C por 16 horas adicionais. TLC (éter de petróleo: acetato de etila) indicou que um novo ponto foi formado. A mistura de reação foi concentrada para remover o solvente. O resíduo foi triturado com éter de petróleo: acetato de etila = 2:1 (30 mL) e, em seguida, filtrado. A torta de filtrado foi obtida como o produto desejado 2-metil-8-nitro-3,1-benzoxazin-4-ona (600 mg, 2,91 mmol, 26% de rendimento).

[01122] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

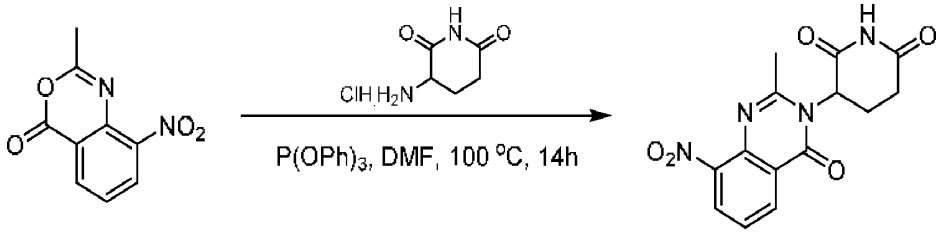
[01123] *δ:* 8,42 - 8,31 (m, 2H), 7,72 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H).

[01124] Fórmula Química: $C_9H_6N_2O_4$, Peso Molecular: 206,15

[01125] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 6.

[01126] Etapa 7: Síntese de 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-

il)piperidina-2,6-diona

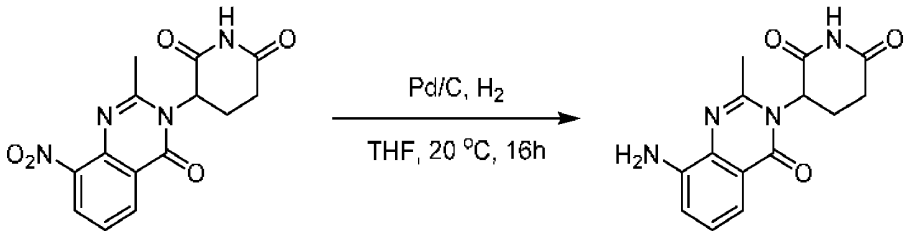


[01127] A uma solução de 2-metil-8-nitro-3,1-benzoxazin-4-ona (1 g, 4,85 mmol, 1,00 *eq*) e 3-aminopiperidina-2,6-diona (956 mg, 5,82 mmol, 1,20 *eq*, cloridrato) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado fosfito de trifenila (2,26 g, 7,27 mmol, 1,9 mL, 1,50 *eq*). A mistura foi agitada a 100°C por 14 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi diluída com água (40 mL) extraída com acetato de etila (30 mL x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (30 mL x 3), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para produzir o produto bruto 3-(2-metil-8-nitro-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (450 mg, bruto), que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[01128] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 316,9 $[M+1]^+$.

[01129] Fórmula Química: $C_{14}H_{12}N_4O_5$, Peso Molecular: 316,27

[01130] Etapa 8: Síntese de 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01131] A uma solução de 3-(2-metil-8-nitro-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (450 mg, 1,42 mmol, 1,00 *eq*) em tetrahidrofurano (50 mL) foi adicionado catalisador de Paládio/C (100 mg, 0,14 mmol, 10% de pureza) sob atmosfera de nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada e purgada com hidrogênio por 3 vezes. A mistura foi agitada sob hidrogênio (15 psi) a 20°C por 16 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para

gerar o produto bruto 3-(8-amino-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (380 mg, 1,33 mmol, 94% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[01132] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 287,1 $[M+1]^+$.

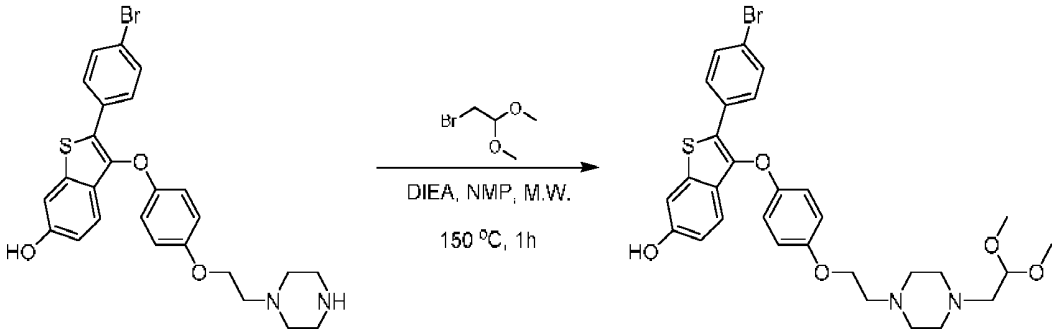
[01133] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

[01134] *δ:* 11,01 (s, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,97 (dd, *J*=2,0, 7,2 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,27 - 5,18 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 5H), 2,21 - 2,10 (m, 1H)

[01135] Fórmula Química: $C_{14}H_{14}N_4O_3$, Peso Molecular: 286,29

[01136] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 14.

[01137] Etapa 9: Síntese de 2-(4-bromofenil)-3-(4-(2-(4-(2,2-dimetoxietil)piperazin-1-il)etoxi)fenoxi)benzo[b]tiofeno-6-ol

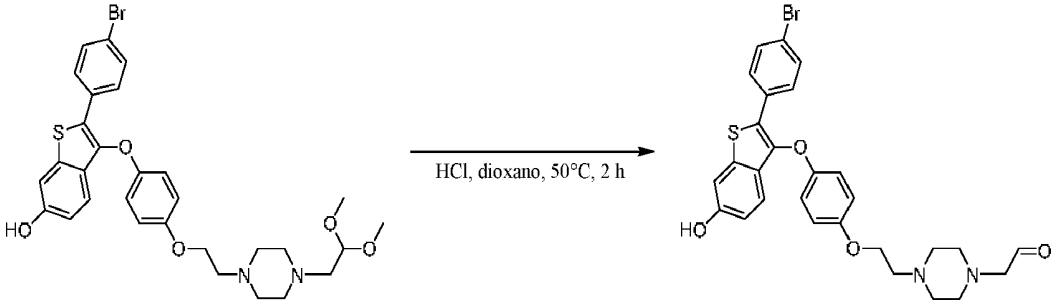


[01138] 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenoxi]benzotiofeno-6-ol (250 mg, 0,33 mmol, 1,00 *eq*, bromidrato), di-isopropiletilamina (213 mg, 1,65 mmol, 0,3 mL, 5,00 *eq*) e 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (112 mg, 0,66 mmol, 0,1 mL, 2,00 *eq*) foram colocados em um tubo de micro-ondas em N-metil-2-pirrolidona (3,00 mL). O tubo vedado foi aquecido a 150 °C por 1 h sob micro-ondas. TLC (diclorometano: metanol = 10:1, R_f = 0,52) a reação foi concluída e um novo ponto foi formado. A mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (5 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por prep-TLC (diclorometano: metanol = 10:1) para gerar 2-(4-bromofenil)-3-[4-[2-[4-(2,2-dimetoxietil)piperazin-1-il]etoxi] fenoxi]benzotiofeno-6-ol (120 mg, 0,2 mmol, 59% de rendimento) como um sólido amarelo.

[01139] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 615,0 $[M+1]^+$.

[01140] Fórmula Química: $C_{30}H_{33}BrN_2O_5S$, Peso Molecular: 613,56

[01141] Etapa 10: Síntese de 2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetaldeído

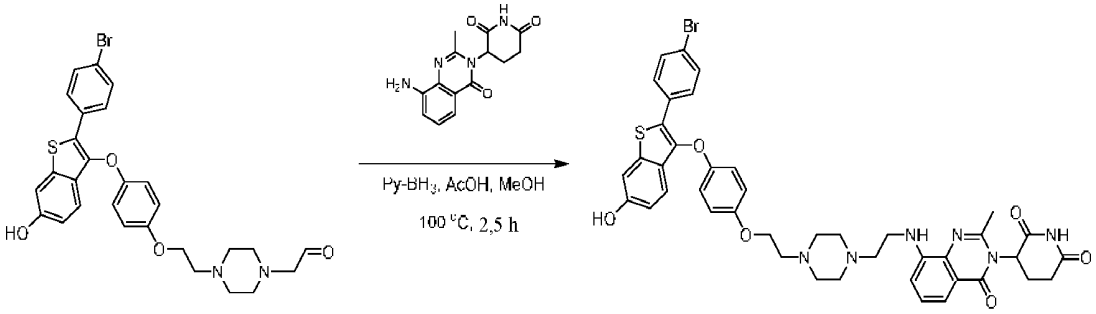


[01142] A uma solução de 2-(4-bromofenil)-3-[4-[2-[4-(2,2-dimetoxietil)piperazin-1- il]etoxi]fenoxi]benzotieno-6-ol (120 mg, 0,20 mmol, 1,00 *eq*) em dioxano (2 mL) foi adicionado ácido clorídrico (2 M, 2 mL, 20,45 *eq*). A mistura foi agitada a 50°C por 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover dioxano e água para gerar o produto bruto 2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]acetaldeído (100 mg, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[01143] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 585,0 $[M+18]^+$.

[01144] Fórmula Química: $C_{28}H_{27}BrN_2O_4S$, Peso Molecular: 567,49

[01145] Etapa 11: Síntese de 3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01146] A uma solução de 2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3- il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]acetaldeído (1000 mg, 0,18 mmol, 1,00 *eq*) em metanol (2 mL) foram adicionados ácido acético (0,2 mL) e 3-(8-amino-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 0,18 mmol, 1,00

eq). A mistura foi agitada a 20°C por 0,5 hora. Borano;2-metilpiridina (38 mg, 0,35 mmol, 2,00 *eq*) foi adicionado, e, em seguida, a mistura foi agitada a 20 °C por 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi purificada por prep-HPLC (coluna: Boston Green ODS 150*30 5u; fase móvel: [água (0,225% FA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min). Em seguida, a fração coletada foi concentrada para remover a maior parte da acetonitrila, e ácido clorídrico (1 M, 2 mL) foi adicionado. A solução foi liofilizada em 3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etilamino]-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il]piperidina-2,6-diona (10 mg, 0,01 mmol, 7% de rendimento, cloridrato) como um sólido amarelo.

[01147] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 839,0 $[M+1]^+$.

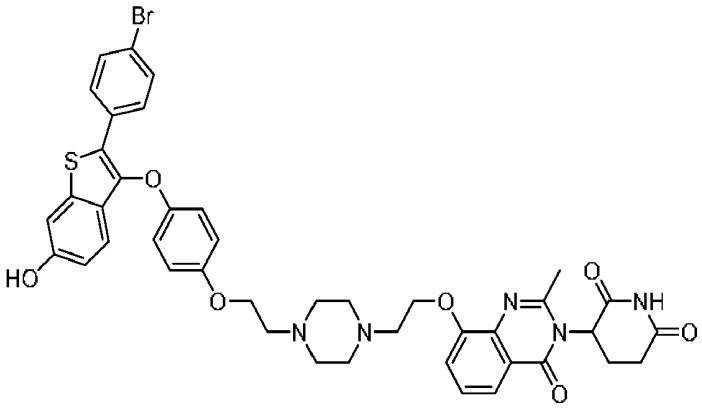
[01148] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

[01149] *δ:* 11,01 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,62 (s, 4H), 7,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,01 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6,92 (q, *J*=8,8 Hz, 4H), 6,85 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,68 - 3,45 (m, 14H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 5H), 2,19 - 2,10 (m, 1H)

[01150] Fórmula Química: $C_{42}H_{41}BrN_6O_6S$, Peso Molecular: 837,78

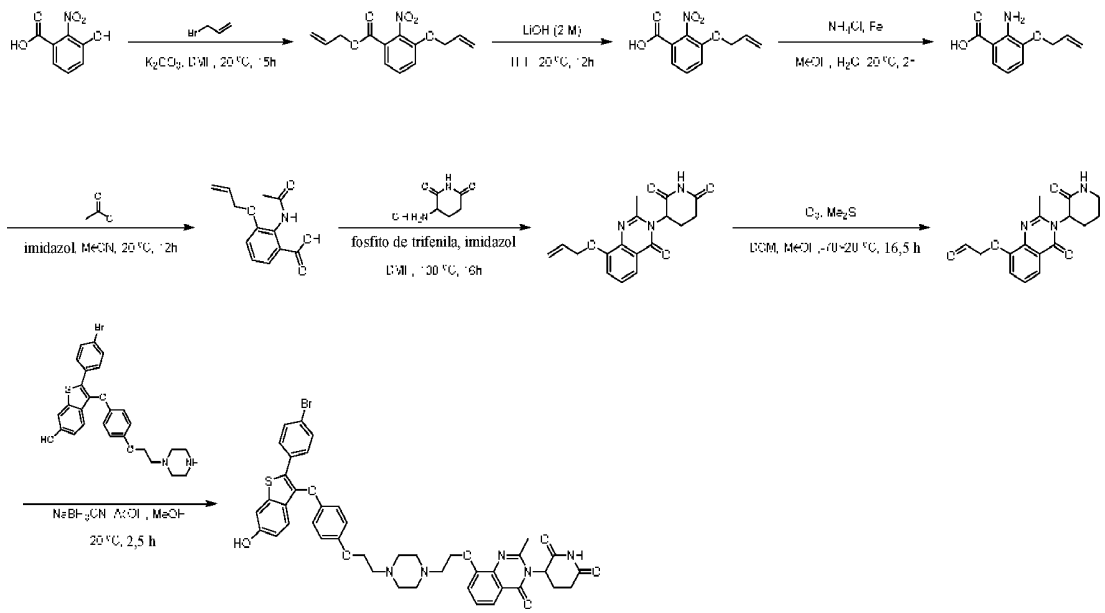
[01151] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 40.

[01152] **Síntese de PROTAC 108 exemplificativo**

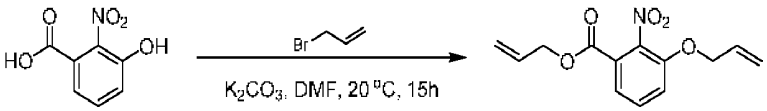


3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona

[01153] Esquema Sintético:



[01154] Etapa 1: Síntese de 3-(aliloxi)-2-nitrobenzoato de alila

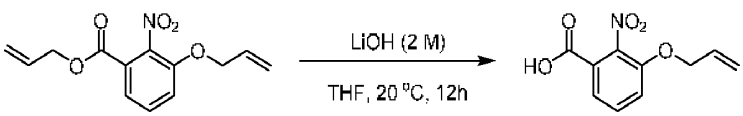


[01155] A uma solução de ácido 3-hidroxi-2-nitro-benzoico (1 g, 5,46 mmol, 1,00 *eq*) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foram adicionados carbonato de potássio (3 g, 21,84 mmol, 4,00 *eq*) e 3-bromoprop-1-eno (2,64 g, 21,84 mmol, 4,00 *eq*). A mistura foi agitada a 20°C por 15 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. O resíduo foi diluído com água (100 mL) e extraído com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina (30 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar 3-aliloxi-2-nitro-benzoato de alila (1.30 g, bruto) como um óleo amarelo.

[01156] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 286,0 $[M+23]^+$.

[01157] Fórmula Química: $C_{13}H_{13}NO_5$, Peso Molecular: 263,25

[01158] Etapa 2: Síntese de ácido 3-(aliloxi)-2-nitrobenzoico



[01159] A uma solução de 3-aliloxi-2-nitro-benzoato de alila (1,44 g, 5,47 mmol, 1,00 *eq*) em tetra-hidrofurano (40 mL) foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (2 M, 11 mL, 4,00 *eq*). A mistura foi agitada a 20°C por 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser

detectada. A mistura de reação foi ajustada para pH = (4~5) com ácido clorídrico (2 M, 10 mL), diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (40 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar ácido 3-aliloxi-2-nitro-benzoico (1,20 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[01160] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 246,0 $[M+23]^+$.

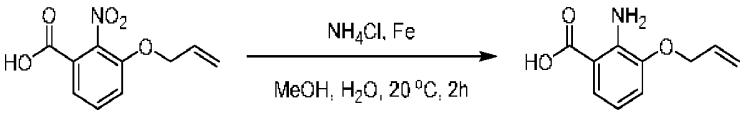
[01161] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)

[01162] *δ:* 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,07 - 5,93 (m, 1H), 5,47 - 5,29 (m, 2H), 4,70 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H)

[01163] Fórmula Química: $C_{10}H_9NO_5$, Peso Molecular: 223,18

[01164] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 8.

[01165] Etapa 3: Síntese de ácido 3-(aliloxi)-2-aminobenzoico



[01166] A uma solução de ácido 3-aliloxi-2-nitro-benzoico (1,2 g, 5,38 mmol, 1,00 *eq*) em metanol (20 mL) e água (5 mL) foram lentamente adicionados ferro (1,2 g, 21,52 mmol, 4,00 *eq*) e cloreto de amônio (1,44 g, 26,90 mmol, 5,00 *eq*) a 20°C. A mistura foi agitada a 80 °C por 2 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para gerar ácido 3-aliloxi-2-amino-benzoico (850 mg, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[01167] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 194,1 $[M+1]^+$.

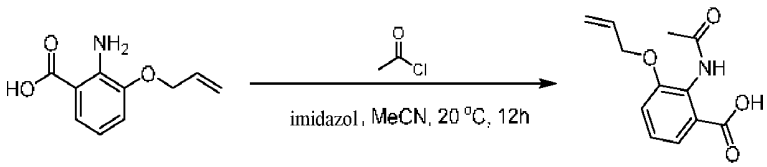
[01168] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)

[01169] *δ:* 7,54 (s, 1H), 6,99 - 6,44 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 4,76 - 4,40 (m, 1H)

[01170] Fórmula Química: $C_{10}H_{11}NO_3$, Peso Molecular: 193,20

[01171] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 11.

[01172] Etapa 4: Sintase de ácido 2-acetamido-3-(aliloxi)benzoico

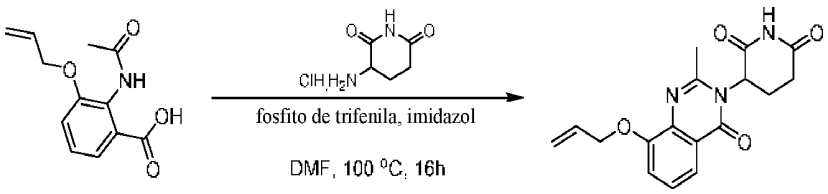


[01173] A uma solução de ácido 3-aliloxi-2-amino-benzoico (800 mg, 4,14 mmol, 1,00 *eq*) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado imidazol (282 mg, 4,14 mmol, 1,00 *eq*) e cloreto de acetila (650 mg, 8,28 mmol, 2,00 *eq*) . A mistura foi agitada a 20°C por 12 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (15 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina saturada (20 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para gerar ácido 2-acetamido-3-aliloxi-benzoico (900 mg, bruto) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional.

[01174] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 236,1 $[M+1]^+$.

[01175] Fórmula Química: $C_{12}H_{13}NO_4$, Peso Molecular: 235,24

[01176] Etapa 5: Síntese de 3-(8-(aliloxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01177] A uma solução de ácido 2-acetamido-3-aliloxi-benzoico (800 mg, 3,40 mmol, 1,00 *eq*) e 3-aminopiperidina-2,6-diona (672 mg, 4,08 mmol, 1,20 *eq*, cloridrato) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado fosfito de trifenila (1,58 g, 5,10 mmol, 1,50 *eq*) e imidazol (232 mg, 92,60 mmol, 27,23 *eq*). A mistura foi agitada a 100°C por 16 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi diluída com água (40 mL) e extraída com acetato de etila (20 mL x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (20 mL x 2), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano: metanol = 100:1 a 20:1) para gerar 3-(8-aliloxi-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona

(420 mg, 1,28 mmol, 38% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[01178] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 328,2 $[M+1]^+$.

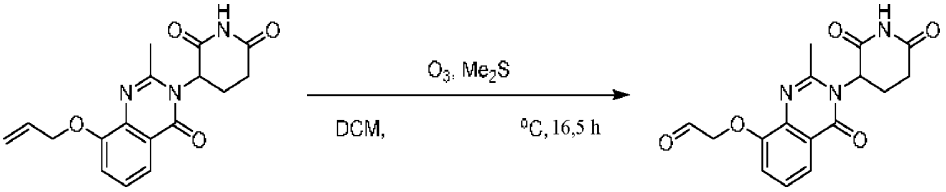
[01179] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

[01180] *δ:* 11,03 (s, 1H), 7,58 (dd, *J*=1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,17 - 6,01 (m, 1H), 5,45 (dd, *J*=1,6, 17,2 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 2H), 4,74 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 5H), 2,20 - 2,12 (m, 1H)

[01181] Fórmula Química: $C_{17}H_{17}N_3O_4$, Peso Molecular: 327,33

[01182] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 17.

[01183] Etapa 6: Síntese de 2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)oxi)acetaldeído

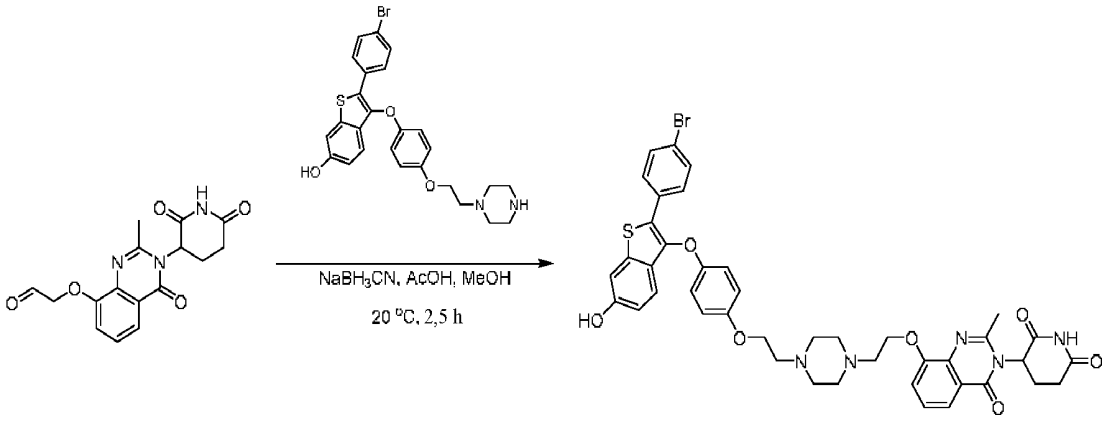


[01184] Ozônio foi efervescido em uma solução de 3-(8-aliloxi-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,61 mmol, 1,00 *eq*) em diclorometano (8 mL) e metanol (2 mL) a -70 °C por 30 minutos. Após o excesso de ozônio ter sido purgado por nitrogênio, dimetilsulfeto (380 mg, 6,11 mmol, 10,00) *eq*) foi adicionado a -70°C. A mistura foi agitada a 20 °C por 16 horas. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover metanol, diclorometano e dimetilsulfeto para gerar 2-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-metil-4-oxo-quinazolin-8-il]oxiacetaldeído (220 mg, bruto) como um sólido marrom.

[01185] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 362,0 $[M+23]^+$.

[01186] Fórmula Química: $C_{16}H_{15}N_3O_5$, Peso Molecular: 329,31

[01187] Etapa 7: Síntese de 3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona



[01188] A uma solução de 2-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-metil-4-oxo-quinazolin-8-il]oxicacetaldeído (120 mg, 0,36 mmol, 1,00 *eq*) em metanol (4 mL) foram adicionados 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenoxi]benzotiofeno-6-ol (110 mg, 0,18 mmol, 0,50 *eq*, bromidrato, intermediato da síntese de PROTAC 107 exemplificativo, vide acima) e ácido acético (44 mg, 0,72 mmol, 2,00 *eq*). A mistura foi agitada a 20°C por 0,5 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (44 mg, 0,73 mmol, 2,00 *eq*) foi adicionado a 20°C e, em seguida, a mistura foi agitada a 20 °C por 2 hora. LCMS mostrou que a reação foi concluída e que a MS desejada pode ser detectada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover metanol. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um;fase móvel: [água(0,225% FA)-ACN];B%: 25%-55%, 12 min). Em seguida, a fração coletada foi concentrada para remover a maior parte da acetonitrila, e ácido clorídrico (1 M, 2 mL) foi adicionado. A solução foi liofilizada para gerar 3-[8-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil] piperazin-1-il]etoxi]-2-metil-4-oxo-quinazolin-3-il]piperidina-2,6-diona (18 mg, 0,02 mmol, 5% de rendimento, 91% de pureza, cloridrato) como um sólido branco.

[01189] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 840,2 $[M+1]^+$.

[01190] ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6)

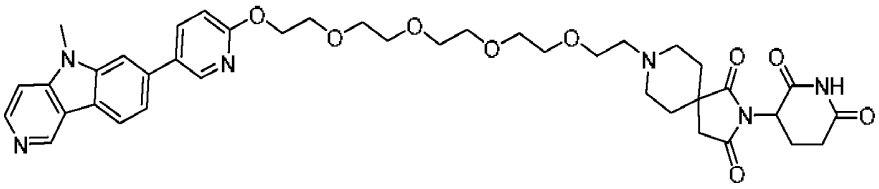
[01191] *δ:* 11,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 4H), 6,84 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,56 - 3,49 (m, 10H), 2,82 - 2,80 (m, 1H), 2,65 -

2,59 (m, 5H), 2,21 - 2,14 (m, 1H)

[01192] Fórmula Química: $C_{42}H_{40}BrN_5O_7S$, Peso Molecular: 838,77

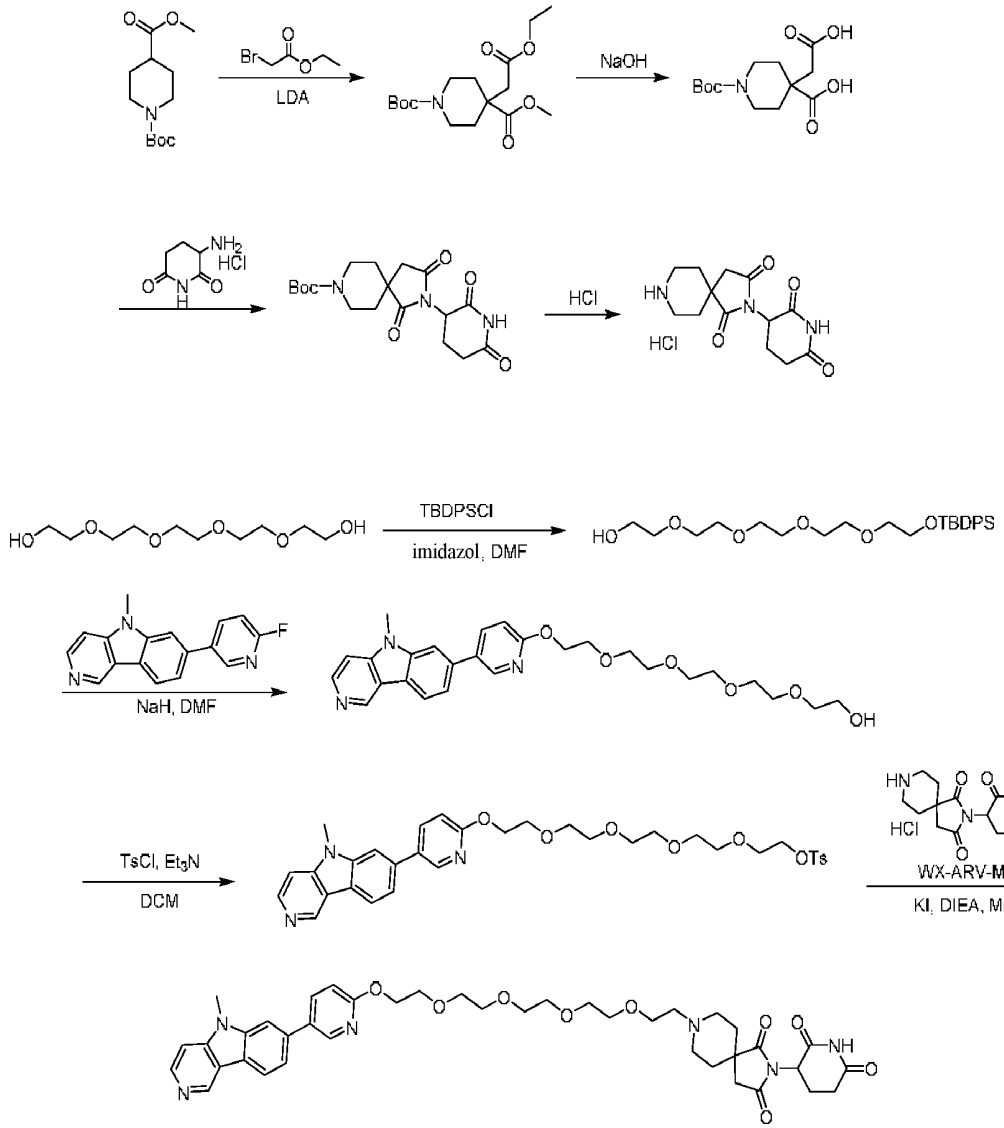
[01193] Contagem total de H a partir de dados de HNMR: 40.

[01194] **Síntese de PROTAC 112 exemplificativo**

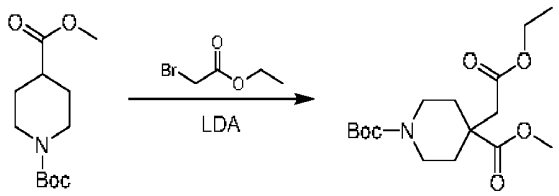


2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona

[01195] Esquema de Reação:



[01196] Etapa 1: Preparação de 1-terc-butil 4-metil 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidina-1,4-dicarboxilato

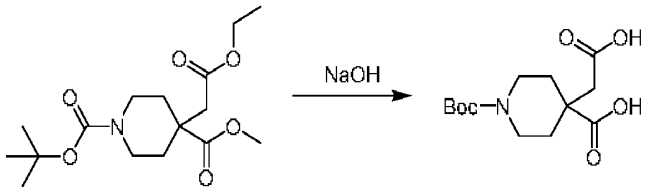


[01197] A uma solução de 2-bromoacetato de etila (8,65 g, 51,80 mmol, 5,7 mL, 1 *eq*) em tetra-hidrofurano (1000 mL) foi adicionado di-isopropilamida de lítio (2 M, 39 mL, 1,5 *eq*) a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora. Então O1-terc-butil O4-metil piperidina-1,4-dicarboxilato (20 g, 82,2 mmol, 1,59 *eq*) foi adicionado e a mistura foi agitada a esta temperatura por 1 h. Depois disso, a mistura foi agitada a 15°C por mais 24 horas. Cromatografia de camada fina (éter de petróleo: acetato de etila = 5:1) indicou que 50% do Reagente 1 foi mantido e um novo ponto principal (R_f =0,46) com polaridade inferior detectado. A mistura de reação foi então interrompida pela adição de cloreto de amônio aquoso (500 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila 1500 mL (500 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina 1500 mL (500 mL × 3), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica. O 1-terc-butil O4-metil 4-(2-etoxi-2-oxo-etil)piperidina-1, 4-dicarboxilato (3,8 g, 11,5 mmol, 22% de rendimento) foi obtido como um óleo marrom.

[01198] ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,73 - 3,50 (m, 5H), 3,06 (br s, 2H), 2,50 (br s, 2H), 1,99 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 9H), 1,21 - 1,10 (m, 3H).

[01199] Fórmula Química: $C_{16}H_{27}NO_6$, Peso Molecular: 329,39

[01200] 2. Etapa: Preparação de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(carboximetil)piperidina-4-carboxílico



[01201] A uma mistura de O1-terc-butil O4-metil 4-(2-etoxi-2-oxo-etil)piperidina-1, 4-dicarboxilato (3,8 g, 11,50 mmol, 1 *eq*) em tetra-hidrofurano (20 mL) e água (15 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (2,3 g, 57,7 mmol, 5 *eq*)

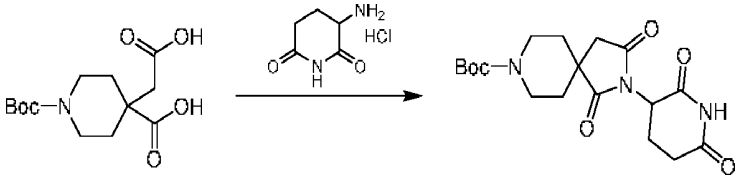
e metanol (10 mL). A mistura foi agitada a 25°C por 36 h. Cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massas mostrou que o Reagente 1 foi consumido completamente. A mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e concentrada sob pressão reduzida para remover tetra-hidrofurano e metanol. A camada de água foi lavada com éter de petróleo (30 mL × 2), então acidificada com solução de ácido clorídrico até pH~5 e extraída com acetato de etila (30 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina (60 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-(carboximetil)piperidina-4-carboxílico (2,9 g, 10 mmol, 87% de rendimento) foi obtido como um sólido marrom.

[01202] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 286.

[01203] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (br s, 2H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,56 (br t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,48 (s, 10H)

[01204] Fórmula Química: $C_{13}H_{21}NO_6$, Peso Molecular: 287,31

[01205] 3. Etapa: Preparação de 2-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato de terc-butila



[01206] Uma mistura de ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-(carboximetil)piperidina-4-carboxílico (1,9 g, 6,61 mmol, 1 *eq*) e acético anidrido (21,80 g, 213,54 mmol, 20 mL, 32,29) *eq*) foi desgaseificado e purgado com nitrogênio por 3 vezes, e então a mistura foi agitada a 120°C por 0,5 aloé sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para remover anidrido acético. O resíduo foi diluído com piridina (20 mL) e adicionada 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,31 g, 7,94 mmol, 1,2 *eq*, cloridrato). A mistura foi agitada a 140°C sob atmosfera de nitrogênio por 12 h. A cromatografia líquida de alta eficiência-espectrometria de massa mostrou que o Reagente 1 foi consumido completamente e um pico principal com massa desejada foi detectado. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água (10 mL × 3) para gerar o produto. O 2-

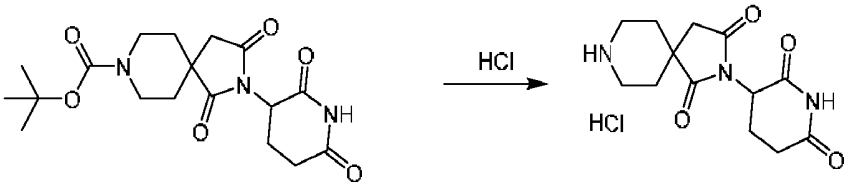
(2, 6-dioxo-3-piperidil)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 3,2 mmol, 47% de rendimento) foi obtido como um sólido cinza.

[01207] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 402 $[M+23]^+$

[01208] ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 4,74 (dd, *J* = 5,3, 12,3 Hz, 1H), 3,94 s, 2H), 2,97 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,50 (s, 2H), 1,40 (s, 9H)

[01209] Fórmula Química: $C_{18}H_{25}N_3O_6$, Peso Molecular: 379,41

[01210] 4. Etapa: Preparação de 2-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-1, 3-diona

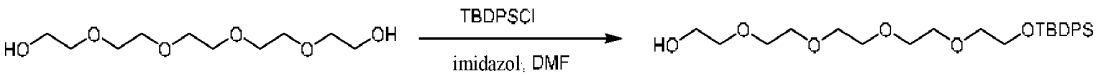


[01211] A uma solução de 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-1, 3-dioxo-2, 8-diazaspiro [4.5] decano-8-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 3,16 mmol, 1 *eq*) em dioxano (15 mL) foi adicionada solução de ácido clorídrico (4 M em dioxano, 20 mL, 25,3 *eq*). A mistura foi agitada a 15°C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,8-diazaspiro[4,5]decano-1,3-diona (1,2 g, cloridrato)foi obtido como um sólido cinza.

[01212] ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,95 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 3H), 1,80 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H)

[01213] Fórmula Química: $C_{13}H_{17}N_3O_4$, Peso Molecular: 279,29

[01214] 5. Etapa: Preparação de 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietóxi] etóxi]etóxi]etóxi]etanol



[01215] A uma solução de 2-[2-[2-[2-(2-hidroxietóxi)etóxi]etóxi]etóxi]etanol (2 g, 8,40 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (20 mL) foi adicionado imidazol (1,92 g,

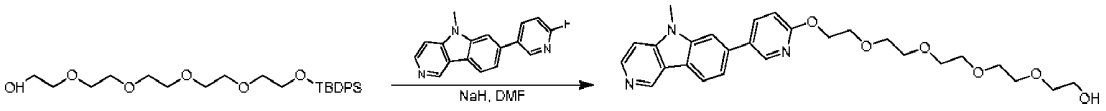
12,6 mmol, 1,9 mL, 1,5 *eq*) e terc-butil-cloro-difenil-silano (2,42 g, 8,8 mmol, 2,3 mL, 1,05 *eq*). A mistura foi agitada a 15°C por 3 horas. Cromatografia de camada fina (Acetato de Petróleo) indicou que 10% do Reagente 1 foi mantido e um novo ponto principal (R_f =0,32) com polaridade inferior foi detectado. Cromatografia líquida de alta eficiência-espectrometria de massa mostrou que MS desejado foi detectado. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica (éter de petróleo/ acetato de etila = 1/1 a 0:1). 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietóxi]etóxi]etóxi]etóxi]etanol (1,77 g, 3,7 mmol, 44% de rendimento) foi obtido como um óleo incolor.

[01216] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 494 $[M+18]^+$

[01217] HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 - 7,66 (m, 4H), 7,48 - 7,36 (m, 6H), 3,83 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,77 - 3,58 (m, 18H), 2,51 (s, 1H), 1,07 (s, 9H)

[01218] Fórmula Química: $C_{26}H_{40}O_6Si$, Peso Molecular: 476,68

[01219] 6. Etapa: Preparação de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]óxi]etóxi]etóxi]etóxi]etóxi]etanol



WX-ARV-MB-001-I-5 WX-ARV-MB-001-I-6

[01220] A uma solução de etanol 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietil]etóxi]etóxi]etóxi] (258 mg, 0,54 mmol, 1,5 *eq*) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (29 mg, 0,72 mmol, 60% de pureza em óleo mineral, 2 *eq*) a 0°C. A mistura foi agitada a 15°C por 1 hora. Em seguida, 7-(6-fluoro-3-piridil)-5-metil-pirido[4, 3-b]indol (0,1 g, 361 umol, 1 *eq*) foi adicionado. A mistura foi agitada a 15°C por 12 horas. A cromatografia líquida de alta eficiência-espectrometria de massa mostrou que o Reagente 1 foi consumido completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi interrompida pela adição de água (15 mL) a 0°C e, em seguida, foi extraída com 45 mL de acetato de etila (15 mL * 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para gerar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (diclorometano: metanol = 20:1, R_f =0,21).

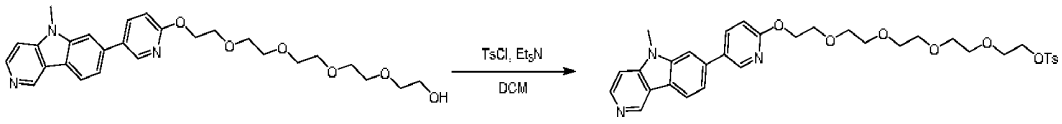
2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b] indol-7-il)-2-piridil]óxi]etóxi]etóxi]etóxi]etóxi]etanol (0,09 g, 0,14 mmol, 39% de rendimento, 78% de pureza) foi obtido como um óleo marrom.

[01221] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 496,0 $[M+1]^+$

[01222] HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 - 3,82 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 12H)

[01223] Fórmula Química: $C_{27}H_{33}N_3O_6$, Peso Molecular: 495,57

[01224] 7. Etapa: Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etóxi]etila



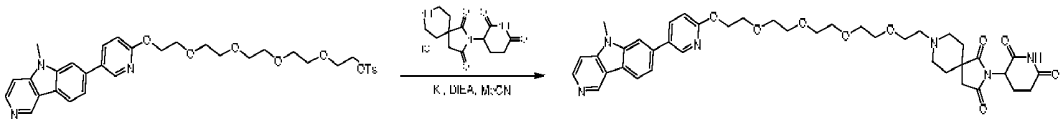
[01225] A uma solução de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4, 3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (90 mg, 0,18 mmol, 1 *eq*) em diclorometano (5 mL) foi adicionada trietilamina (37 mg, 0,36 mmol, 2 *eq*), em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (139 mg, 0,73 mmol, 4 *eq*) foi adicionado. A mistura foi agitada a 15°C por 12 horas. LCMS mostrou que o Reagente 1 foi consumido completamente e um pico principal com massa desejada foi detectado. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Cromatografia de Camada Fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1, o produto R_f= 0,27). 4-metilbenzenossulfonato de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etila (0,05 g, 0,07 mmol, 36% de rendimento, 86% de pureza) foi obtido como um óleo amarelo.

[01226] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 650$[M+1]^+$

[01227] Fórmula Química: $C_{34}H_{39}N_3O_8S$, Peso Molecular: 649,75

[01228] 8. Etapa: Preparação de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-

2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona



[01229] Uma mistura de 2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4, 3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil4-metilbenzenossulfonato (50 mg, 0,07 mmol, 1 *eq*), 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-2, 8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona (32 mg, 0,10 mmol, 1,33 *eq*, hidrocloreto), iodeto de potássio (19 mg, 0,12 mmol, 1,5 *eq*), N,N-di-isopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol, 3 *eq*) em acetonitrila (5 mL) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio por 3 vezes, e em seguida a mistura foi agitada a 100 °C por 12 horas em atmosfera de nitrogênio. LCMS mostrou que o Reagente 1 foi consumido completamente e um pico principal com MS desejada foi detectado. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; fase móvel: [água(0,05% HCl)-ACN];B%: 0%-30%, 10min). A pureza do resíduo foi de 90%. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa semipreparativa (coluna:Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; fase móvel: [água(0,225%FA)-ACN];B%: 0%-26%,10,5min; Vazão (ml/min): 25). 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-8-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona (12,9 mg, 0,01 mmol, 20% de rendimento, 99% de pureza, sal bis formiato) foi obtido como um sólido amarelo.

[01230] LCMS: MS (ESI) *m/z*: 757,3 $[M+1]^+$

[01231] HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,03 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 6H), 3,51 - 3,47 (m, 7H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,67 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 4H), 2,03 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,52 - 1,49 (m, 2H).

[01232] Fórmula Química: $C_{40}H_{48}N_6O_9$, Peso Molecular: 756,84

[01233] **Controle do Nível de Proteína**

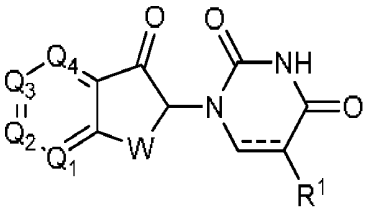
[01234] Esta descrição também fornece métodos para o controle de níveis de proteína com uma célula. Isto se baseia no uso de compostos descritos neste documento, que são conhecidos por interagir com uma proteína alvo específica de modo que a degradação de uma proteína alvo *in vivo* resultará no controle da quantidade de proteína em um sistema biológico, preferencialmente para um benefício terapêutico específico.

[01235] Os exemplos a seguir são usados para auxiliar na descrição da presente invenção, mas não devem ser vistos como limitantes da presente invenção, em nenhuma circunstância.

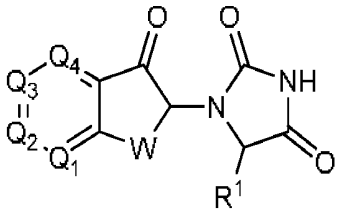
[01236] **Modalidades Exemplificativas da Presente Divulgação**

[01237] A presente divulgação abrange as seguintes modalidades específicas. Estas modalidades a seguir podem incluir todos os recursos citados em uma modalidade do processo, conforme especificado. Quando aplicável, as seguintes modalidades também podem incluir os recursos citados em qualquer modalidade do processo de maneira inclusiva ou alternativa

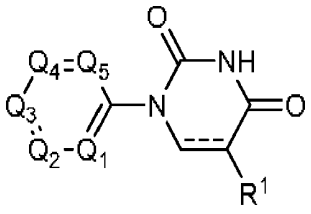
[01238] Um aspecto divulga um composto bifuncional com a estrutura química: CLM—L—PTM, ou um sal farmaceuticamente aceitável, enantiômero, estereoisômero, solvato, polimorfo ou pródroga deste, em que: PTM é uma molécula pequena que compreende uma porção de direcionamento de proteína; L é uma ligação ou uma fração de ligação química que acopla covalentemente CLM e PTM; e CLM é uma molécula pequena da fração de ligação da ubiquitina ligase E3 de cereblon que se liga ou direciona a uma ubiquitina ligase E3 de cereblon e tem uma estrutura química selecionada do grupo consistindo em:



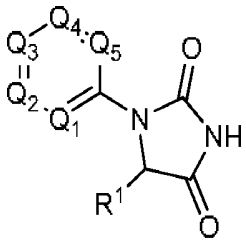
(a)



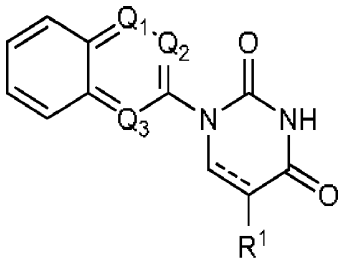
(b)



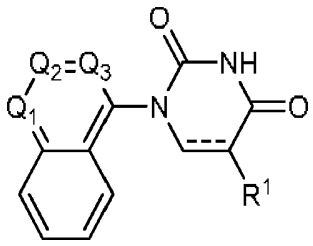
(c)



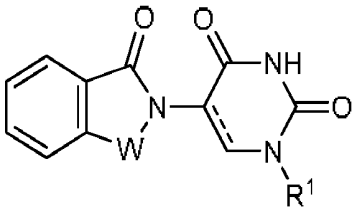
(d)



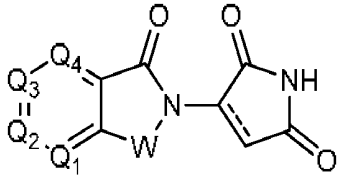
(e)



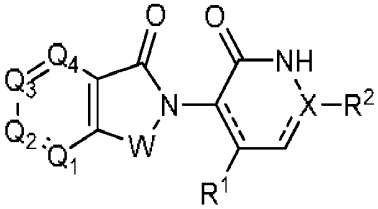
(f)



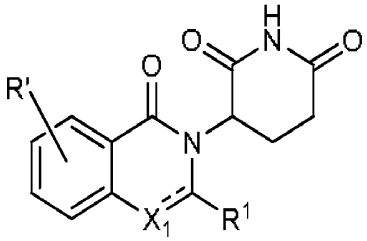
(g)



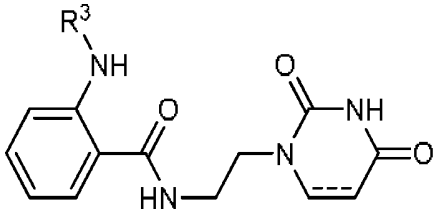
(h)



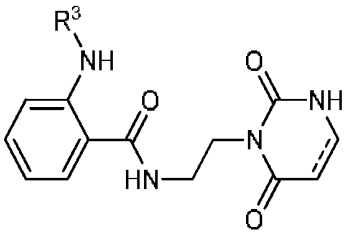
(i)



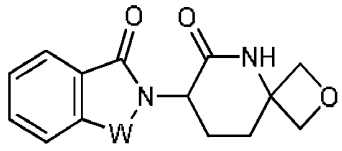
(j)



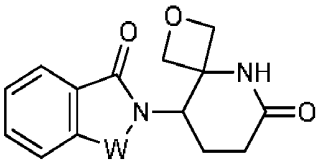
(k)



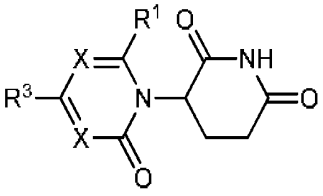
(l)



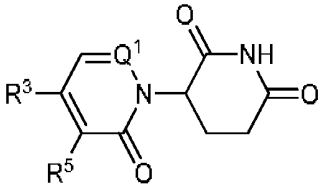
(m)



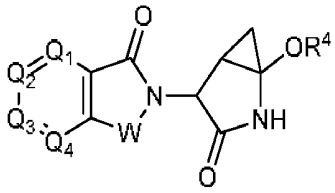
(n)



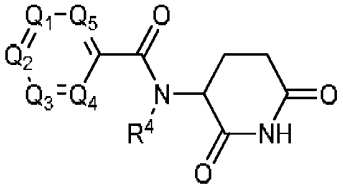
(o)



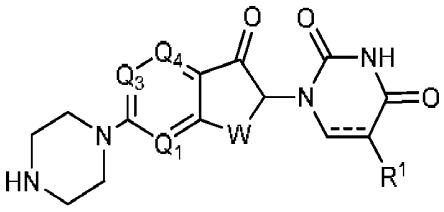
(p)



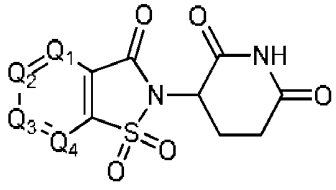
(q)



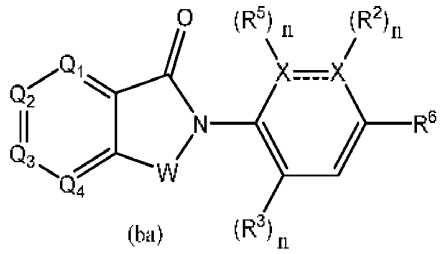
(r)



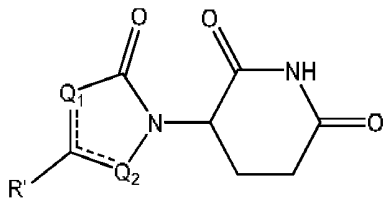
(s)



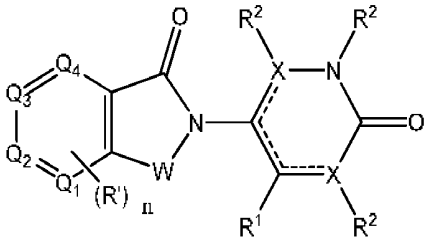
(t)



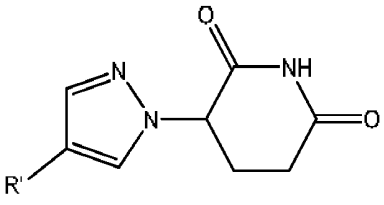
(ba)



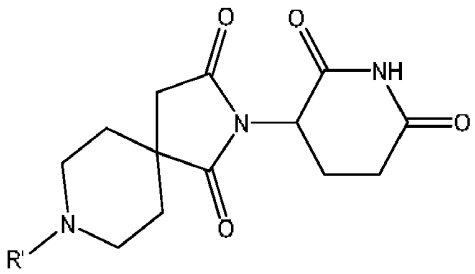
(bc)



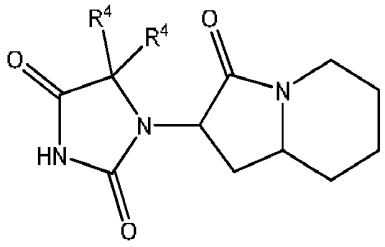
(bb)



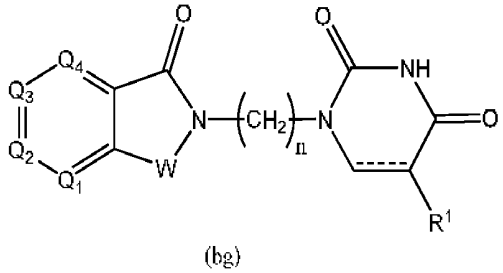
(bd)



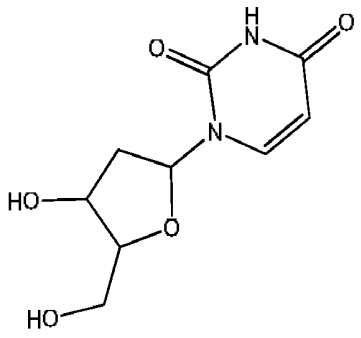
(be)



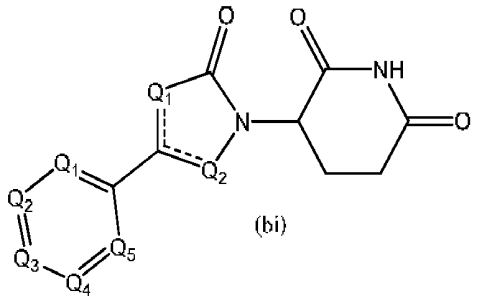
(bf')



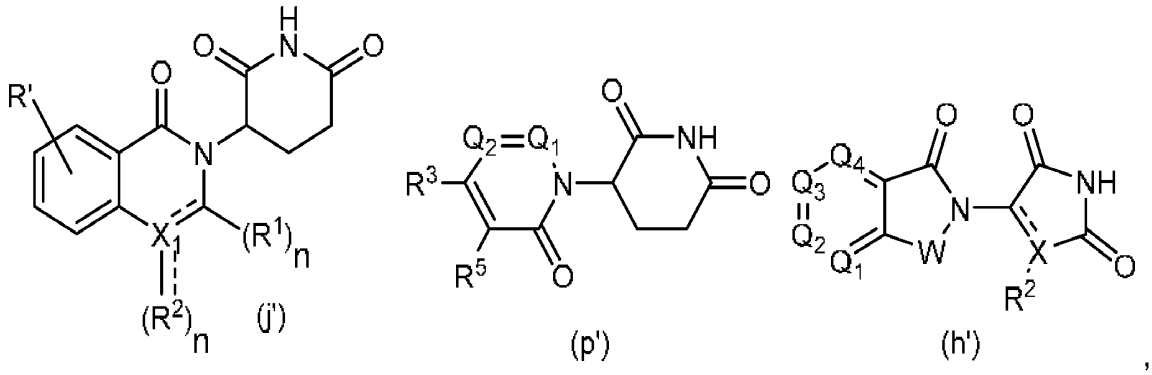
(bg)



(bh)



(bi)



(j') (p') (h'),

em que:

W é independentemente selecionado dentre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 são, cada um, independentemente um carbono C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre R', N ou N-óxido;

R^1 é selecionado dentre ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, C=O;

R^2 é selecionado do grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 é selecionado dentre ausente, H, alquil (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil substituído);

R^4 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente H, halogênio, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X é C, CH, C=O, ou N;

X_1 é C=O, N, CH, ou CH_2;

R' é selecionado dentre H, halogênio, amina, alquil (por exemplo, C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C3 alcoxil substituído), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenil opcionalmente substituído;

n é 0-4;

e ⫽ é uma ligação simples ou dupla; e

[01239] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento,

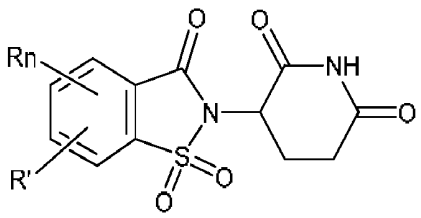
CLM está ligada a PTM, o grupo de ligante peptídico químico (L) ou uma combinação deste via W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 e Q_5.

[01240] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, PTM é uma fração que se liga a Brd4, Proteína Tau, Receptor de Estrogênio (ER) ou Receptor de Androgênio (AR).

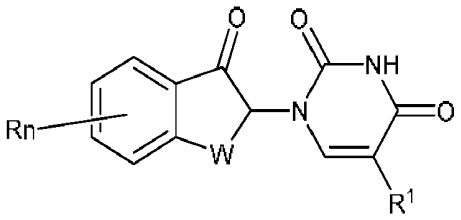
[01241] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o composto compreende ainda uma fração de ligação da segunda ubiquitina ligase E3 acoplada por um grupo de ligante peptídico.

[01242] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a segunda fração de ligação da ubiquitina ligase E3 se liga ou direciona uma ubiquitina ligase E3 selecionada do grupo consistindo em Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), duplo-minuto homólogo 2 de camundongo (MLM), e inibidores das proteínas de apoptose (ILM).

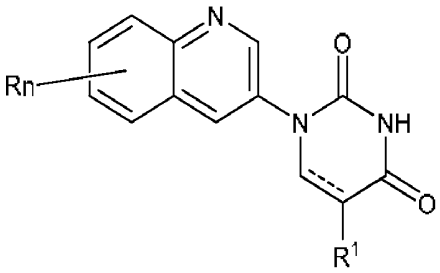
[01243] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a CLM é representada por uma estrutura química selecionada do grupo constituído por:



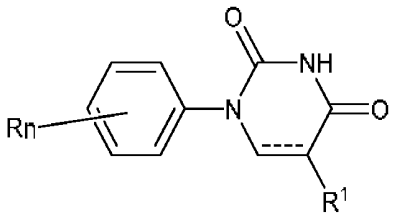
(v)



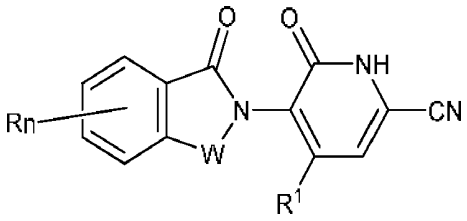
(w)



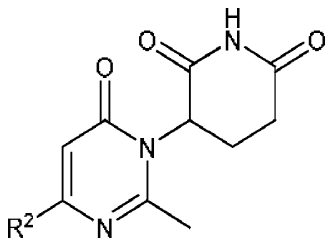
(x)



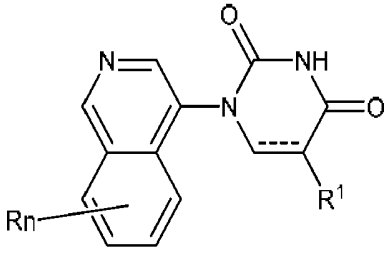
(y)



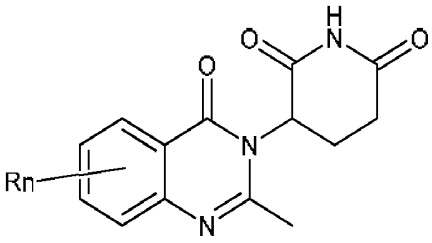
(z)



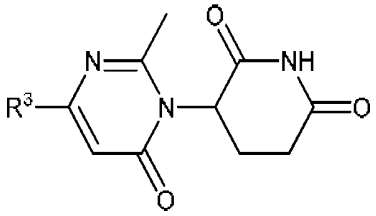
(aa)



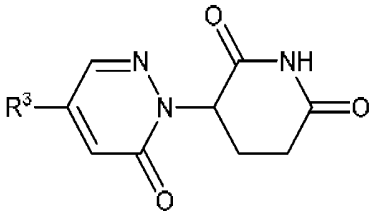
(ab)



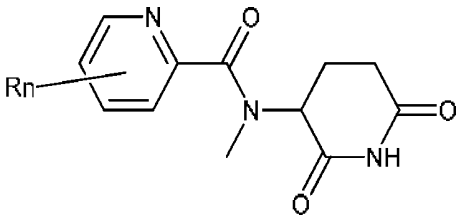
(ac)



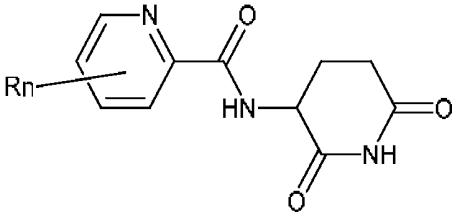
(ad)



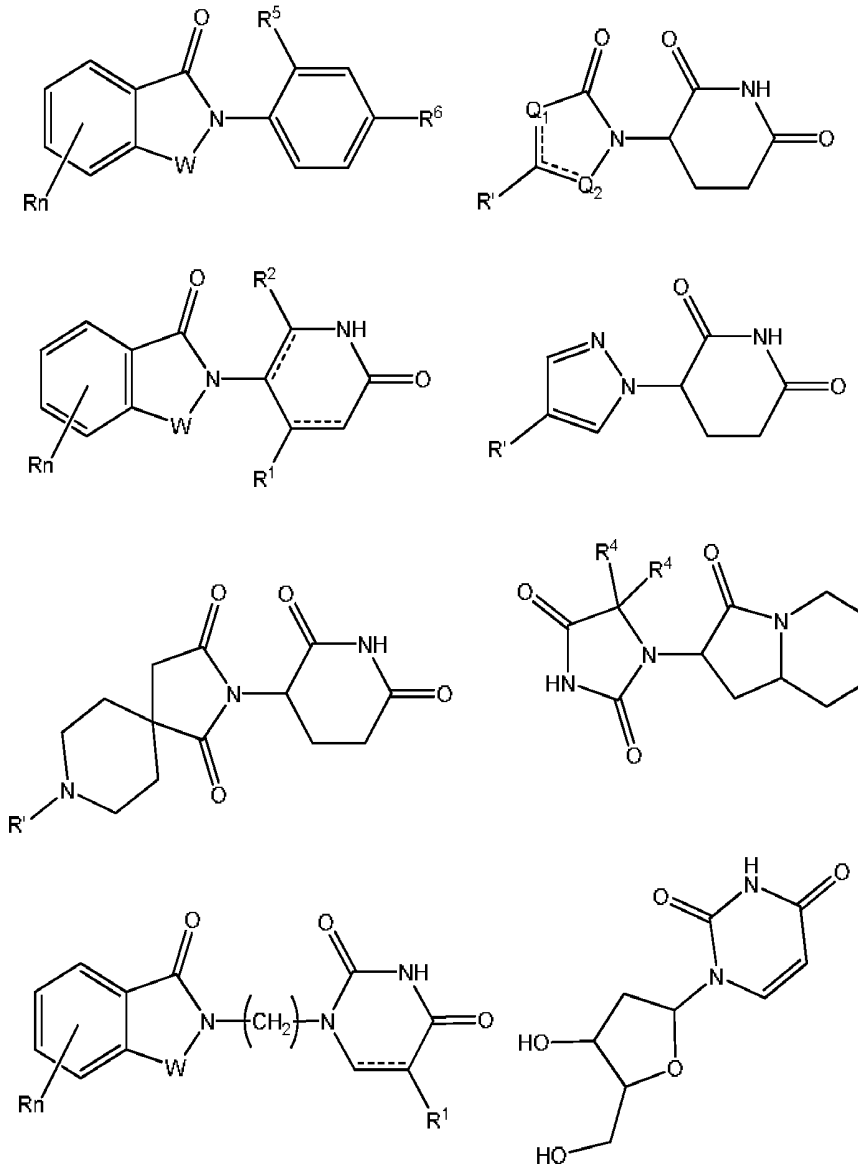
(ae)



(af)



(ag)



,

em que:

W é independentemente selecionado do grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

R^1 é selecionado dentre o grupo ausente, H, CH, CN, C1-C3 alquil;

R^2 é H ou um C1-C3 alquil;

R^3 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído, alcóxi, alcóxi substituído;

R^4 é metil ou etil;

R^5 é H ou halo;

R^6 é H ou halo;

R é H ou halogênio;

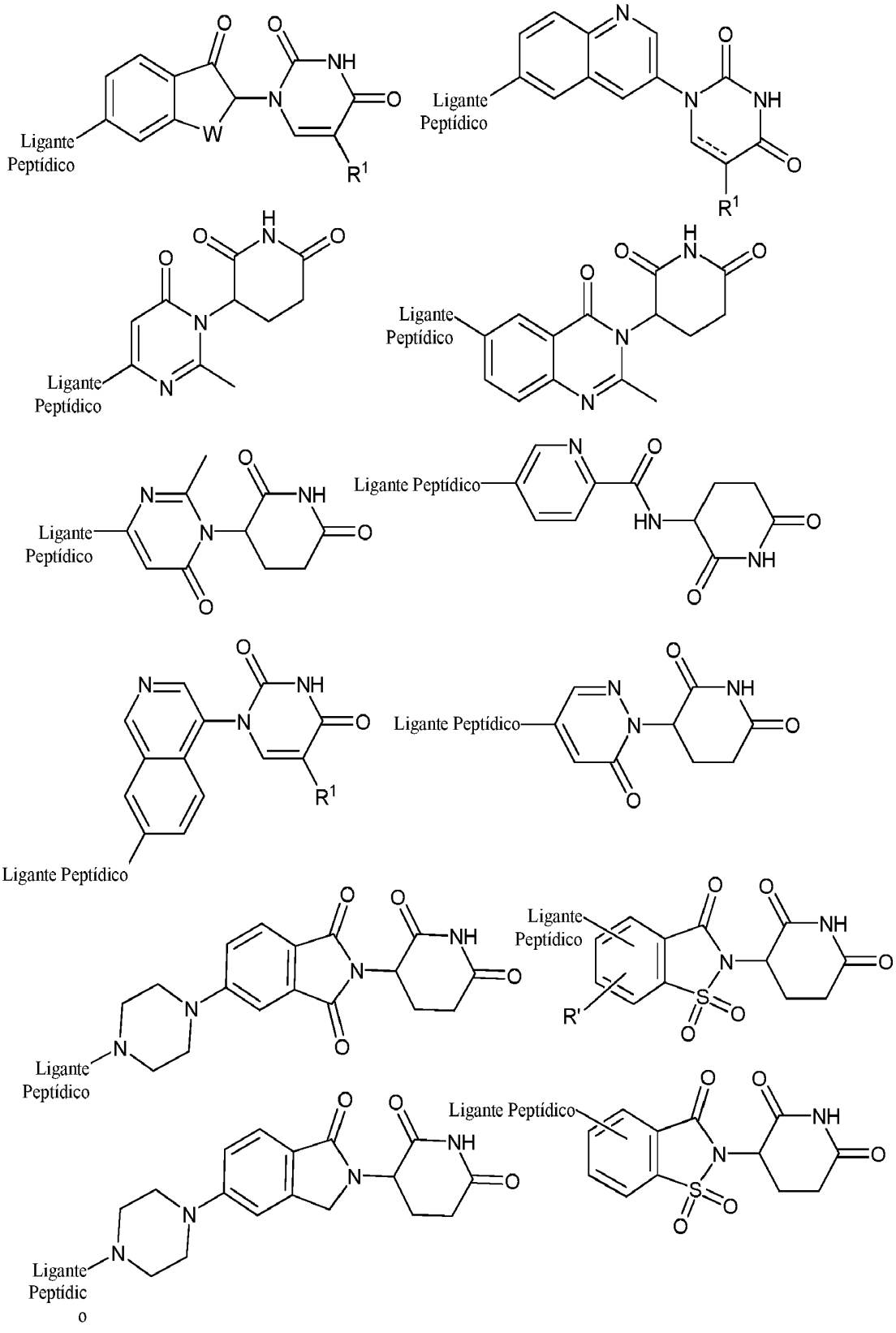
R' é H ou um ponto de fixação para uma PTM, uma PTM', um grupo ligante (L), uma ULM, uma CLM, uma CLM',

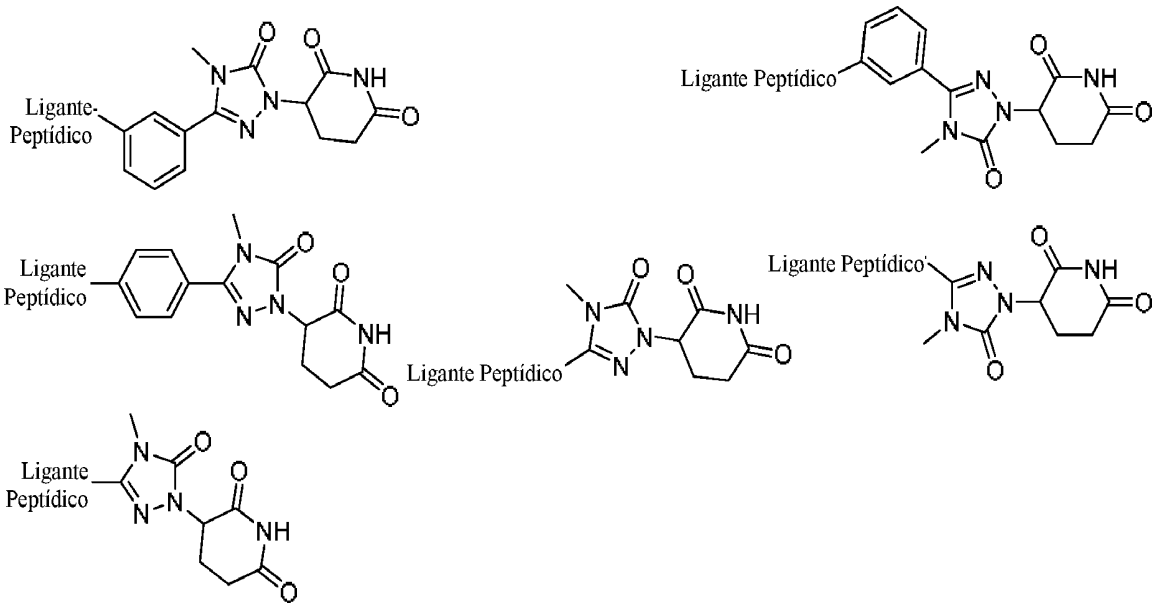
Q1 e Q2 são, independentemente, C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre H ou C1-C3 alquil;

 é uma ligação simples ou dupla; e

Rn compreende um grupo funcional ou um átomo.

[01244] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a CLM é representada por uma estrutura química selecionada por:

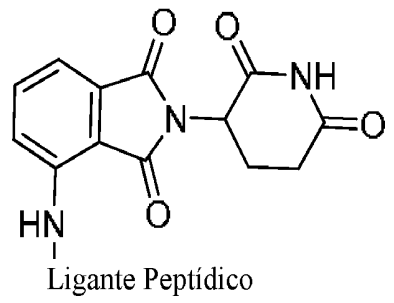

Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico

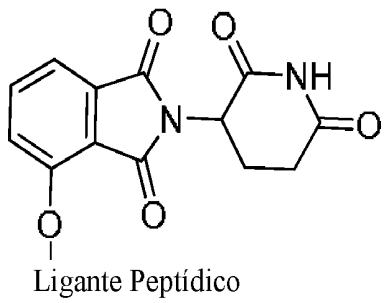


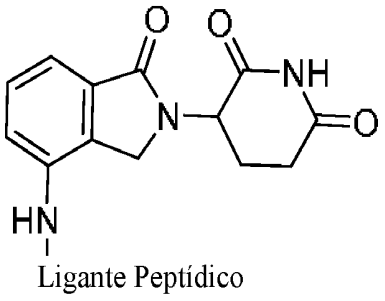
,

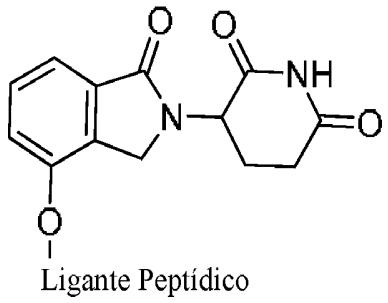
em que R' é um halogênio.

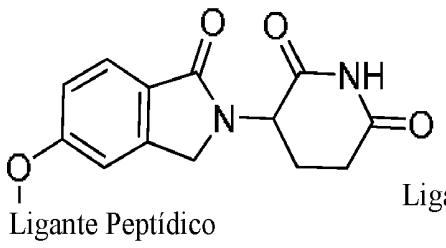
[01245] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a CLM é representada por uma estrutura química selecionada por:

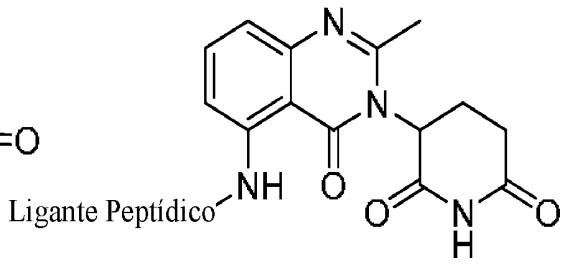


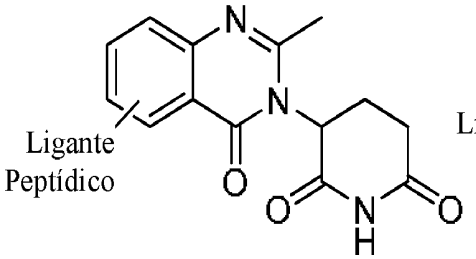


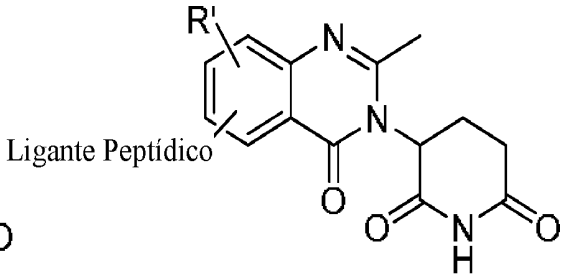












[01246] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) compreende uma unidade química estrutural representada pela fórmula:

$$-(A^L)q-$$

em que:

$(A^L)_q$ é um grupo que está conectado a uma fração de CLM ou PTM; e

q é um número inteiro maior ou igual a 1;

cada A^L é independentemente selecionado do grupo consistindo em uma ligação, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$,

$NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11}cicloalquil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, C_{3-11}heteociclil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, aril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, heteroaril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, onde R^{L1} ou R^{L2} são, cada um, independentemente, opcionalmente ligados a outros grupos para formar frações de cicloalquil e/ou heterociclil, opcionalmente substituídas por 0-4 grupos R^{L5}; e

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} e R^{L5} são, cada um, independentemente, H, halo, C_{1-8}alquil, OC_{1-8}alquil, SC_{1-8}alquil, NHC_{1-8}alquil, $N(C_{1-8}alquil)_2$, C_{3-11}cicloalquil, aril, heteroaril, C_{3-11}heterociclil, OC_{1-8}cicloalquil, SC_{1-8}cicloalquil, NHC_{1-8}cicloalquil, $N(C_{1-8}cicloalquil)_2$, $N(C_{1-8}cicloalquil)(C_{1-8}alquil)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquil, $P(O)(OC_{1-8}alquil)(C_{1-8}alquil)$, $P(O)(OC_{1-8}alquil)_2$, CC-C_{1-8}alquil, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquil)$, $C(C_{1-8}alquil)=CH(C_{1-8}alquil)$, $C(C_{1-8}alquil)=C(C_{1-8}alquil)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquil)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquil)_2$, COC_{1-8}alquil, CO_2H, halogênio, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquil, $SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, $SONHC_{1-8}$alquil, $SON(C_{1-8}alquil)_2$, $CONHC_{1-8}$alquil, $CON(C_{1-8}alquil)_2$, $N(C_{1-8}alquil)CONH(C_{1-8}alquil)$, $N(C_{1-8}alquil)CON(C_{1-8}alquil)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquil)$, $NHCON(C_{1-8}alquil)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquil)SO_2NH(C_{1-8}alquil)$, $N(C_{1-8}alquil)\ SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquil)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, NH SO_2NH_2.

[01247] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, L é selecionado do grupo que consiste em:

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

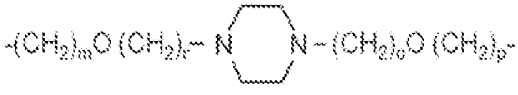
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

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

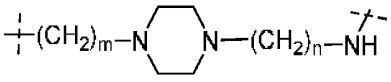
$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

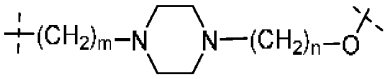
$-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

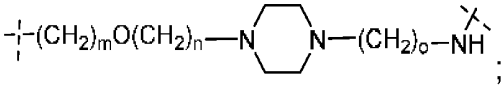
$-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$;

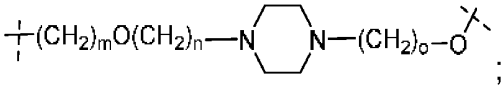


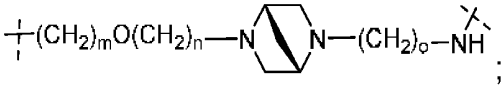
;

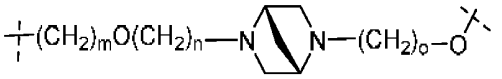

;

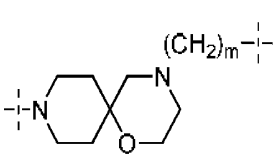

;

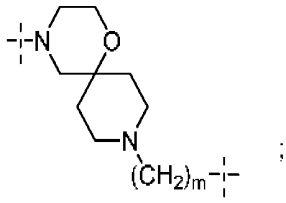

;

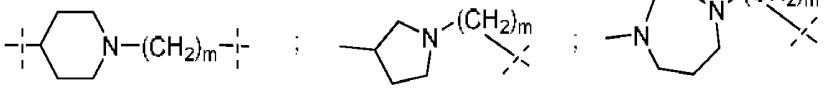

;

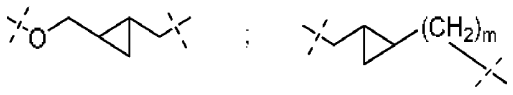

;



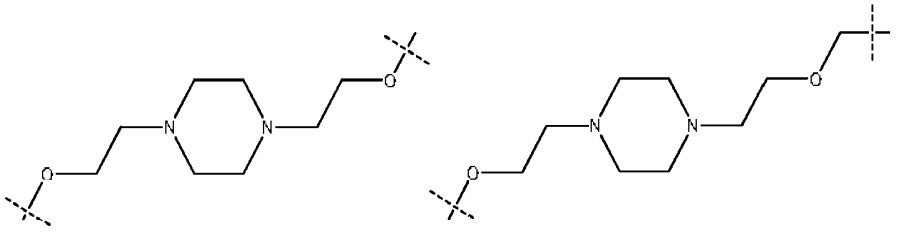

;

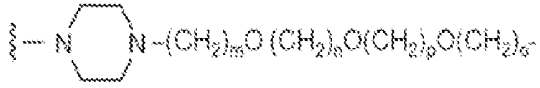

;

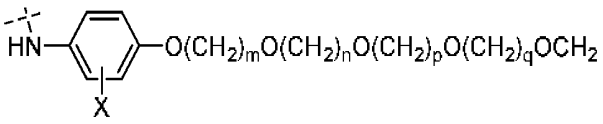


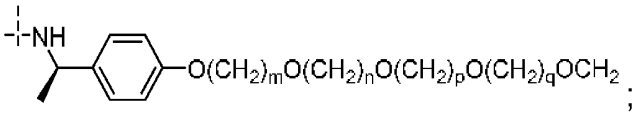

;

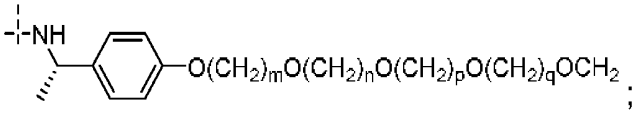
;

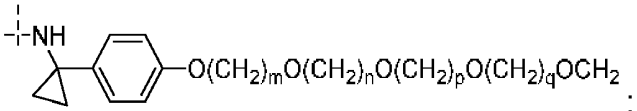

;

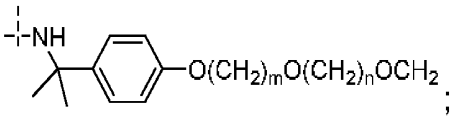

;

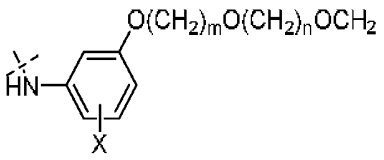

;

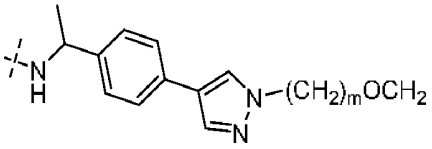

;


;


;


;


; e

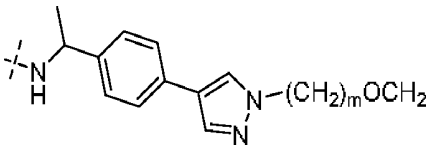

; em que

m, n, o, p, q, e r do ligante peptídico são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20;

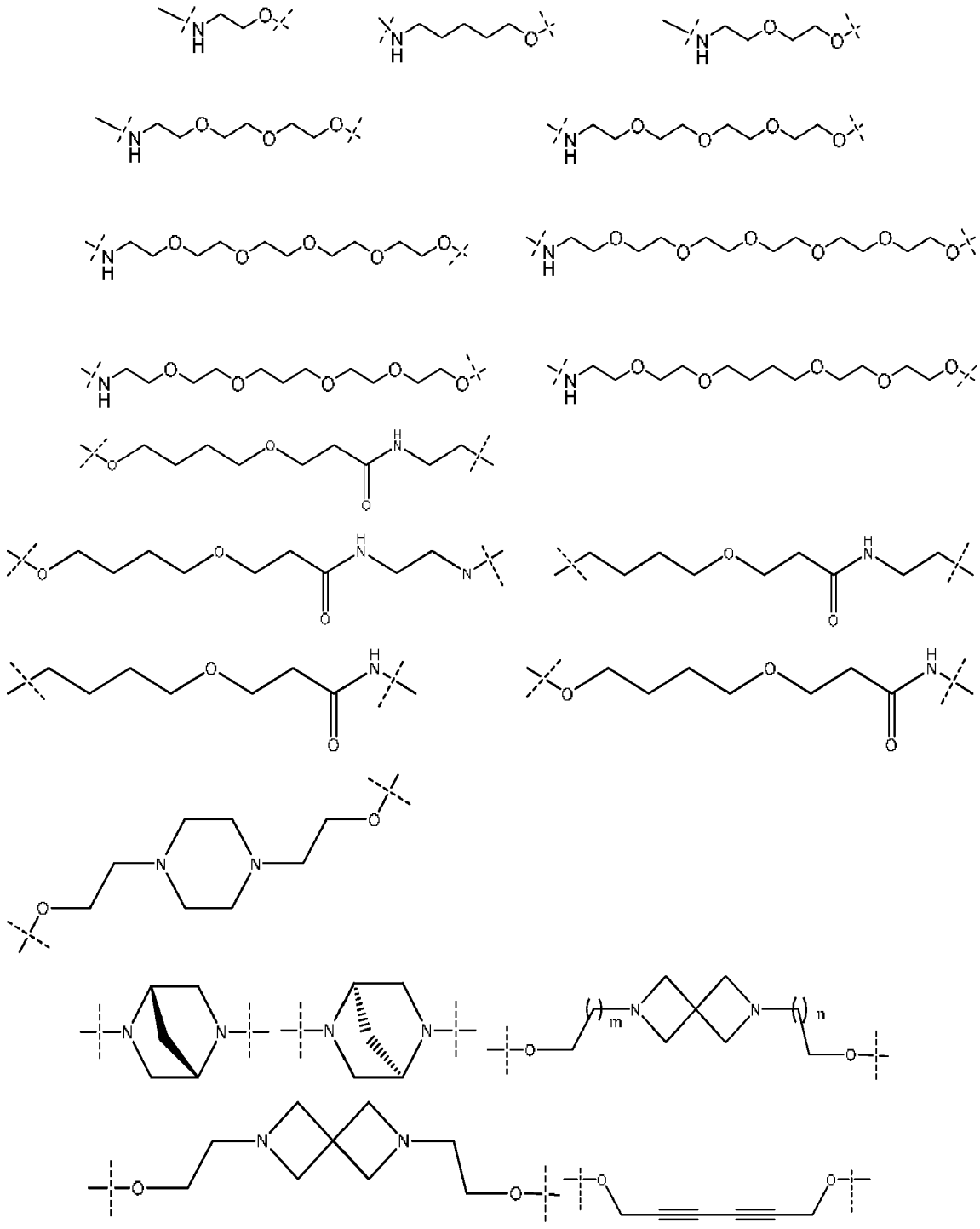
quando o número for zero, não há ligação N-O ou O-O

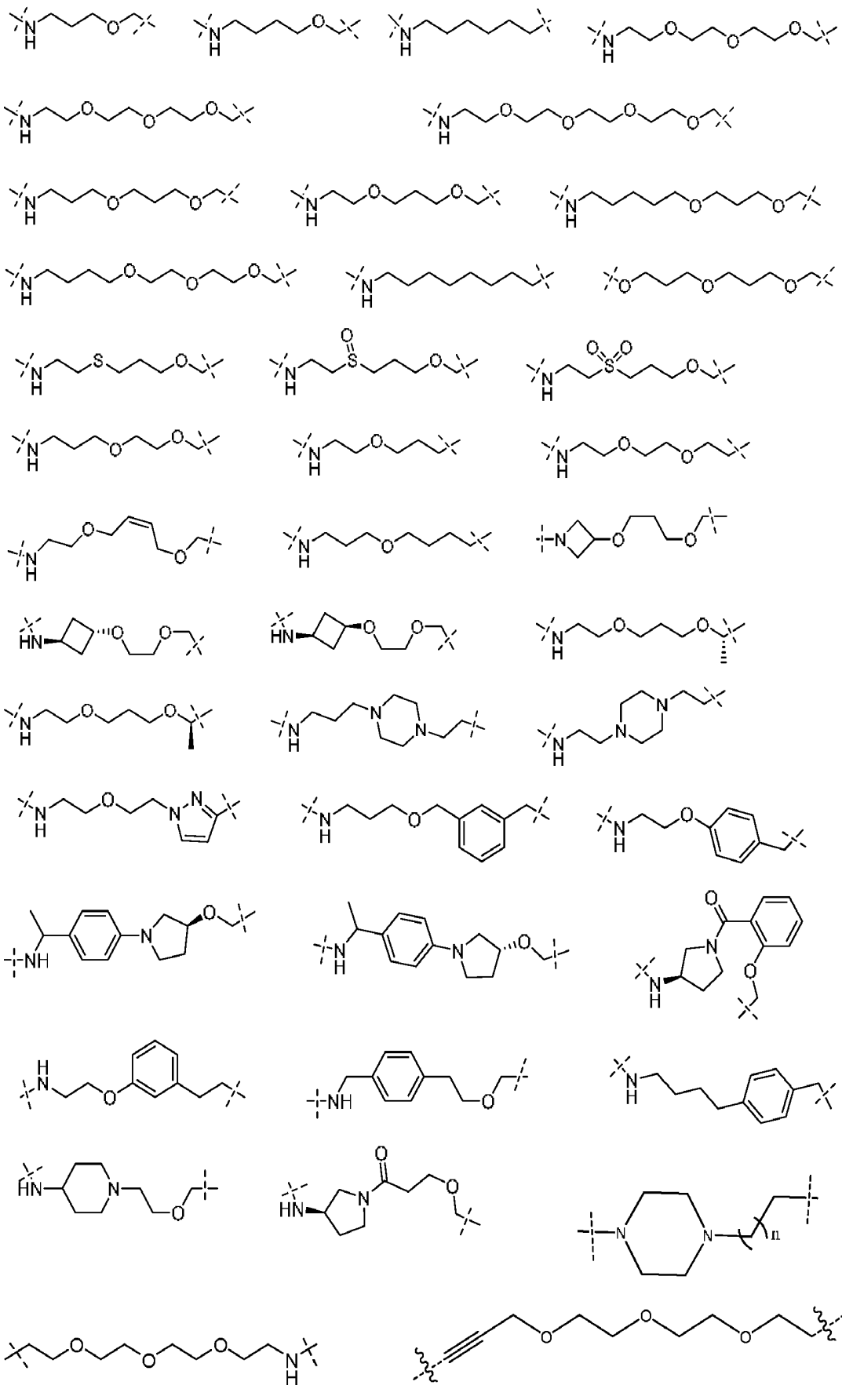
R do ligante peptídico é H, metil e etil;

X do ligante peptídico é H e F

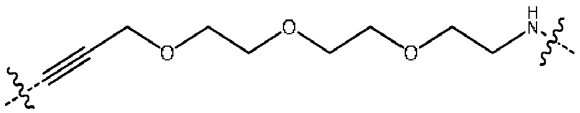
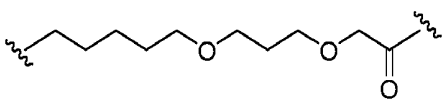
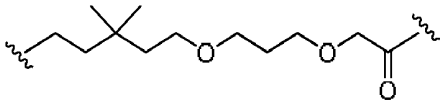
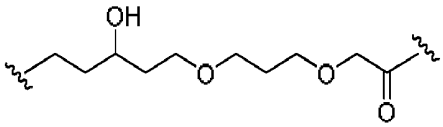
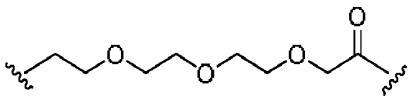
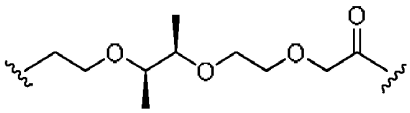
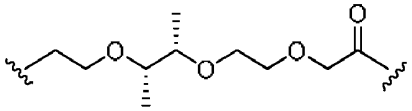
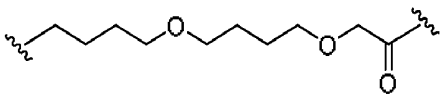
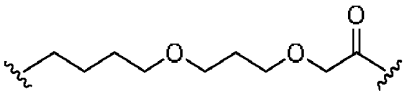
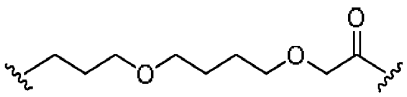
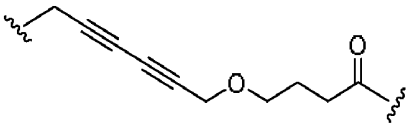
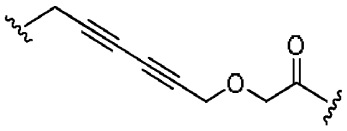
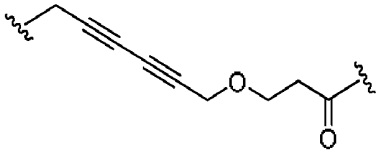
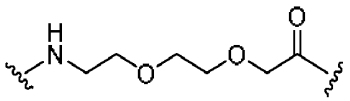
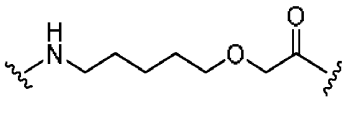
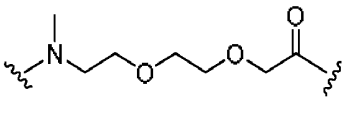
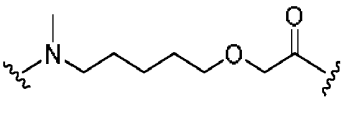
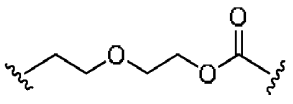
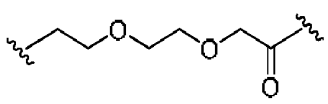
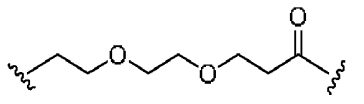
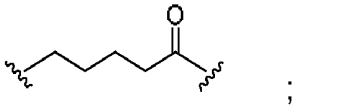
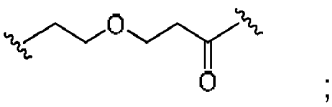
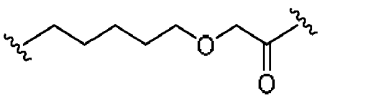
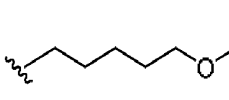
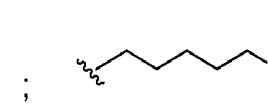
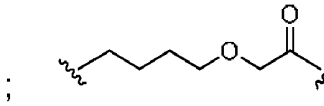
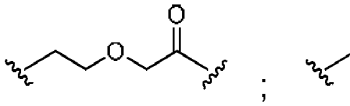
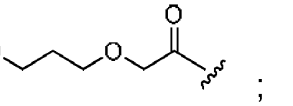
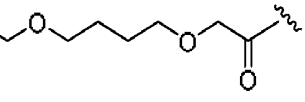


onde m do ligante peptídico pode ser 2, 3, 4, 5





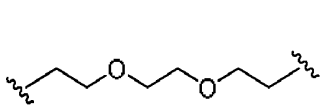
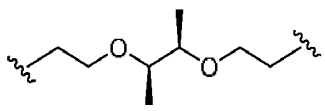
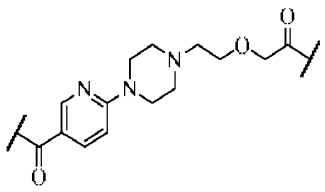
,

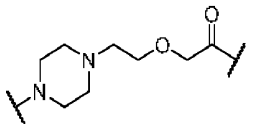
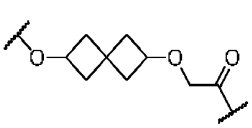
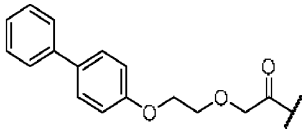

,

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

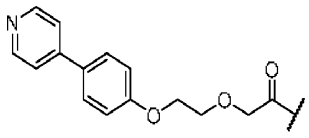
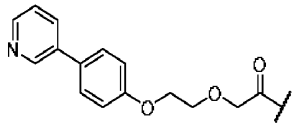
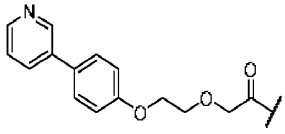
;

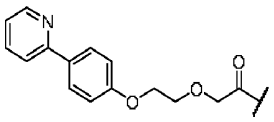
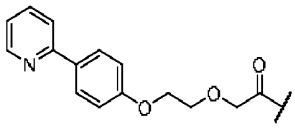
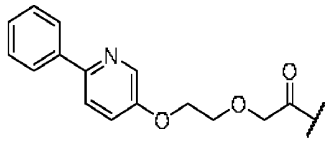
;

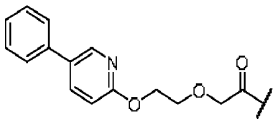
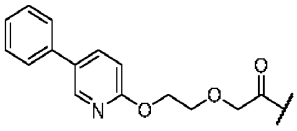
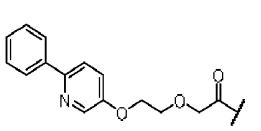
;

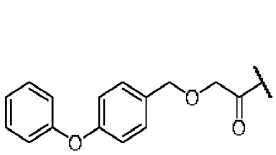
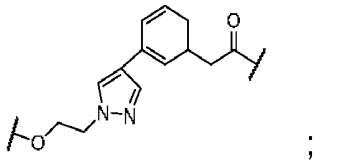
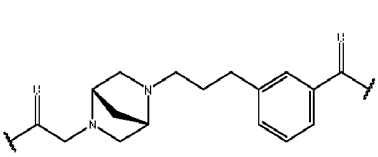

;

;

;

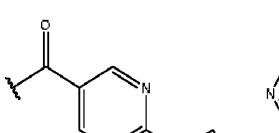

;

;

;


;

;

;


;

;

;

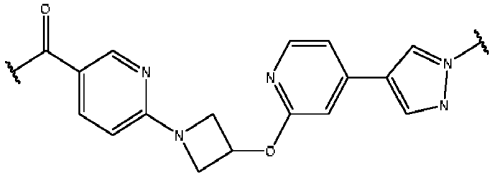
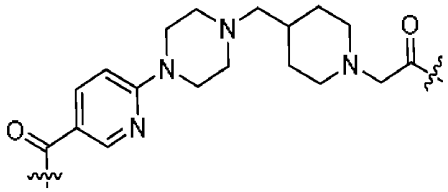

;

;

;

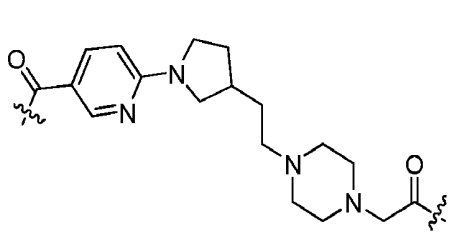
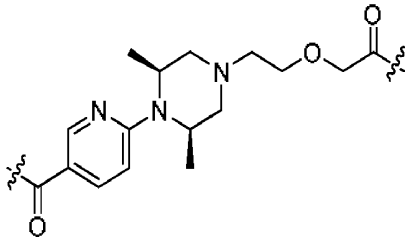

;

;

;

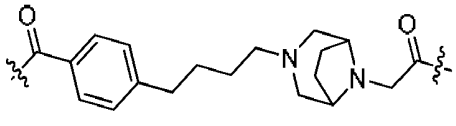
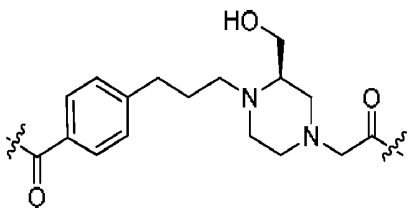

;

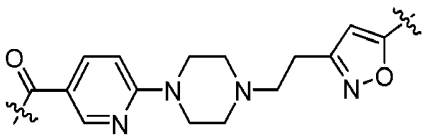
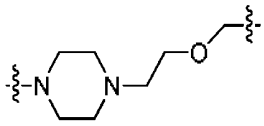
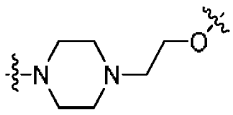
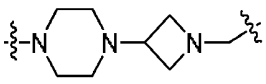
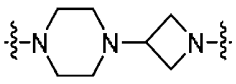
;

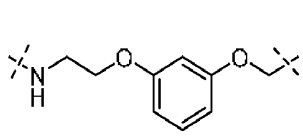
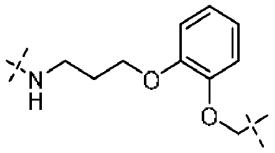
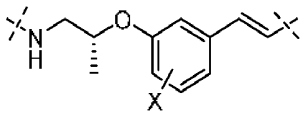
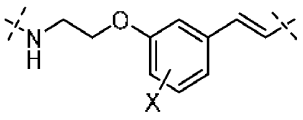
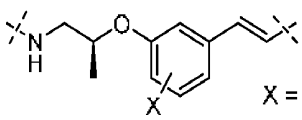
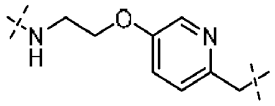
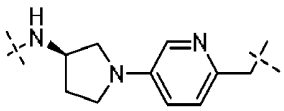
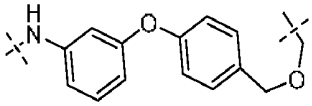
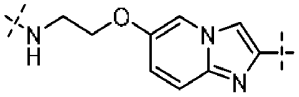
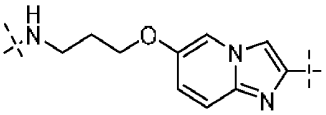
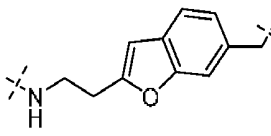
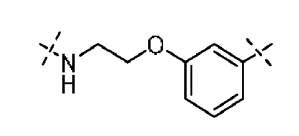
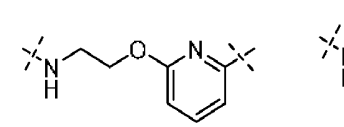
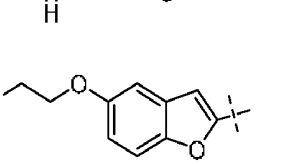
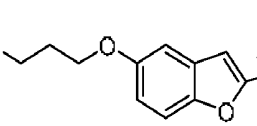
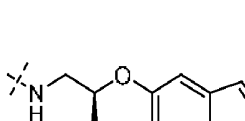
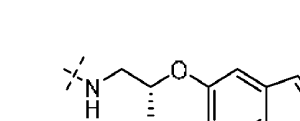
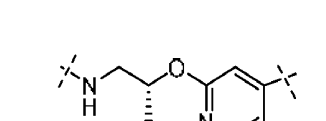
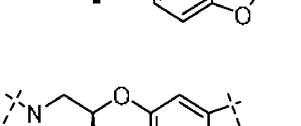
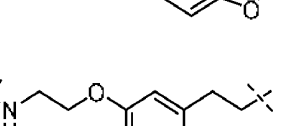
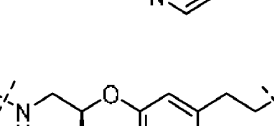
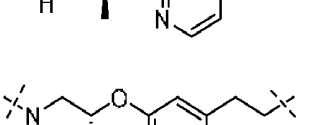
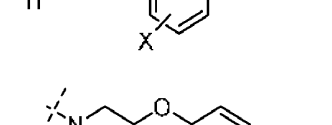
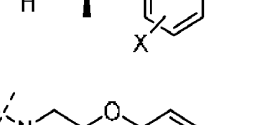
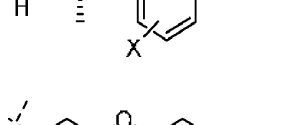
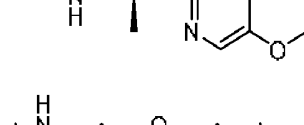
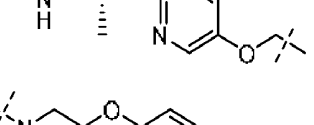
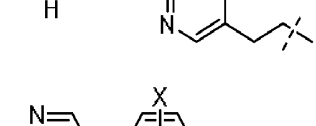
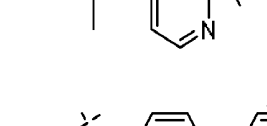
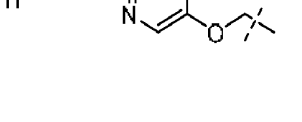
;

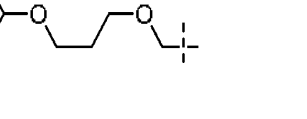
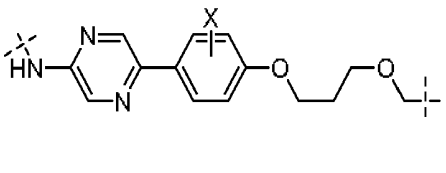
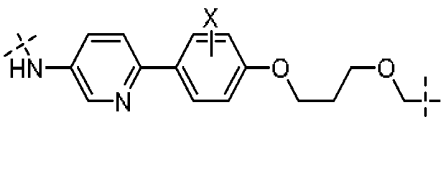

;

;

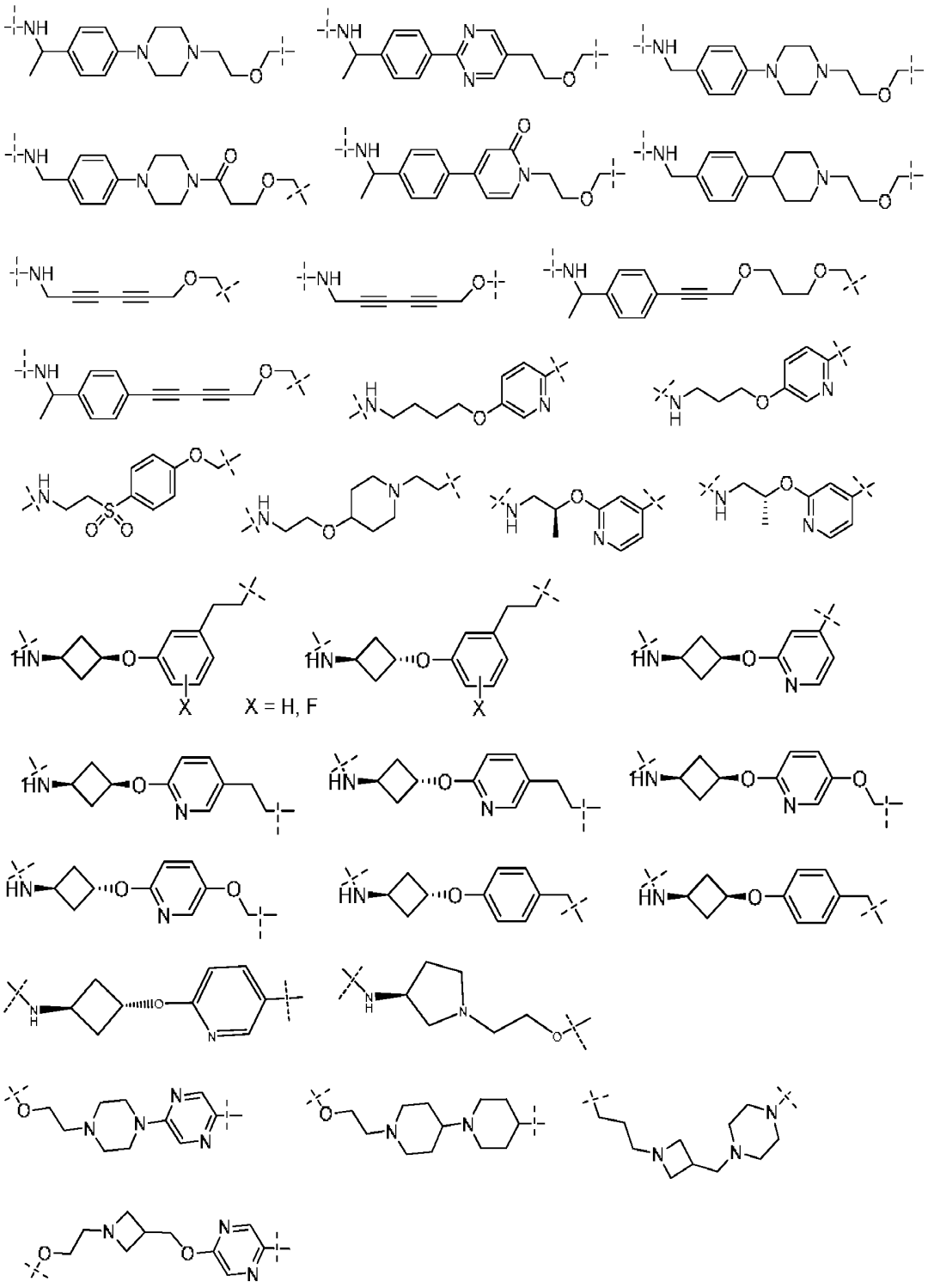

;

;

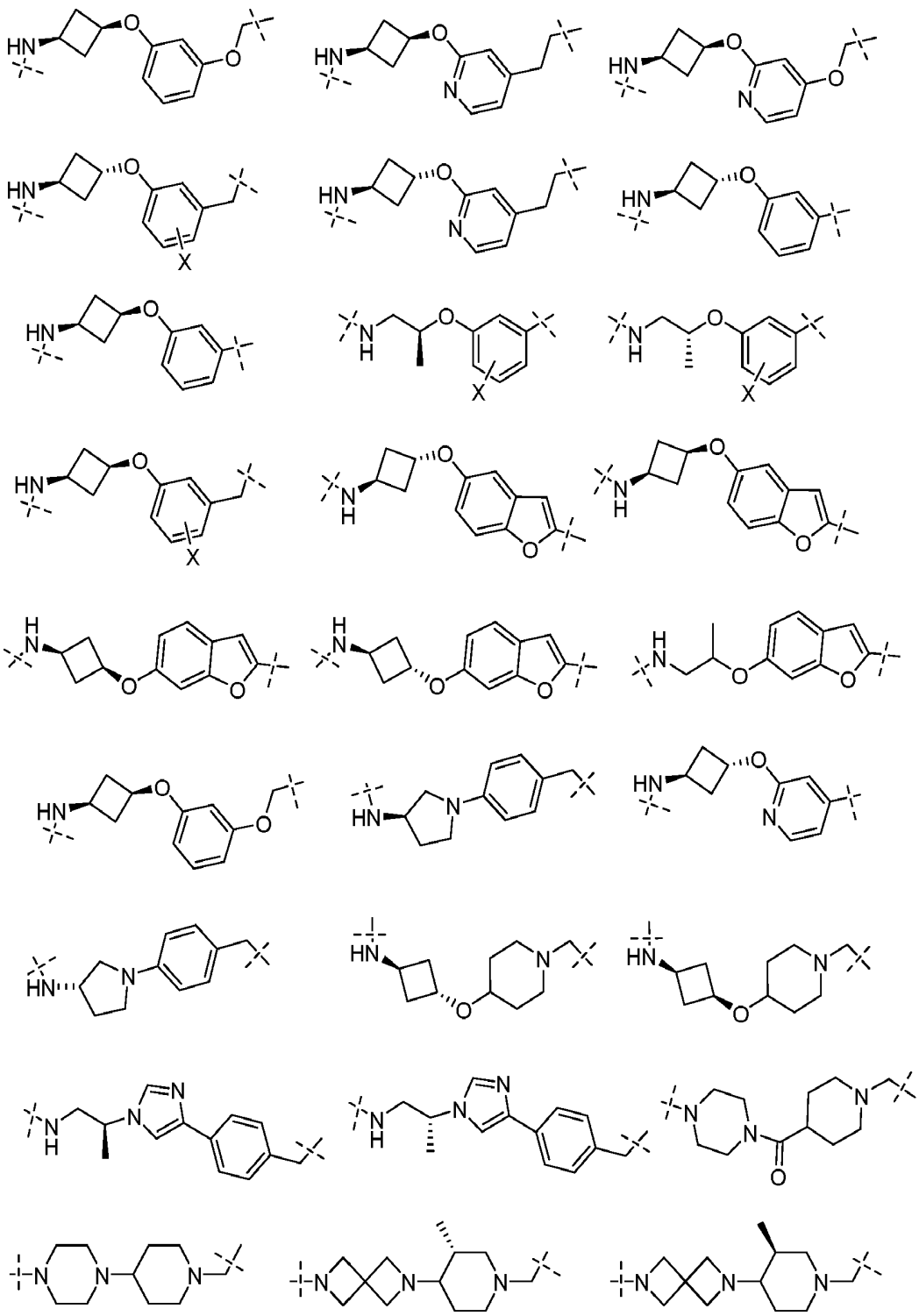

;

;

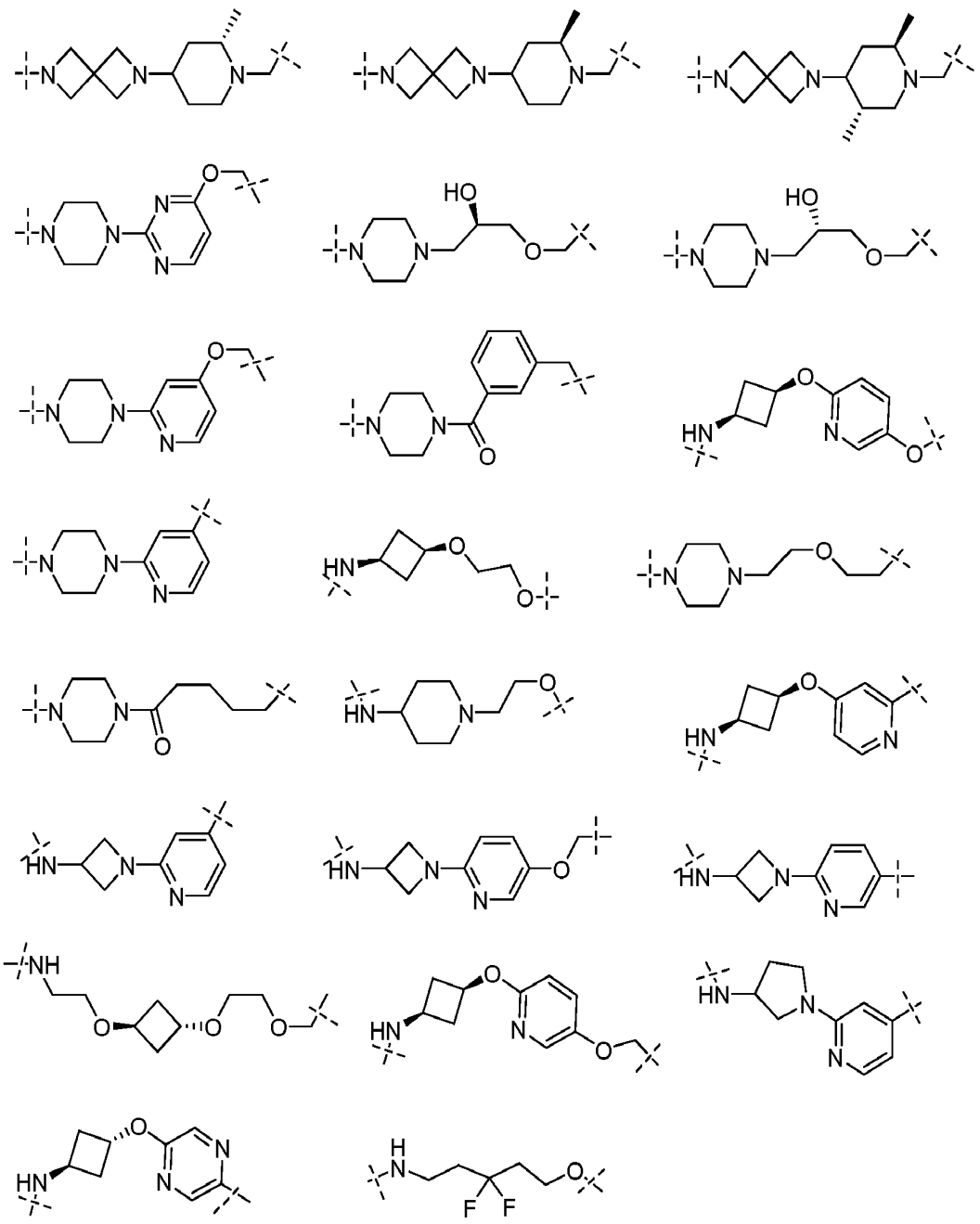

;

;

;

;

;






X = H, F


























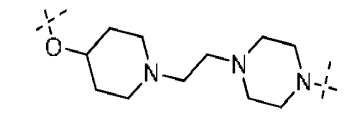
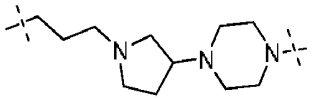
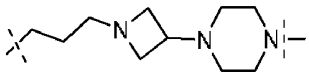
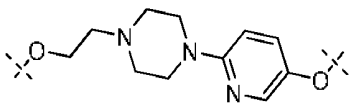
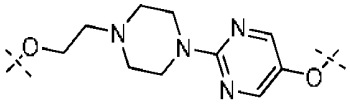
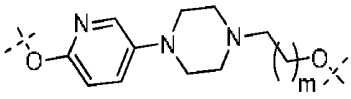
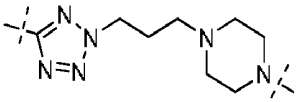
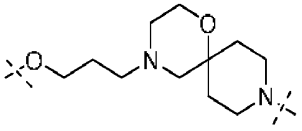
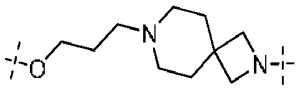
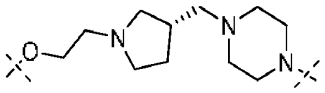
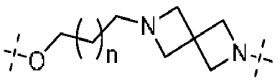
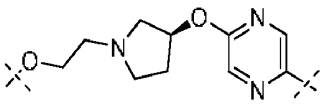
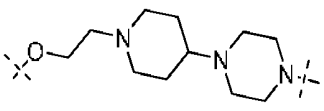
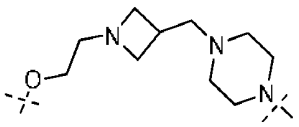
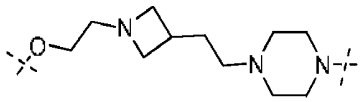
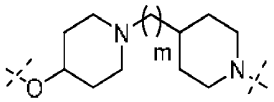
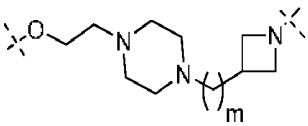
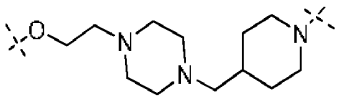
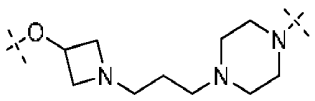
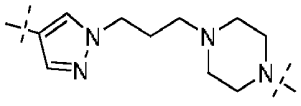
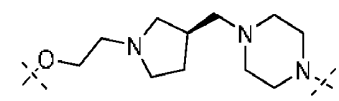
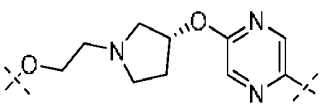
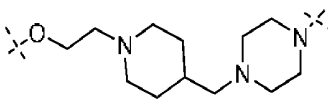
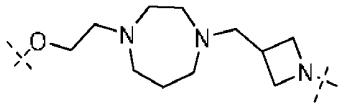
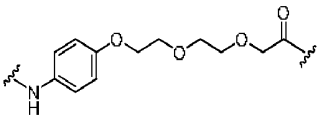
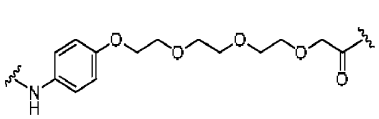
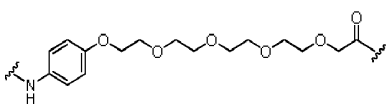
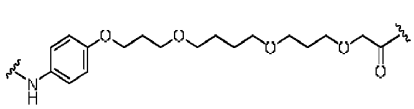
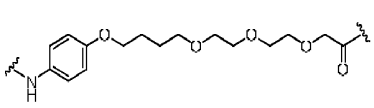
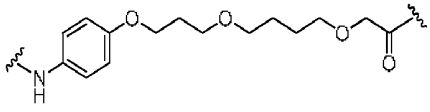

X = H, F

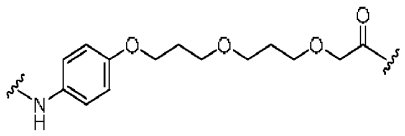
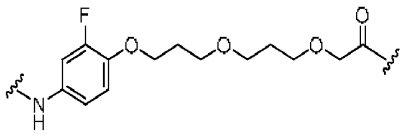
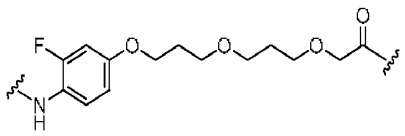
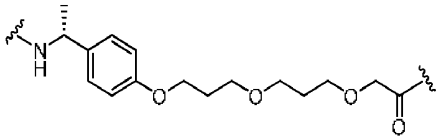
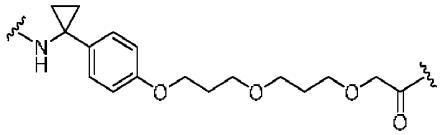
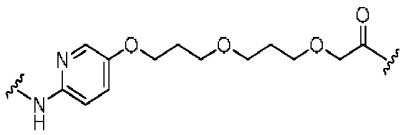
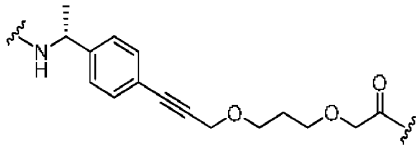
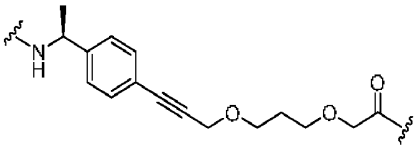
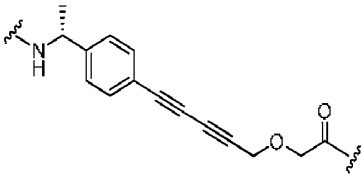
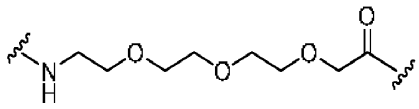
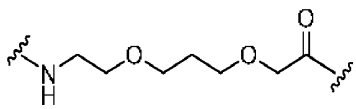
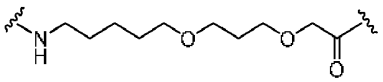
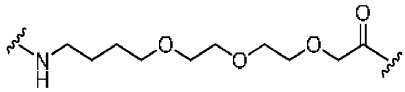
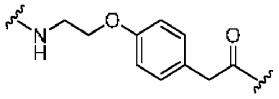
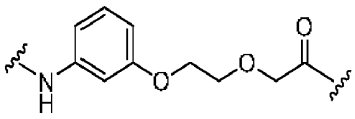
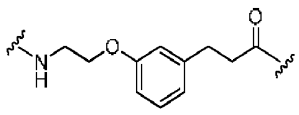
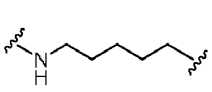
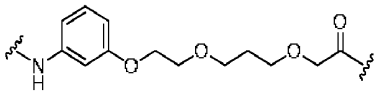
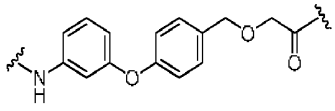
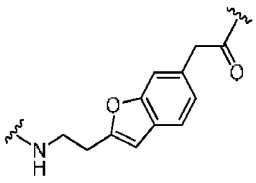
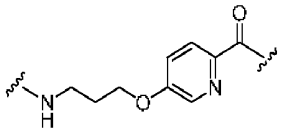
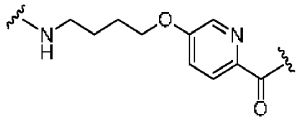
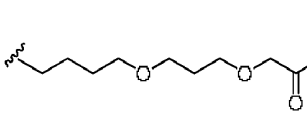
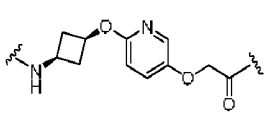
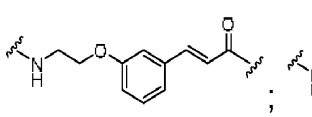
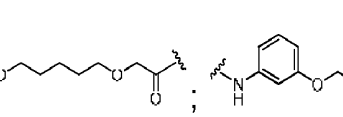
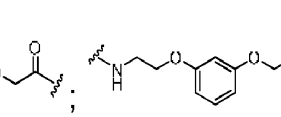




onde n e m do ligante peptídico pode ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

[01248] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, L é selecionado do grupo que consiste em:


























;

;

;

;

;

;

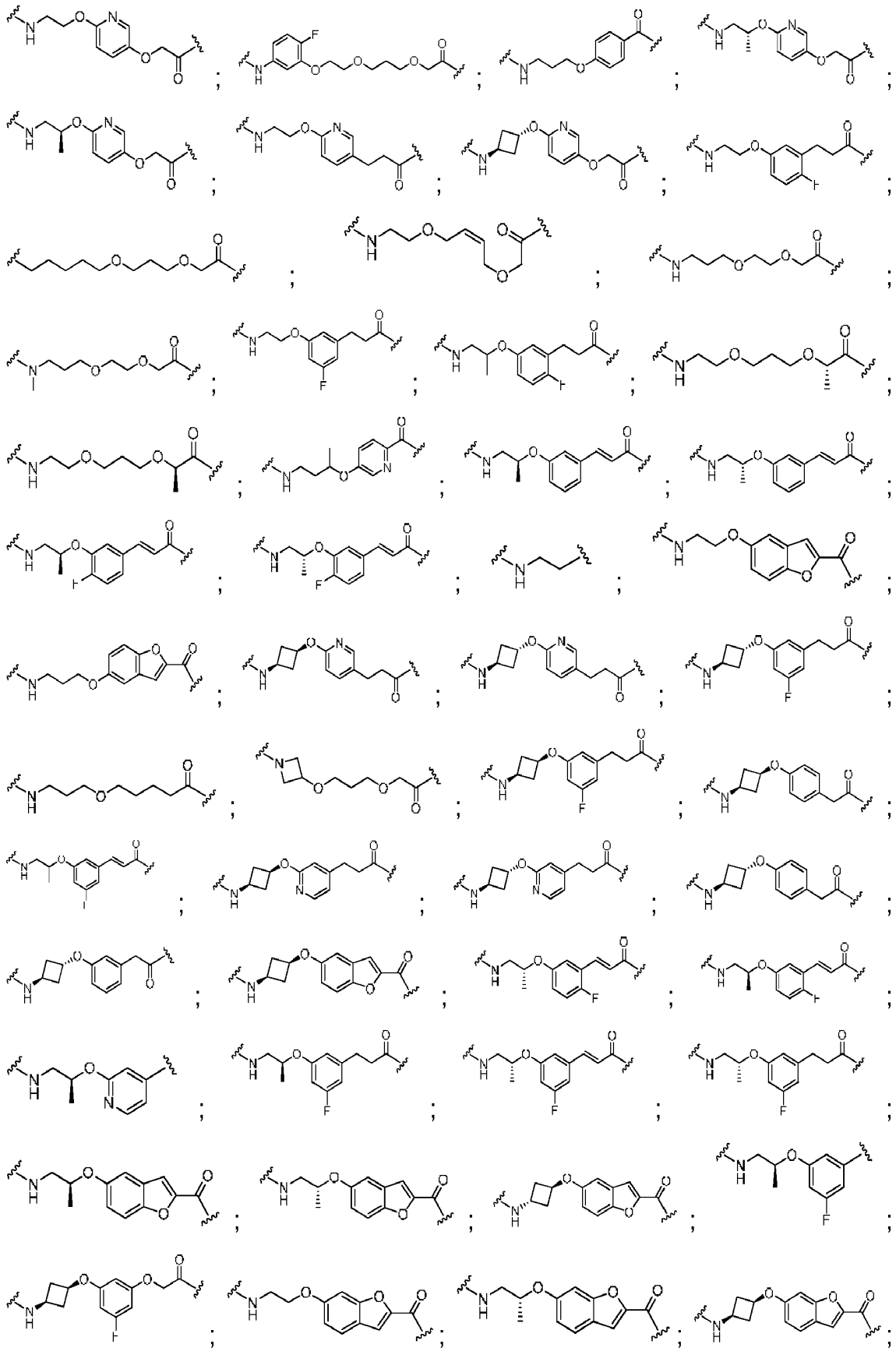

;

;

;

;

;

;

;

;


;
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

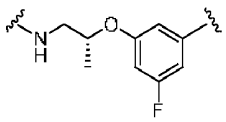
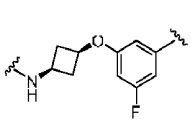
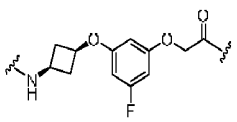
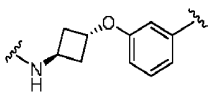
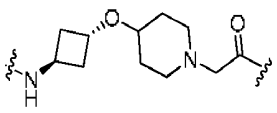
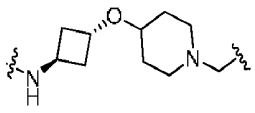
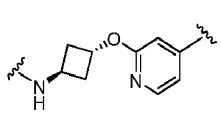
;

;

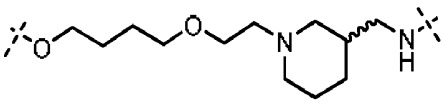
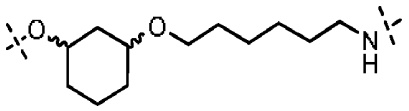
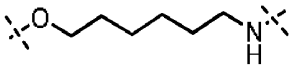
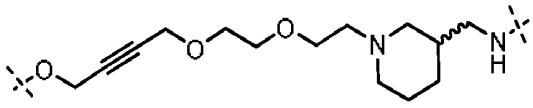
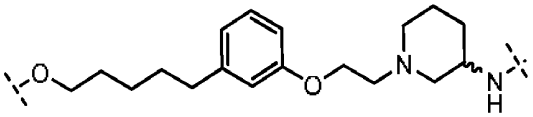
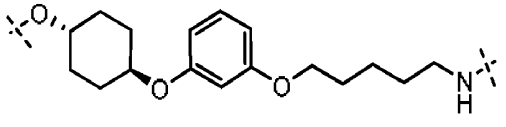
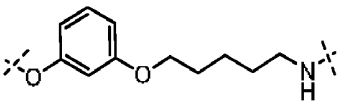
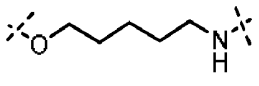
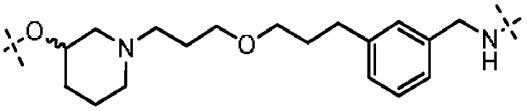
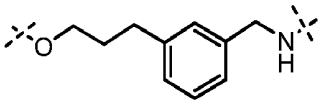
;

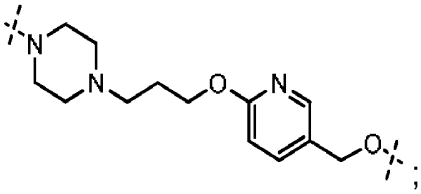
;

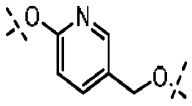


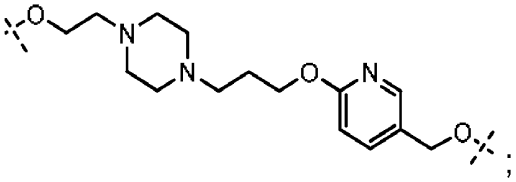

;

;

;

;

;

e

, em que cada m e n é independentemente selecionado dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

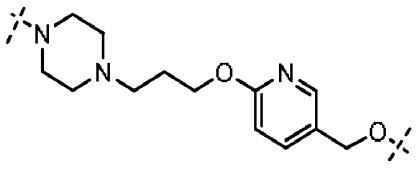
[01249] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

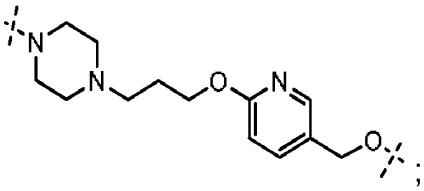

;

;

;


;

;

;

;

;

;

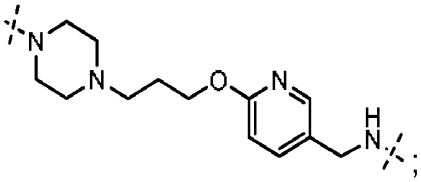
 ;

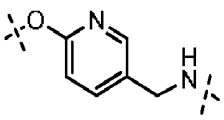
 ;

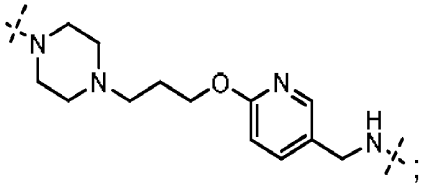
 ;

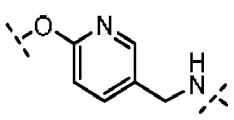
 ;

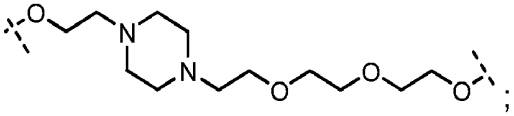
 ;

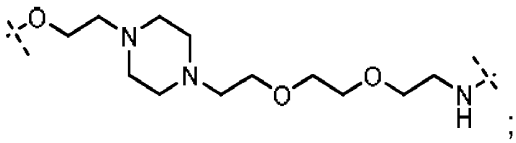
 ;

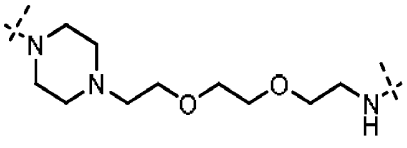
 ;

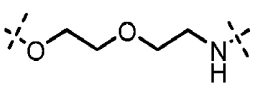
 ;

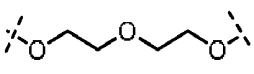
 ;

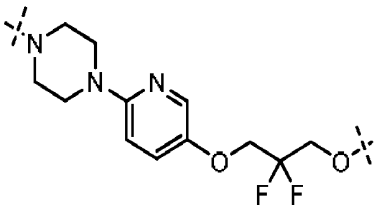
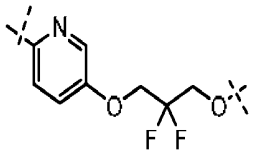
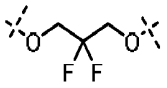
 ;

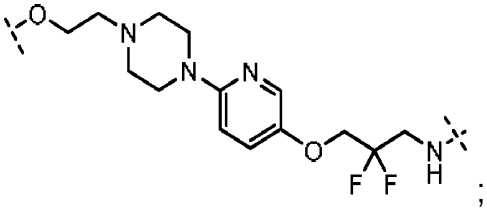
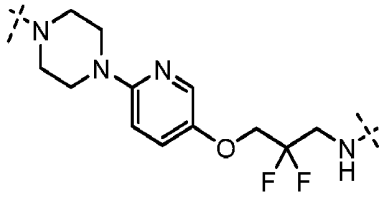
 ;

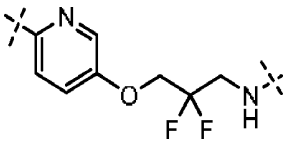
 ;

 ;

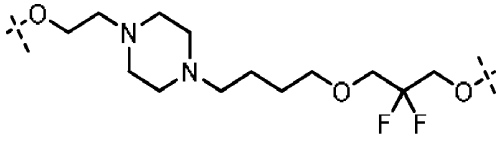


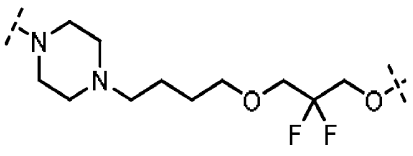
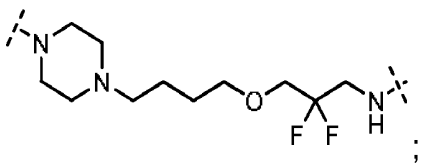

;

;

;

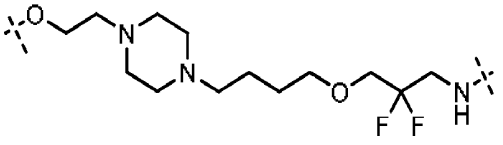
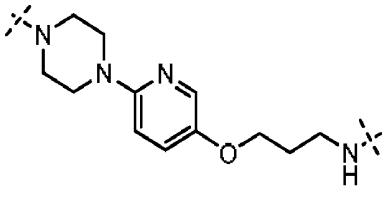

;

;

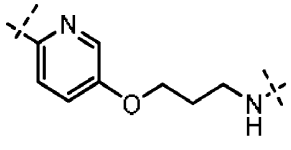
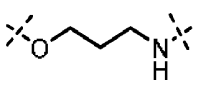

;

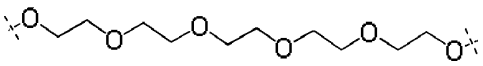
;

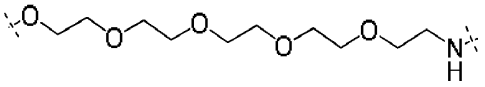

;

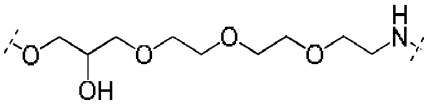

;

;

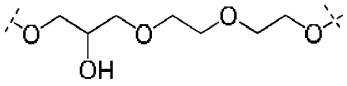

;

;

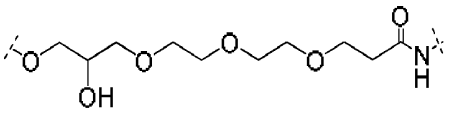

;

;

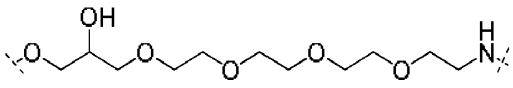

;

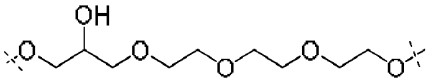


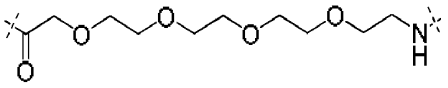

;

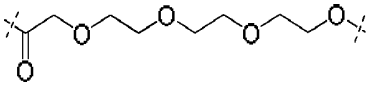

;

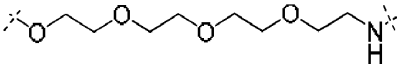

;

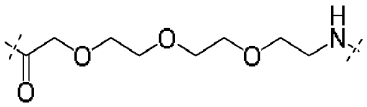

;

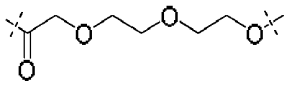

;

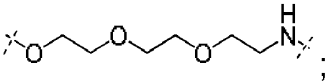

;

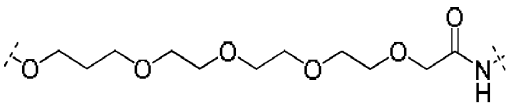

;

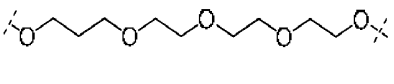

;

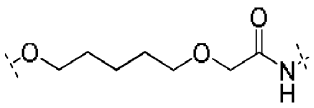

;

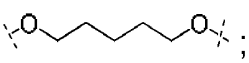

;

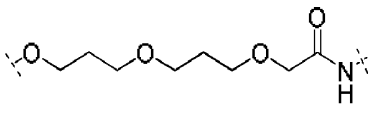

;

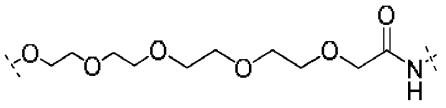
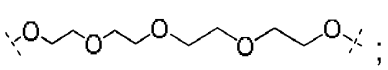
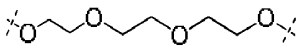
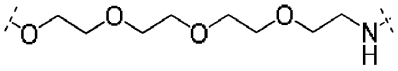
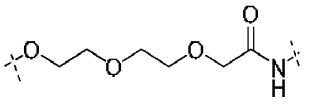
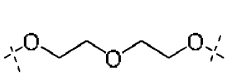
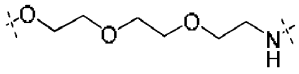
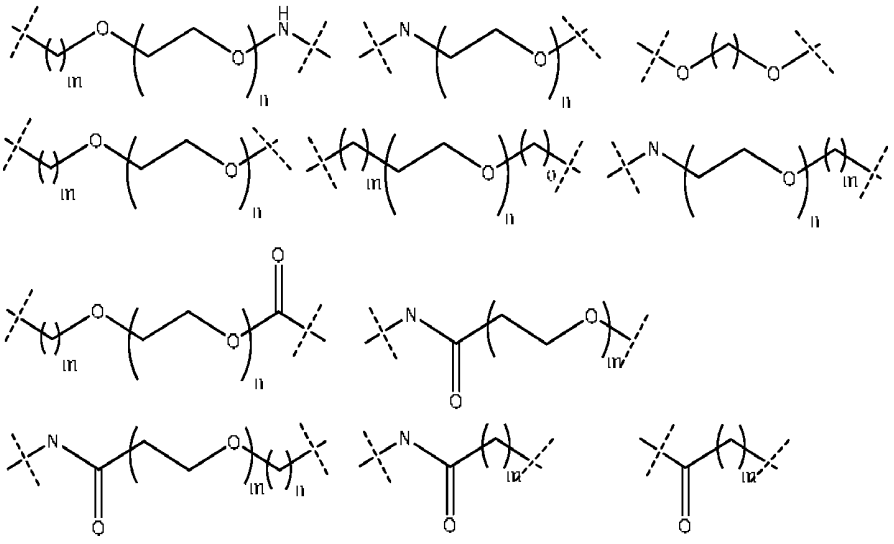

;

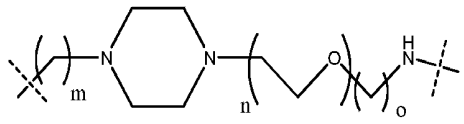

;

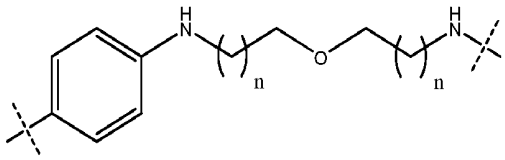

;

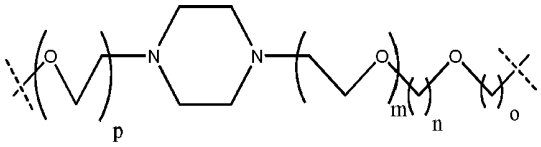

;

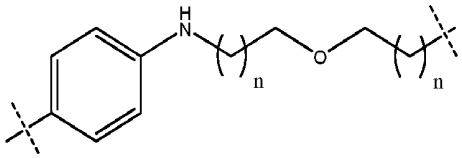

;

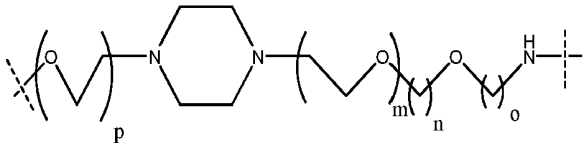

;

;

;

;

;

;

;


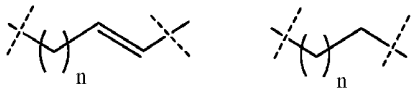


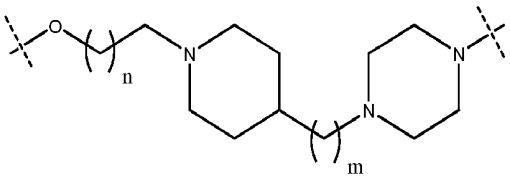


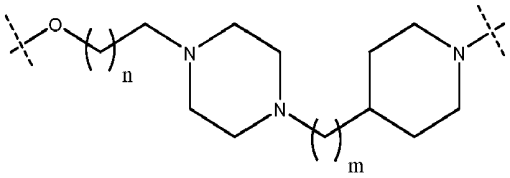


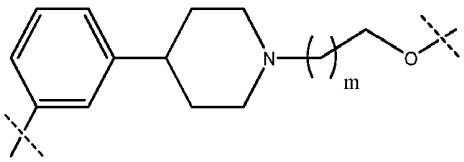


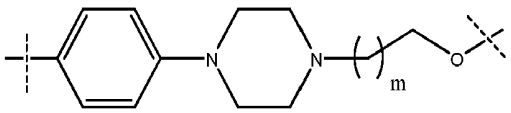


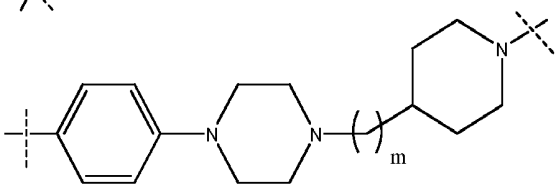


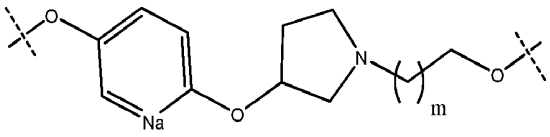


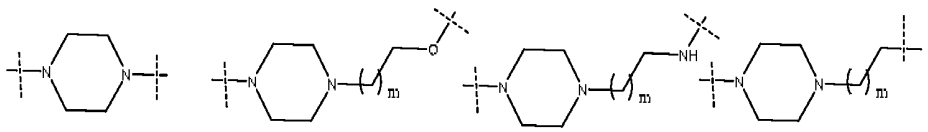


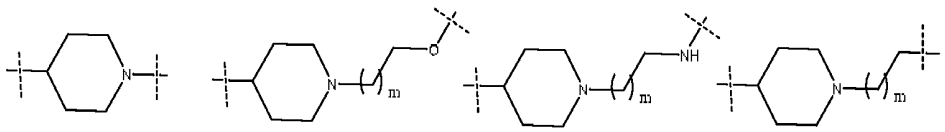


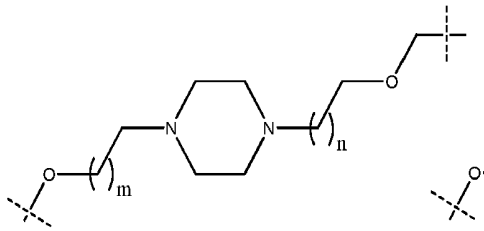


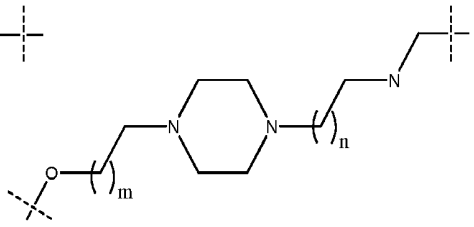


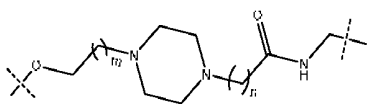


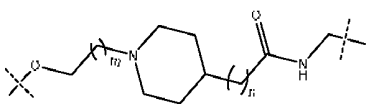


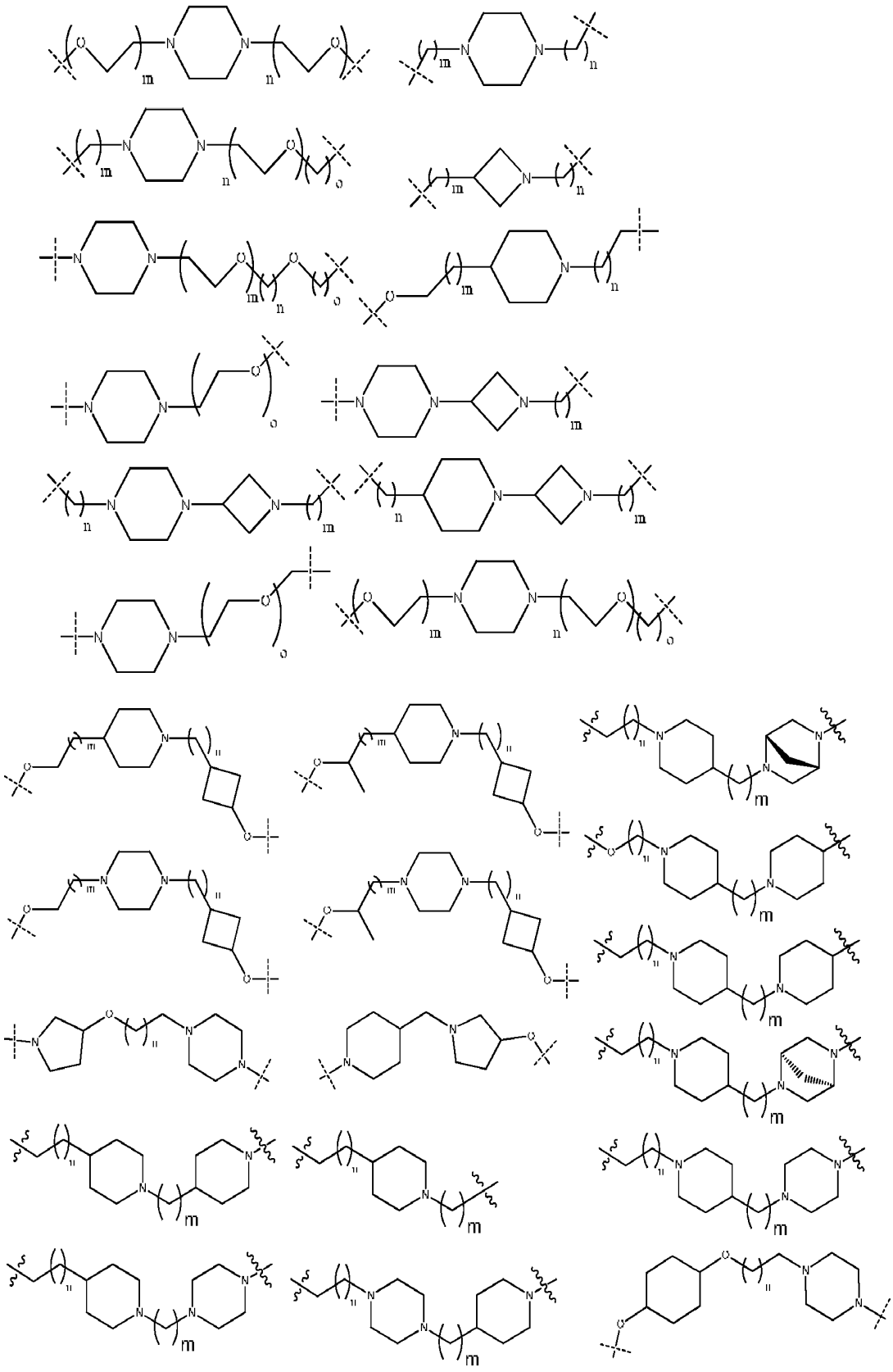


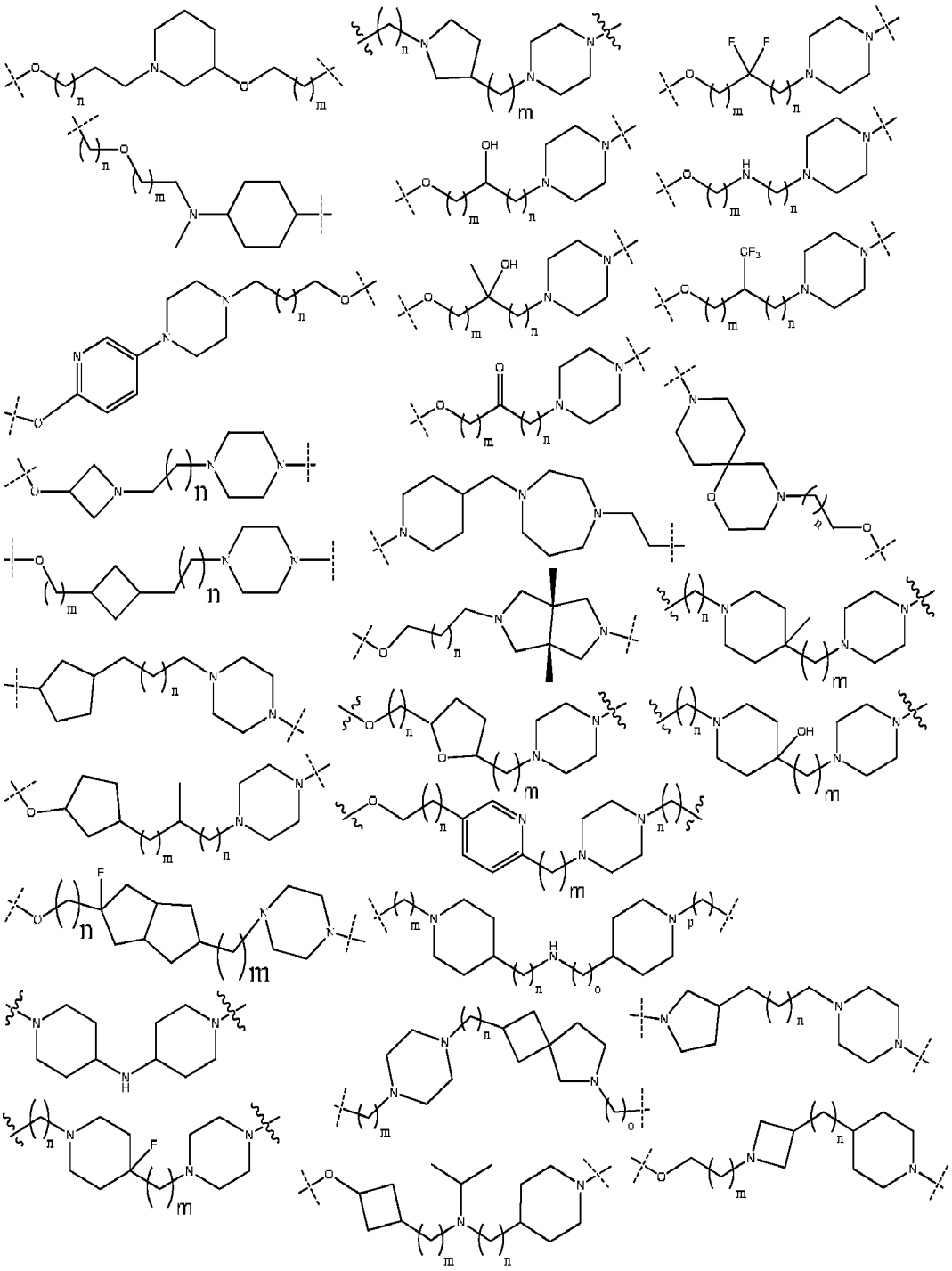


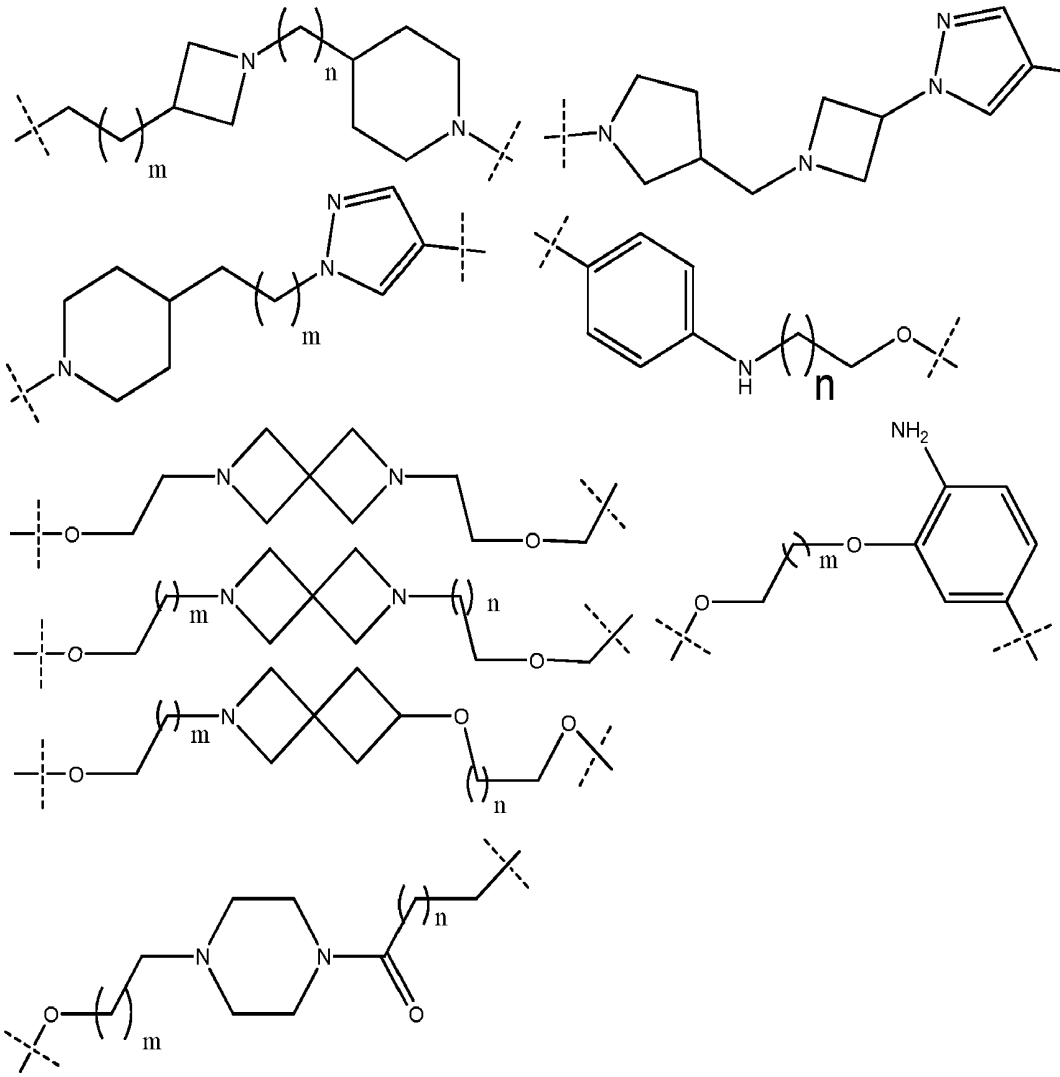


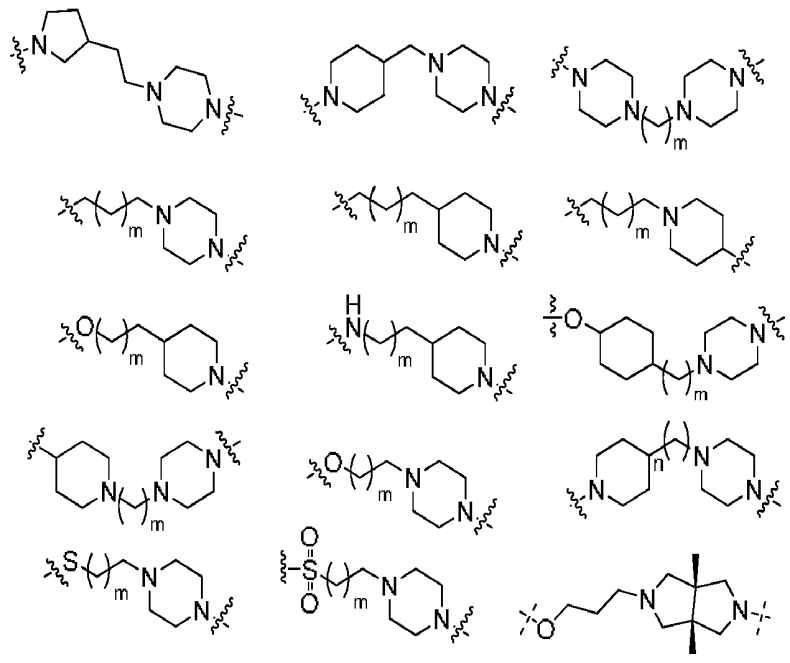


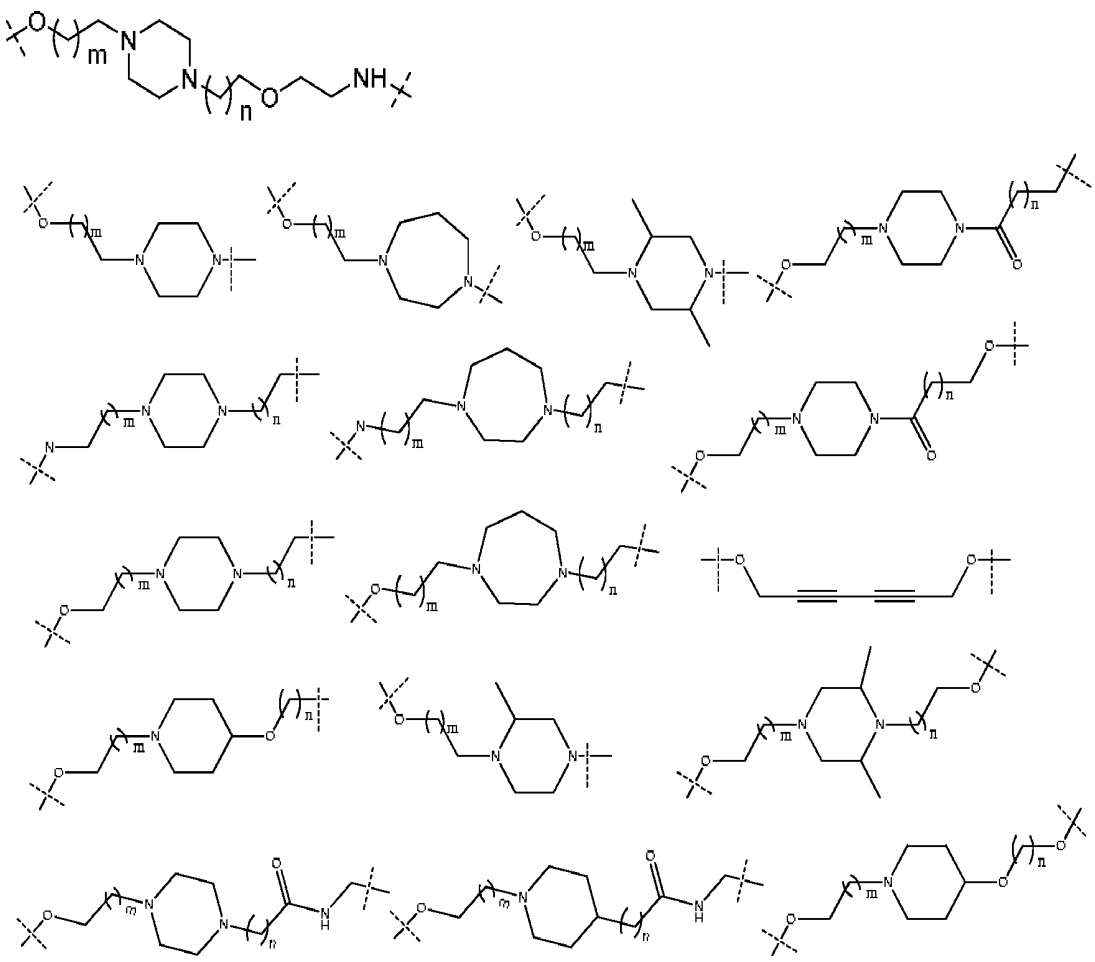


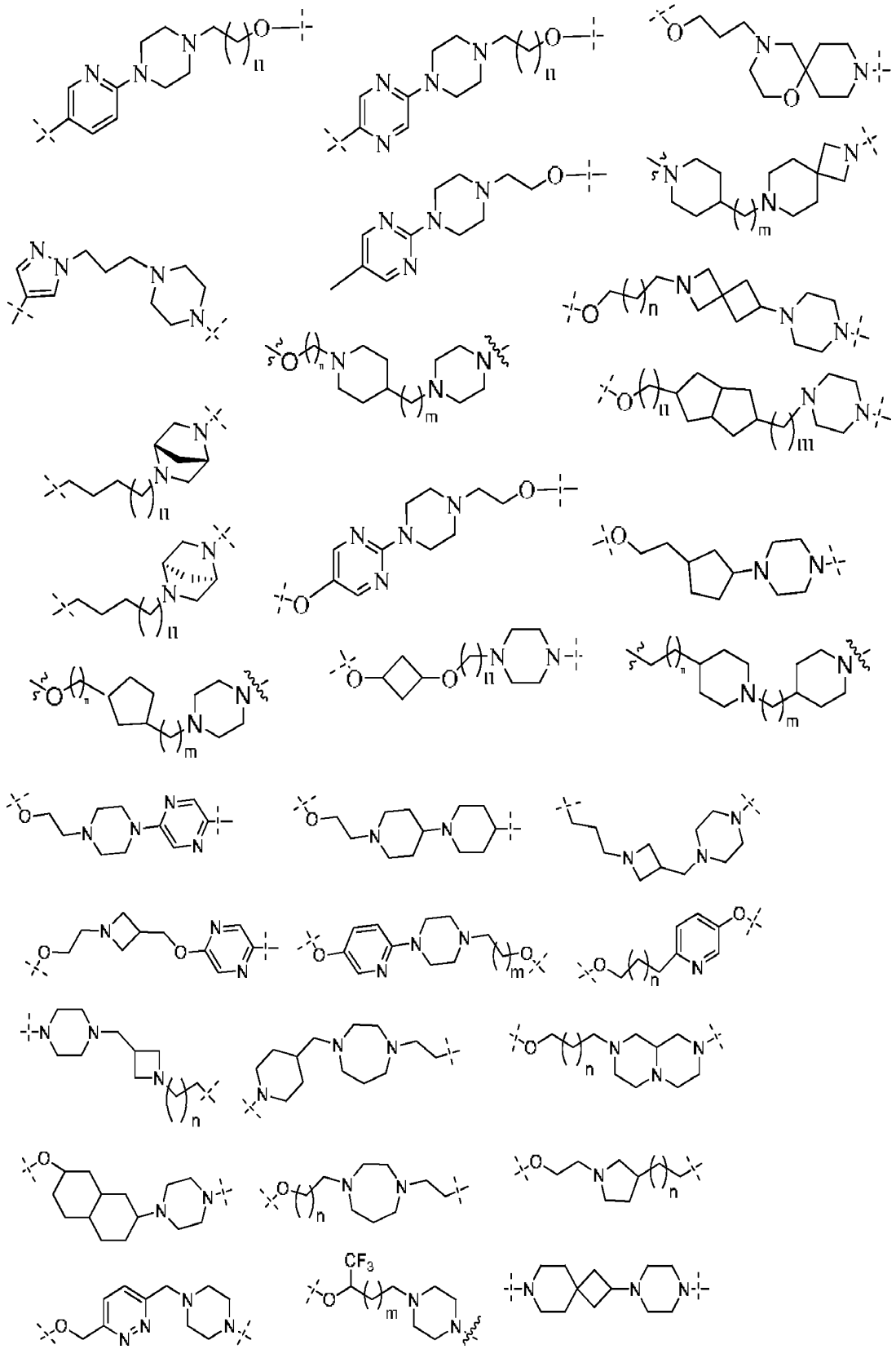


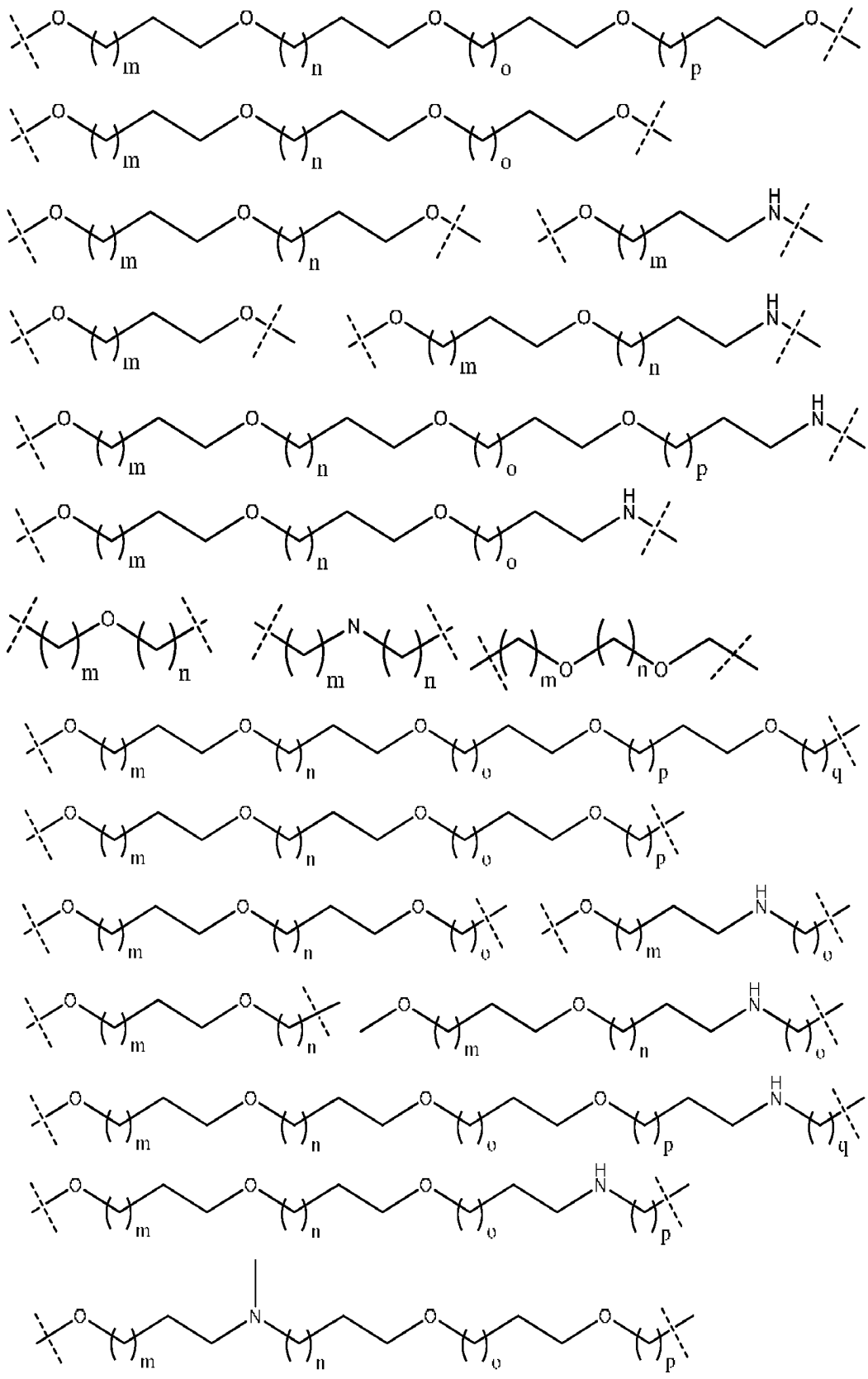


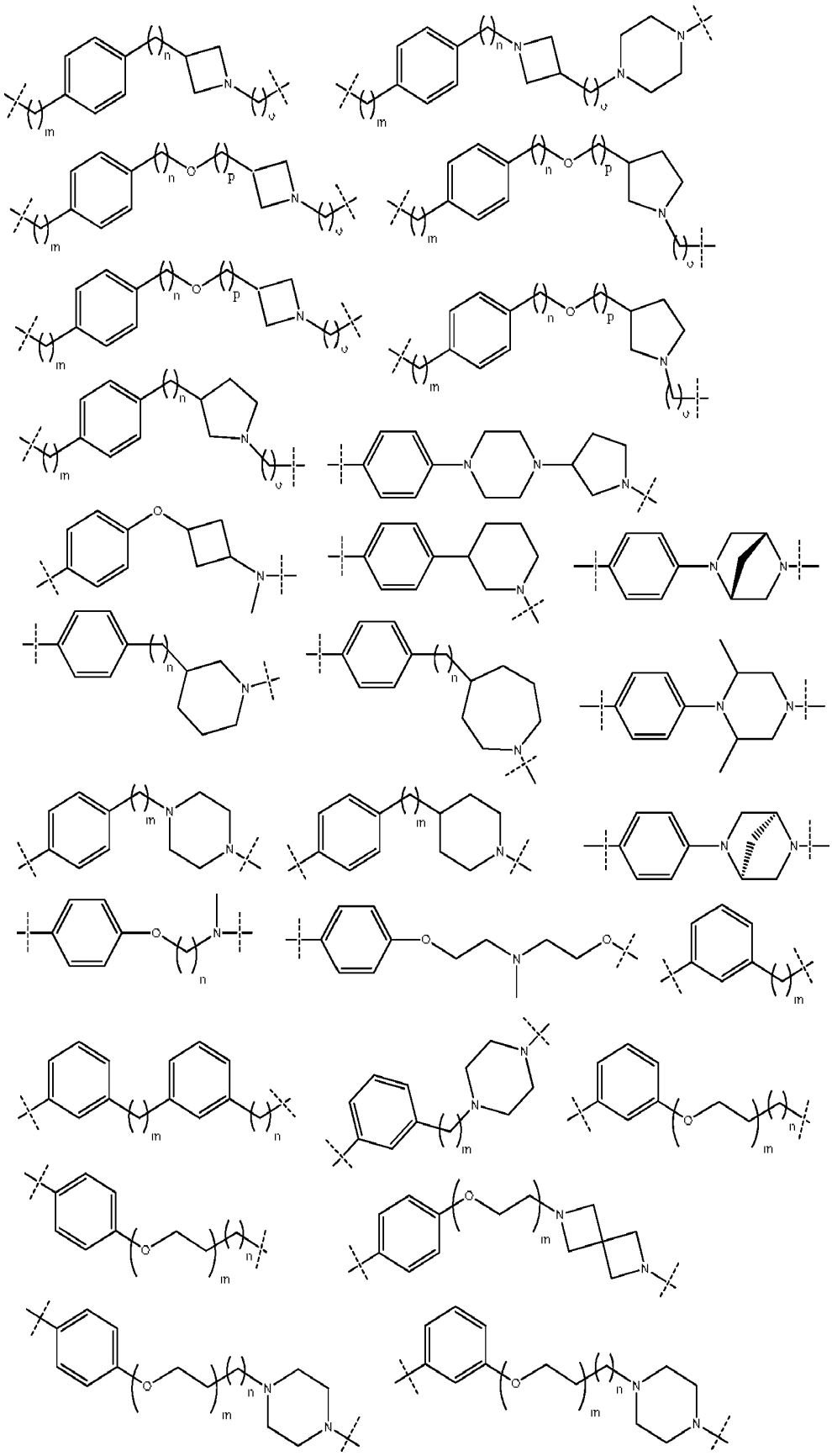


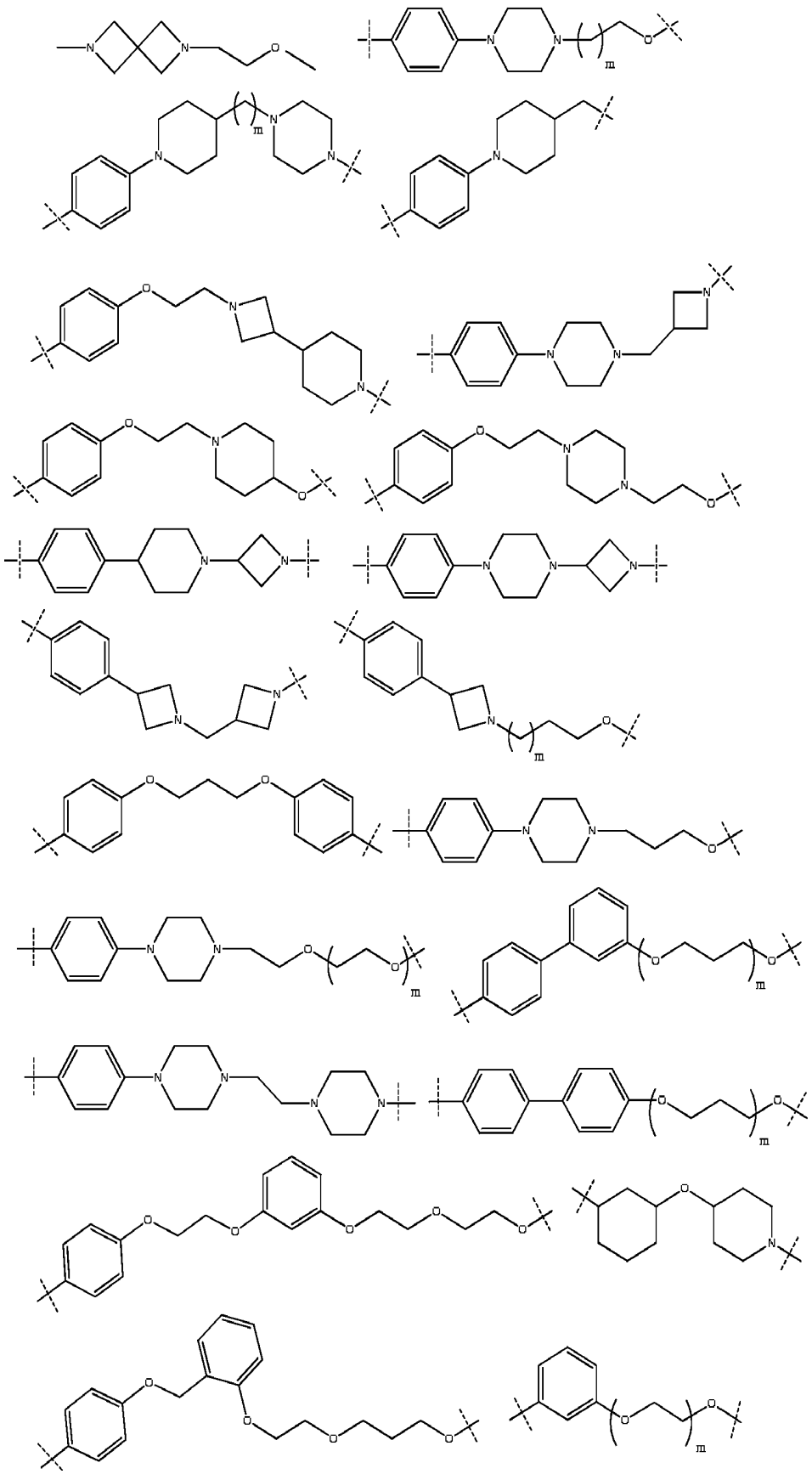


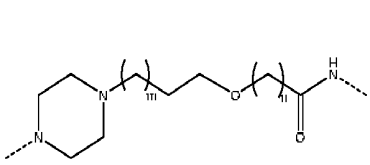


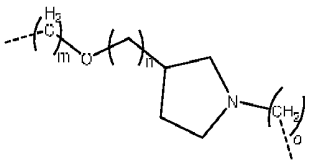


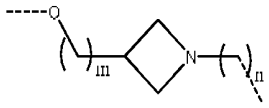


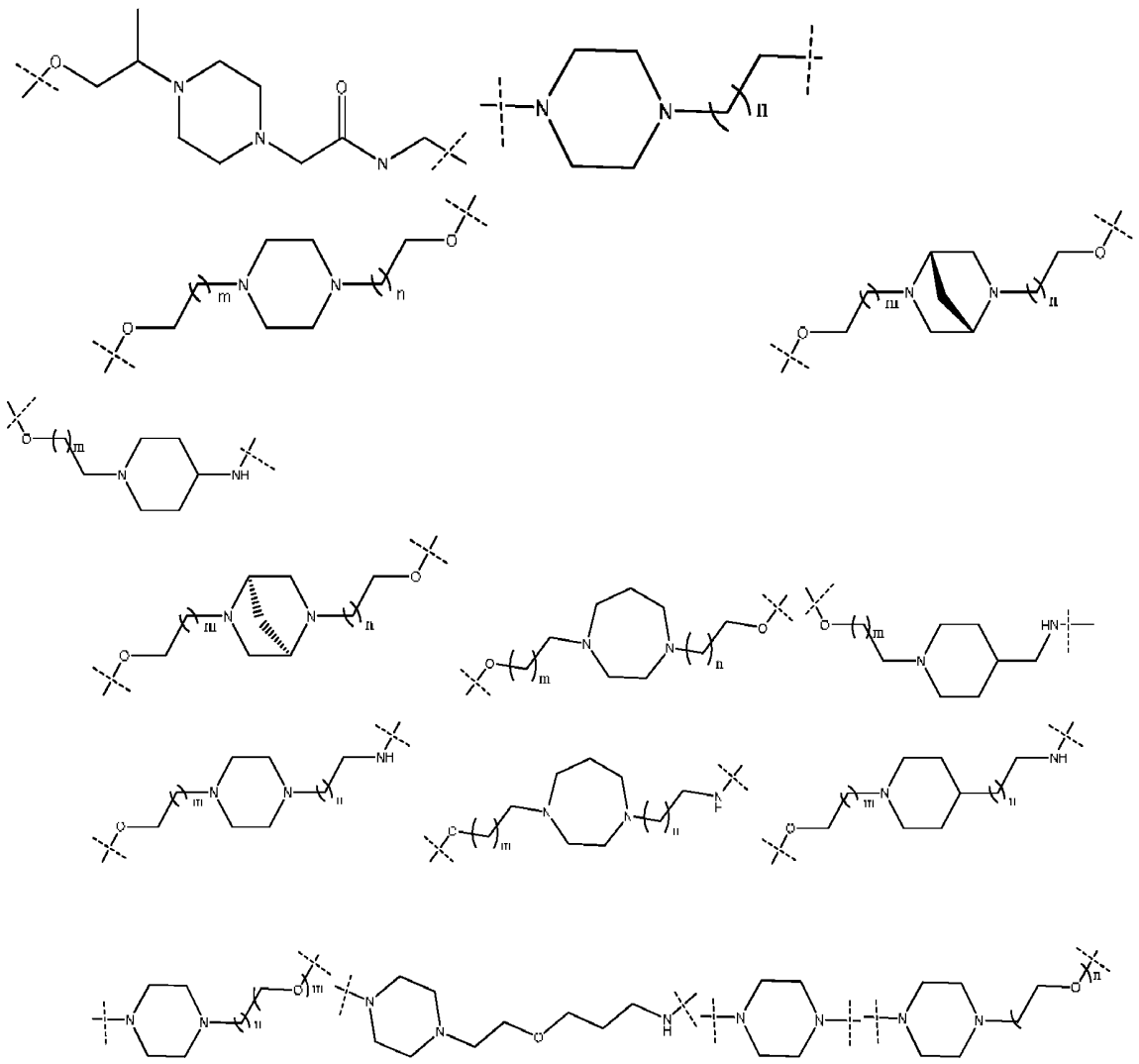


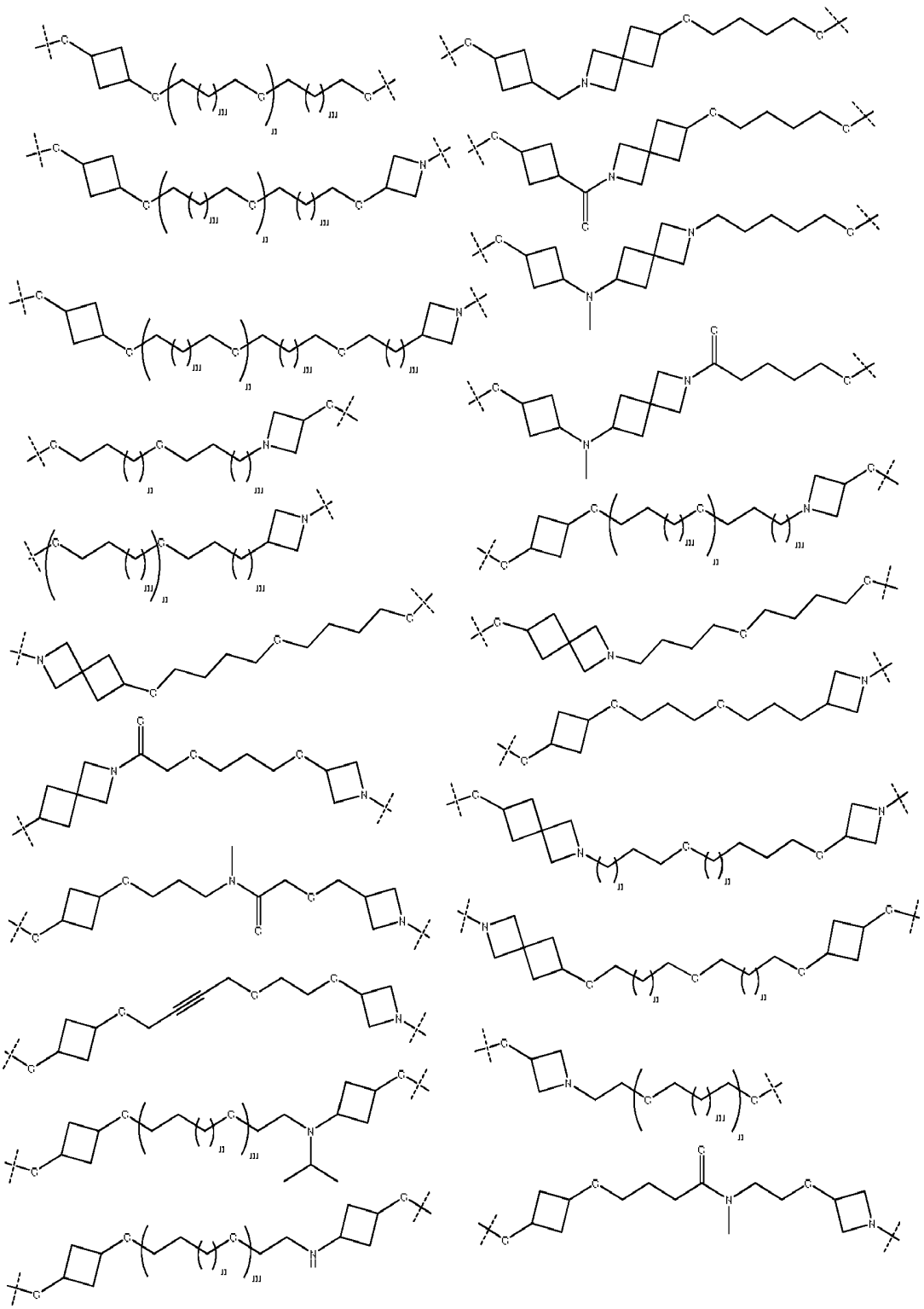


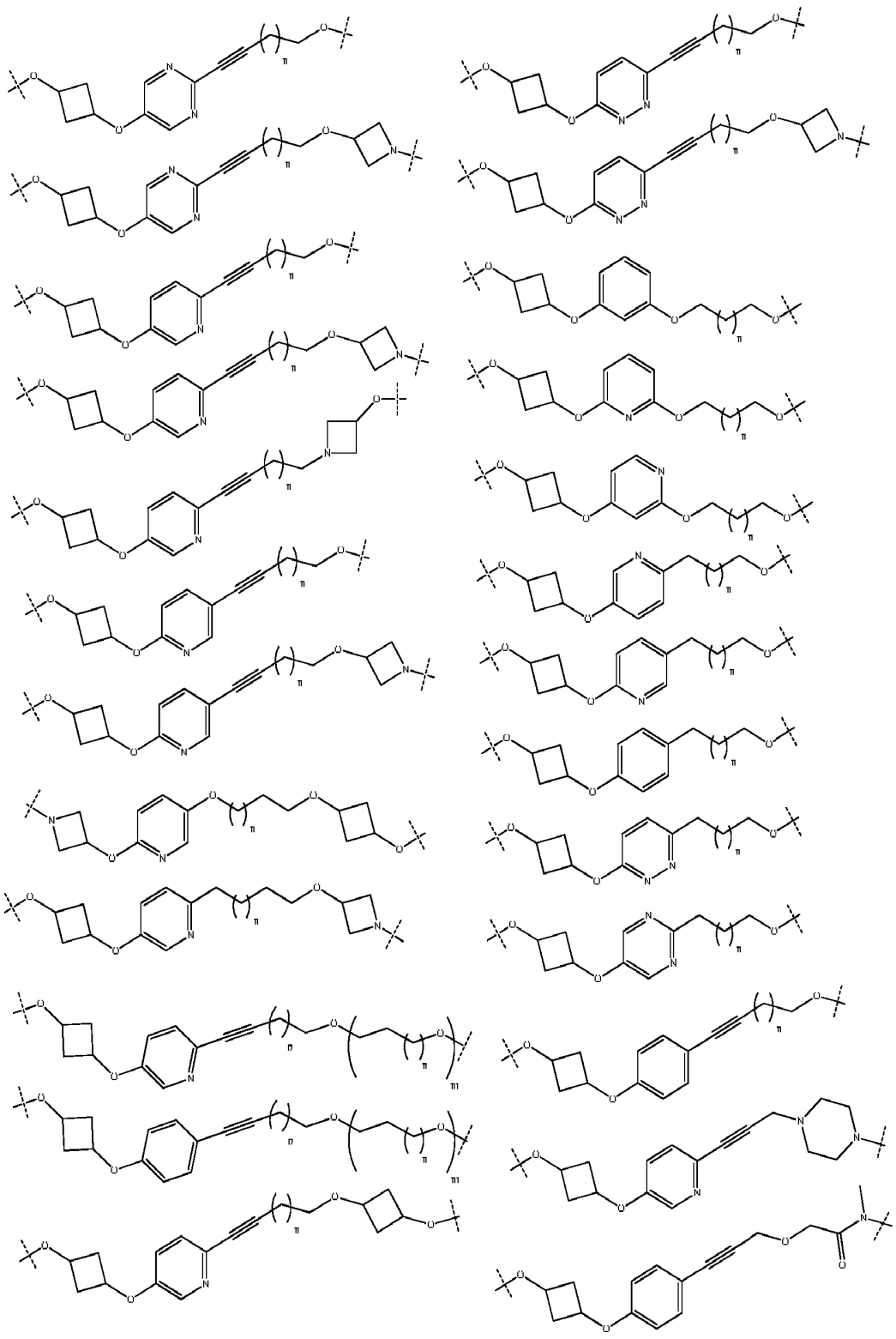


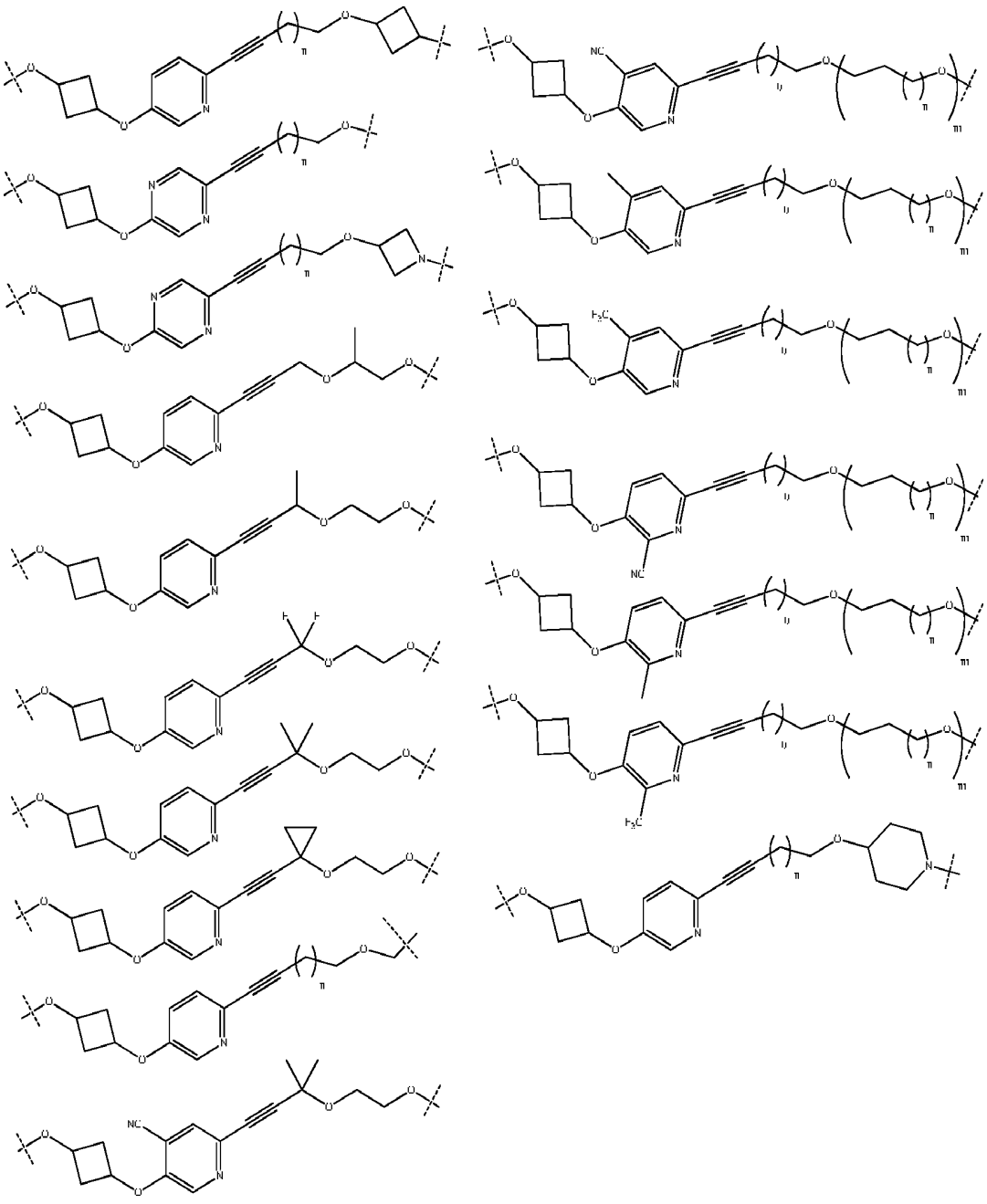


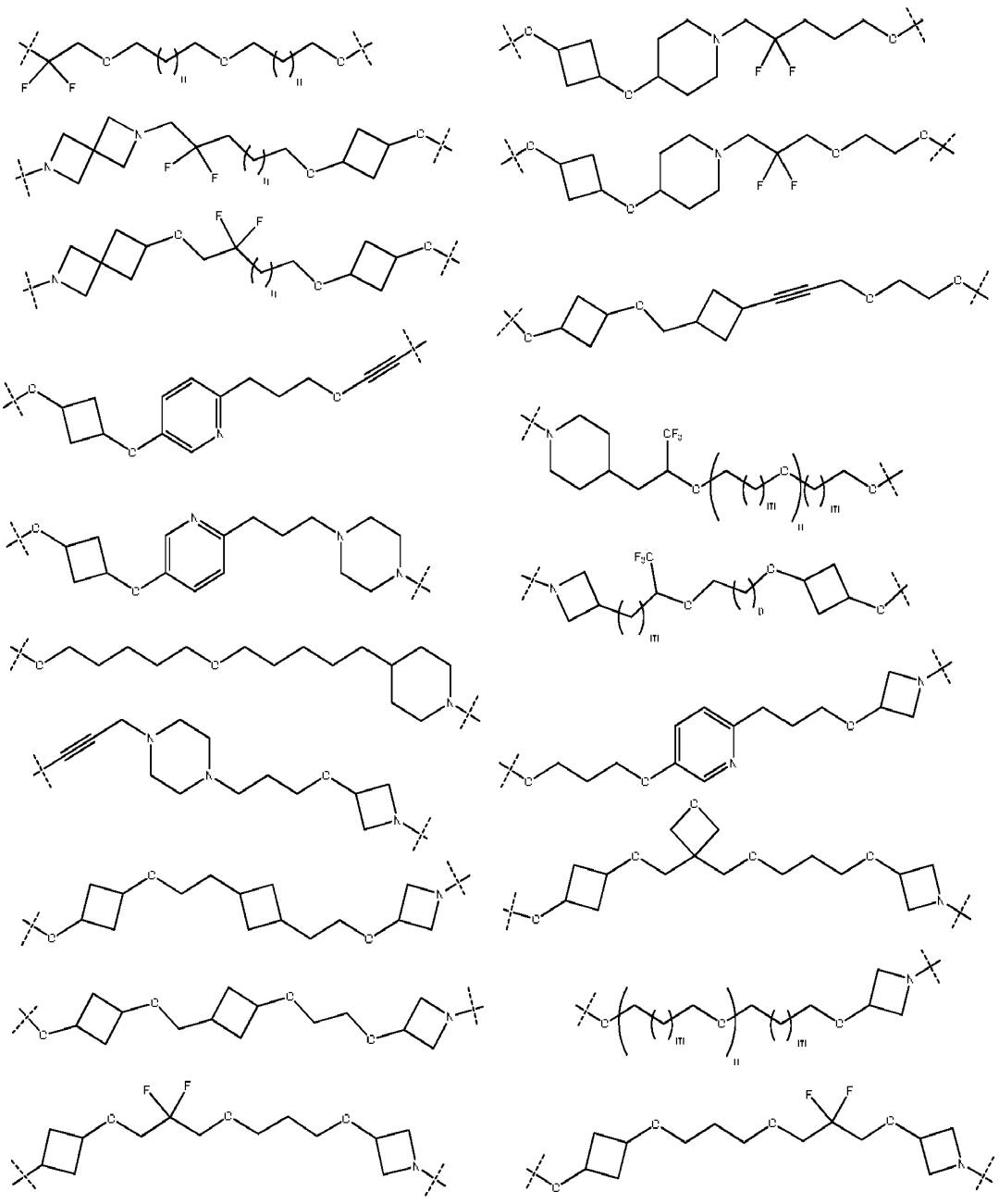


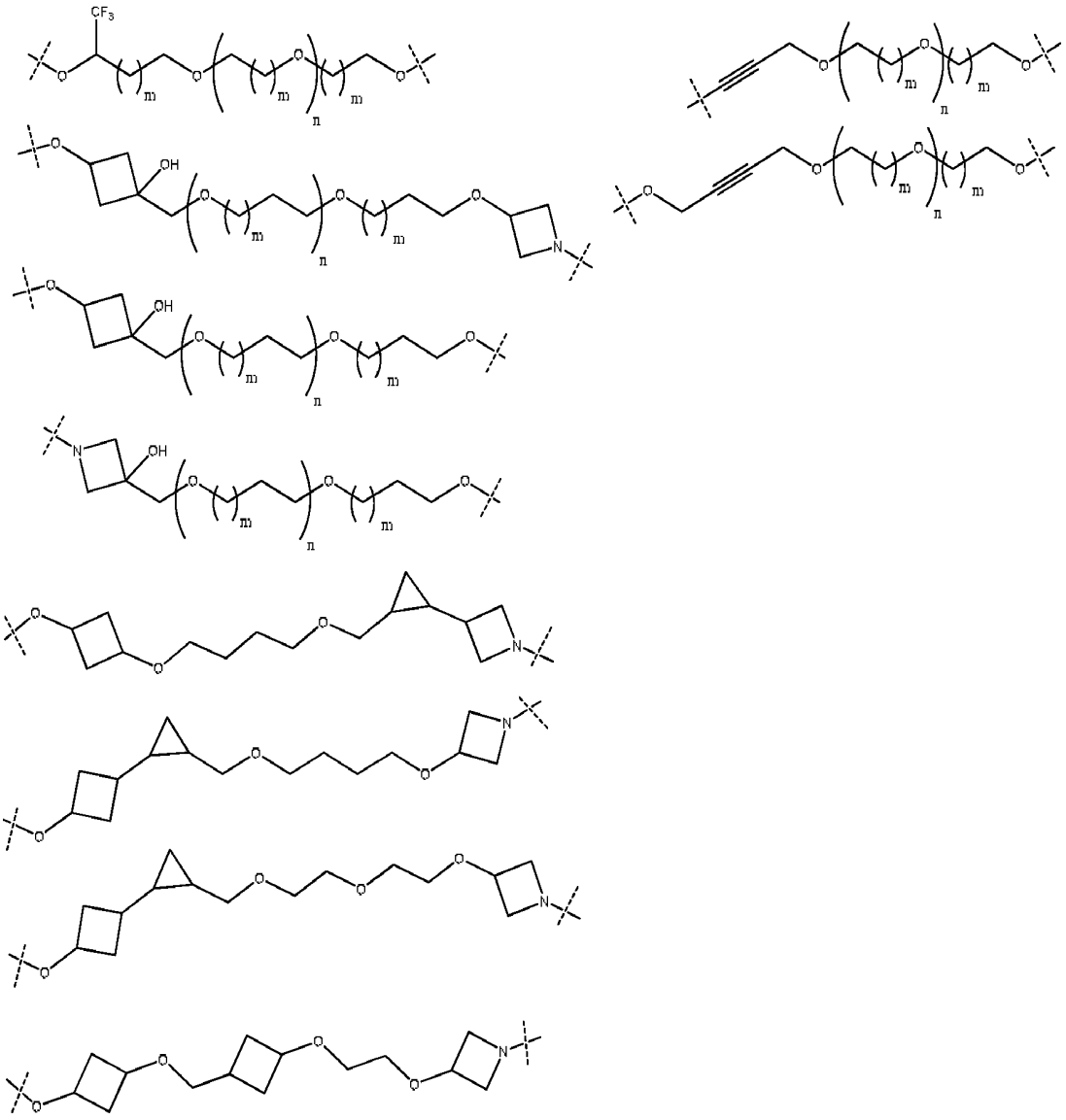


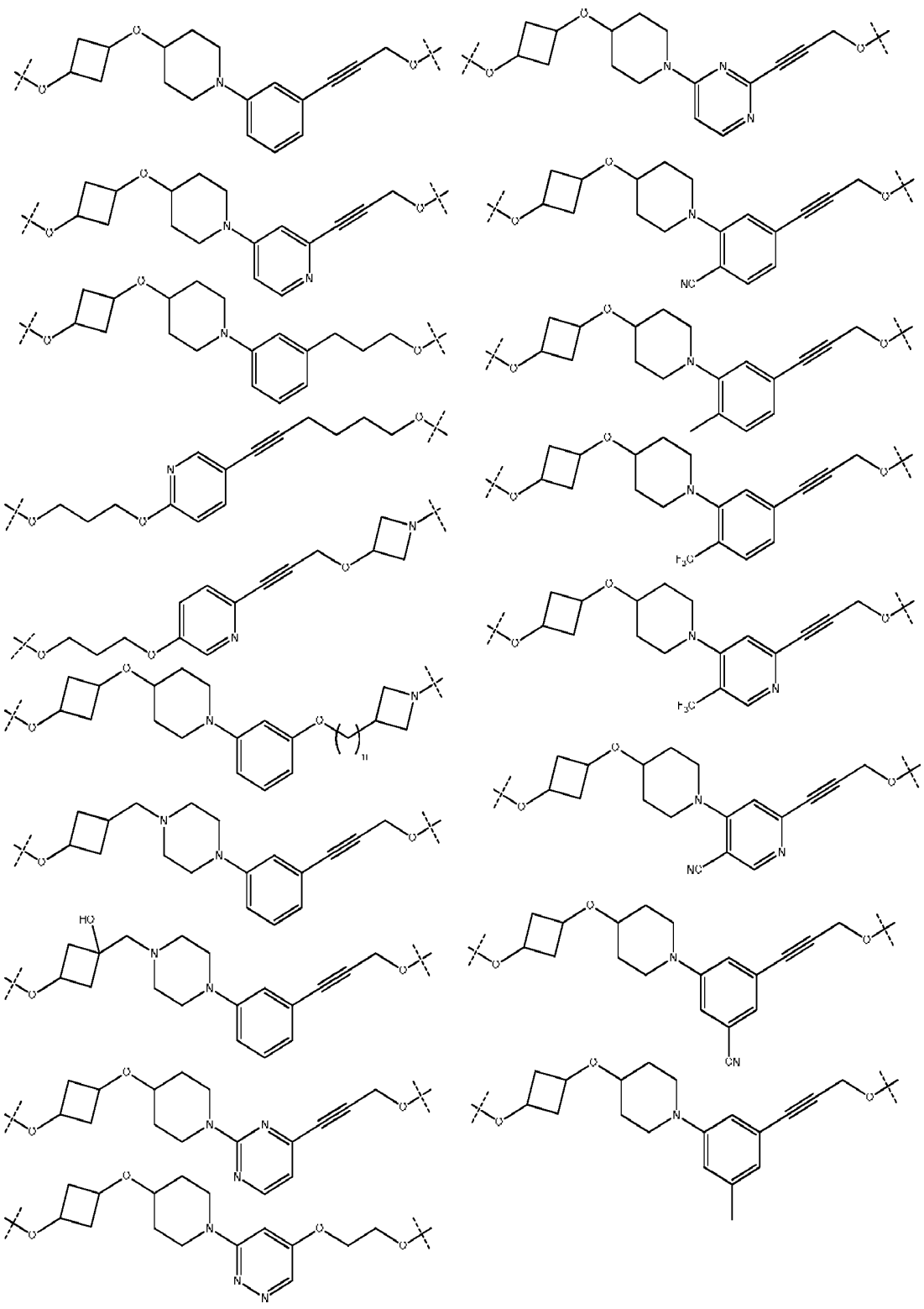


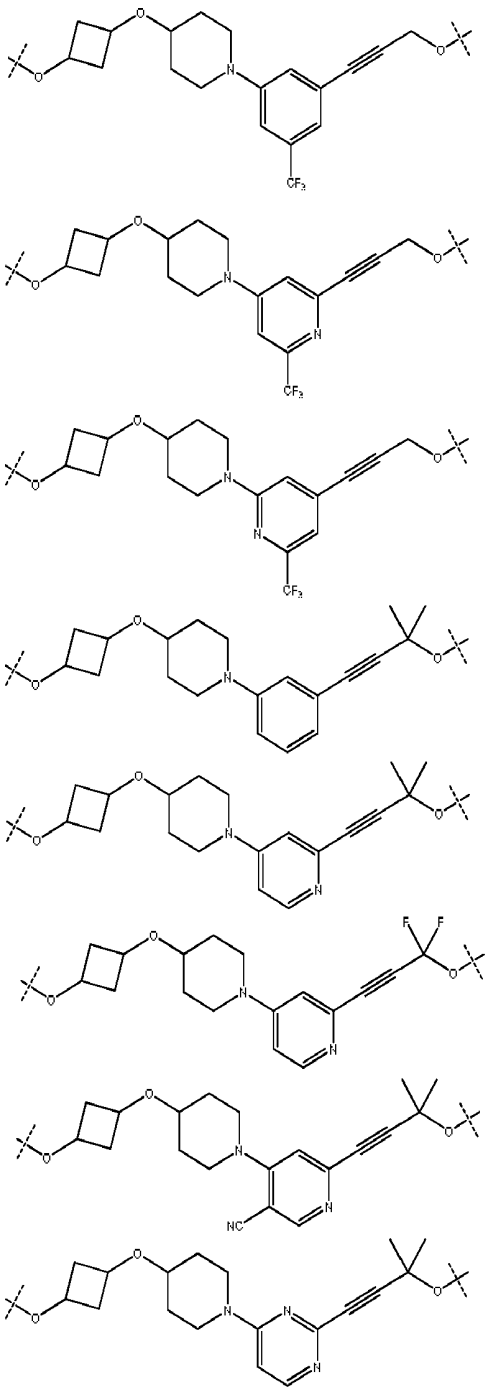


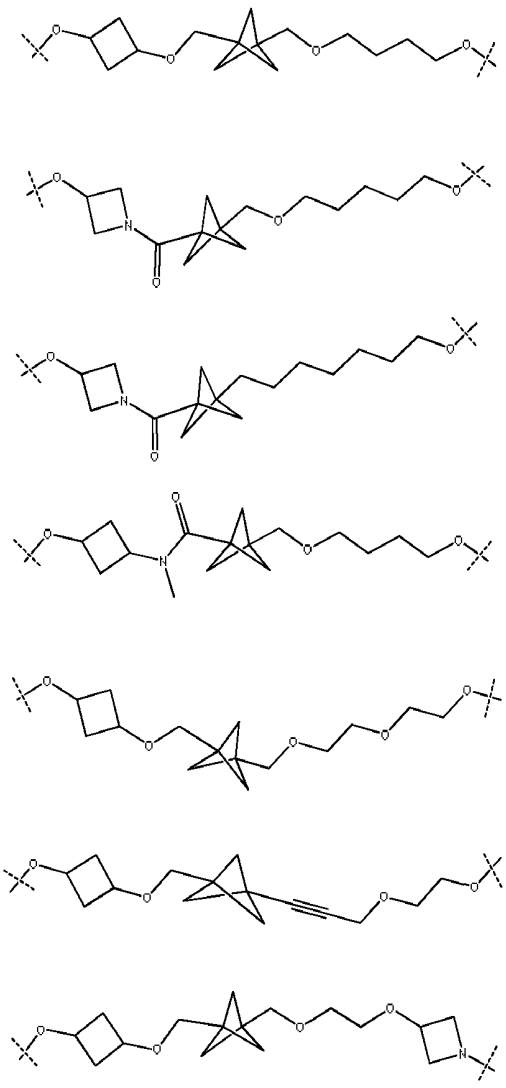


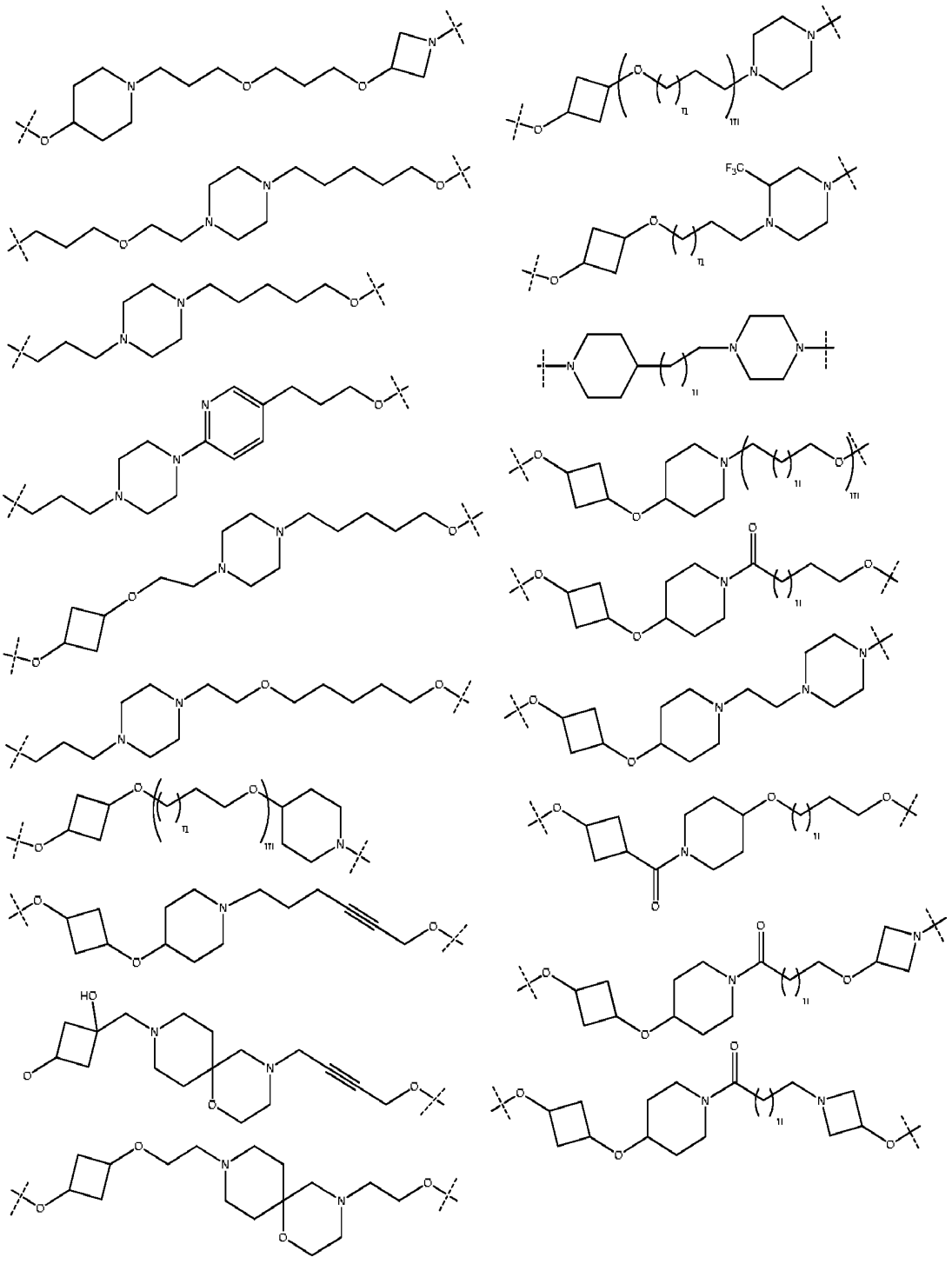


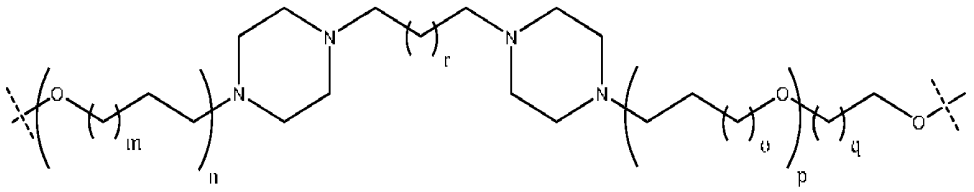


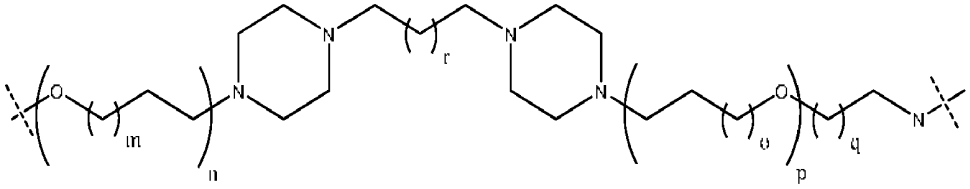


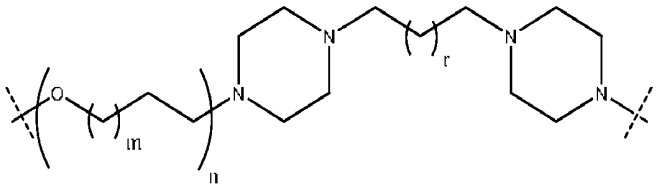


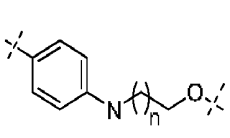


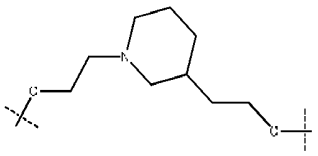


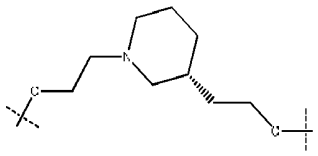




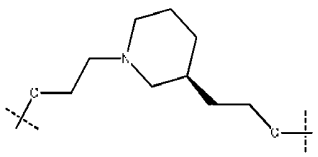


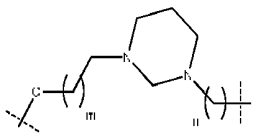


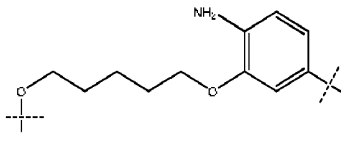


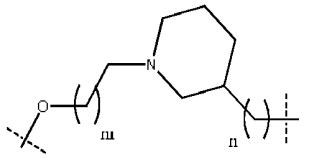


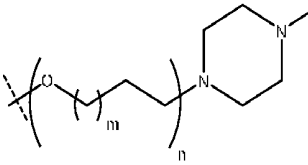
;

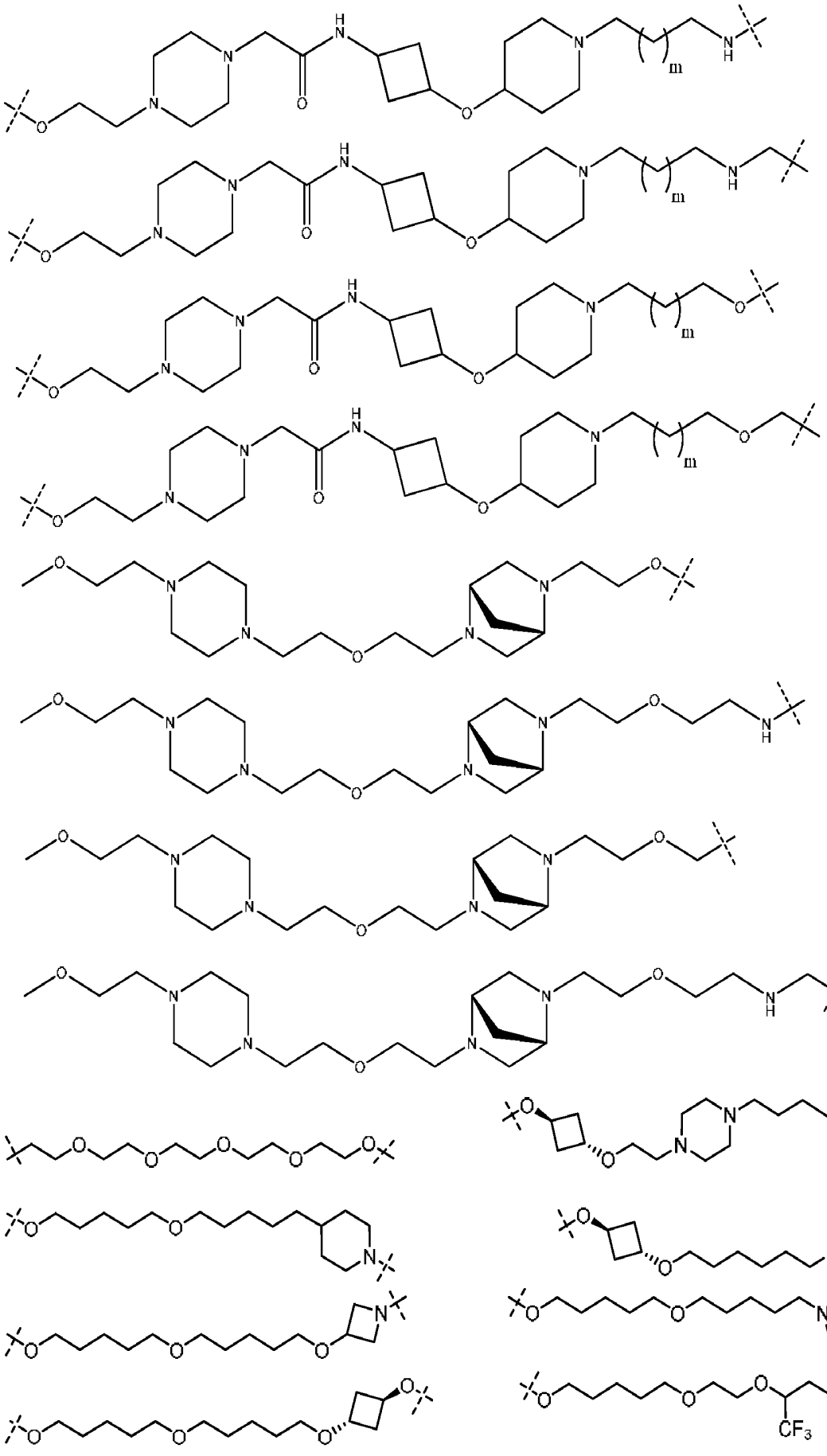


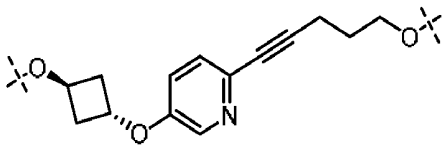






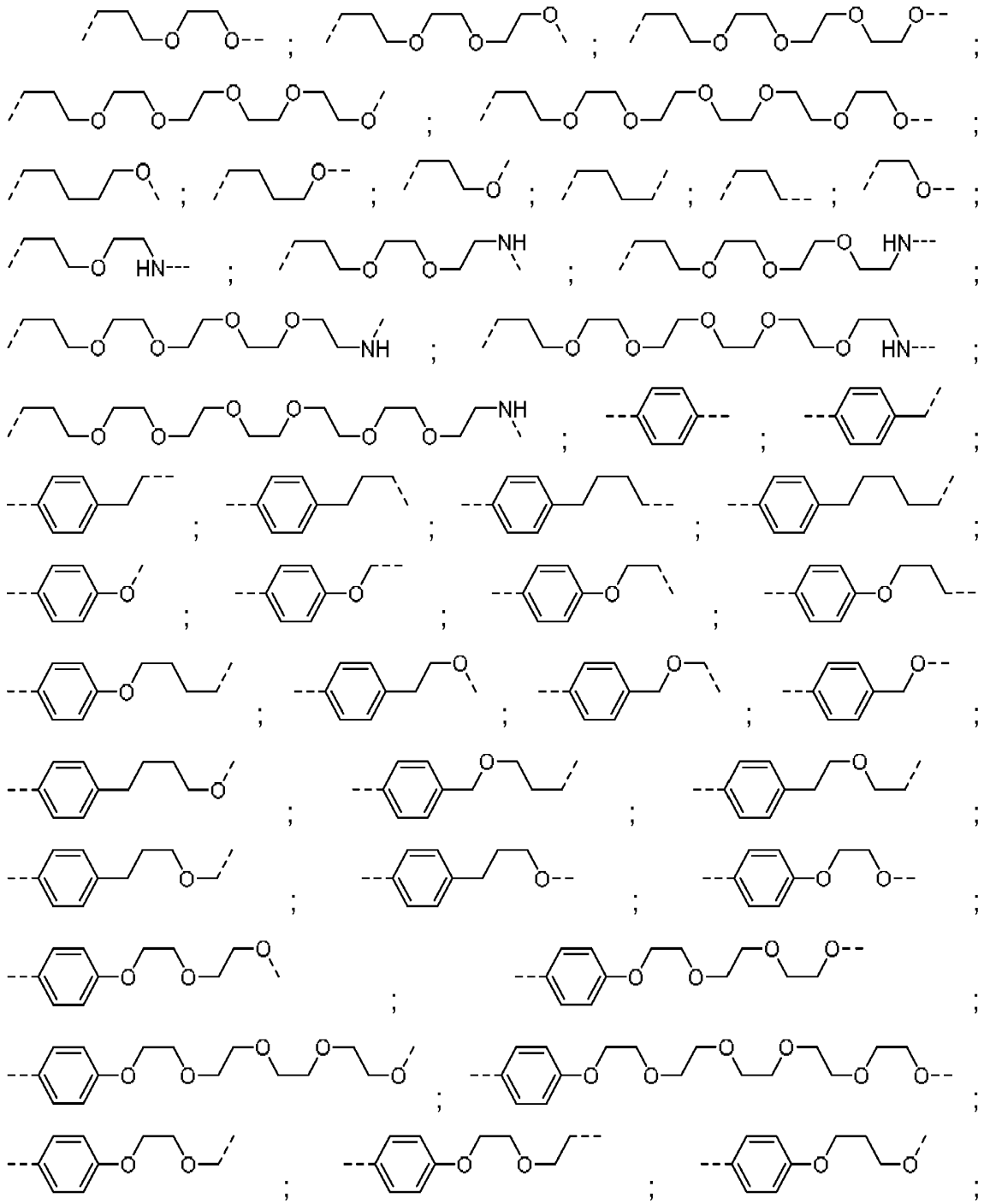


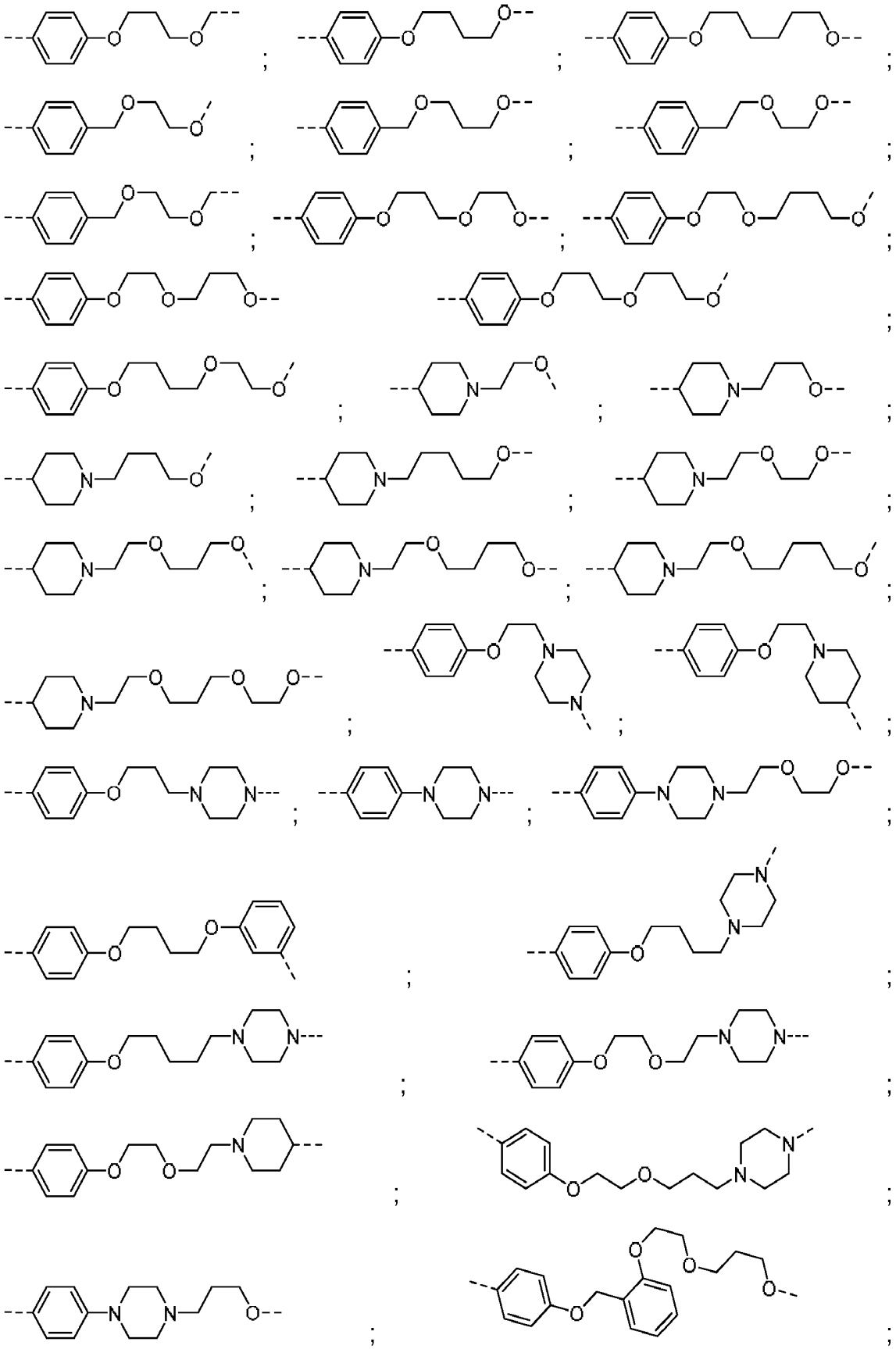


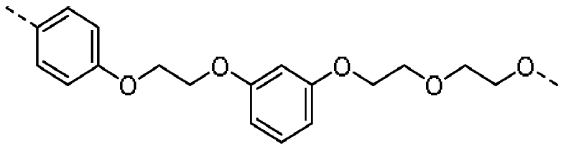
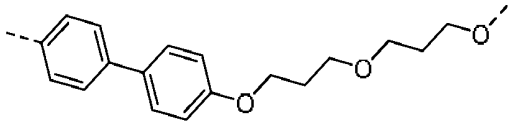
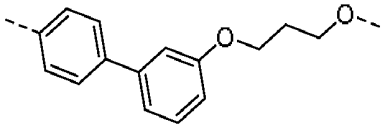
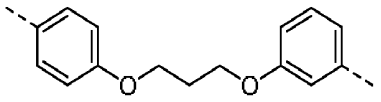
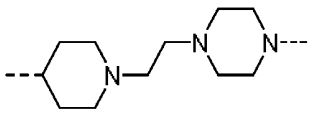
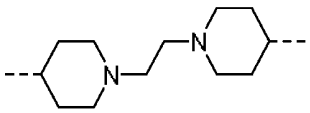
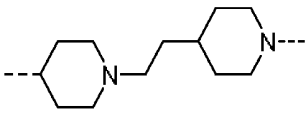
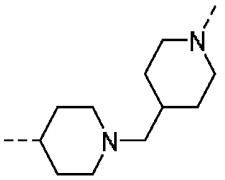
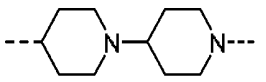
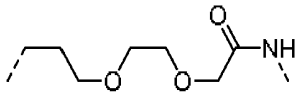
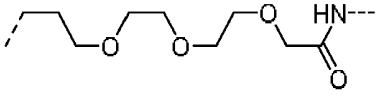
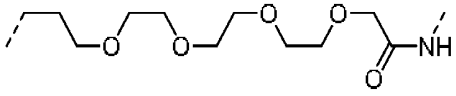
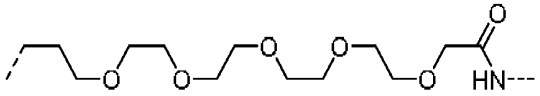
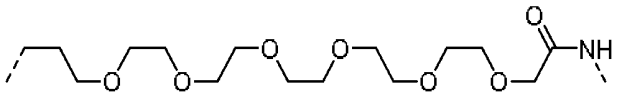
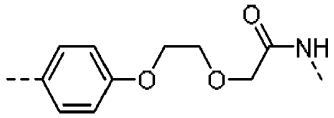
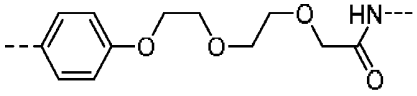
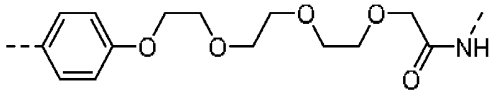
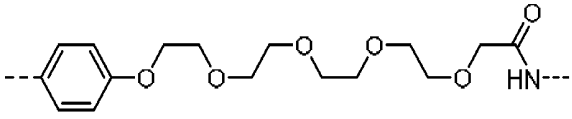
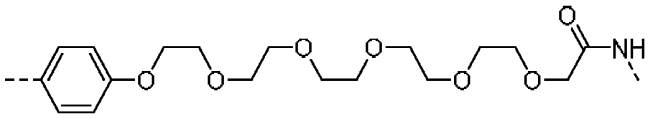
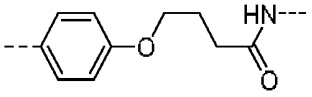
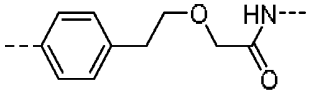
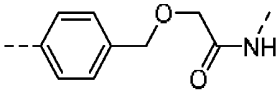
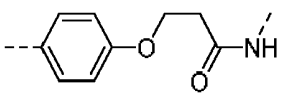
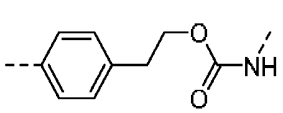
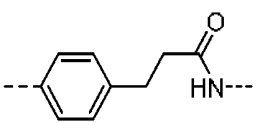
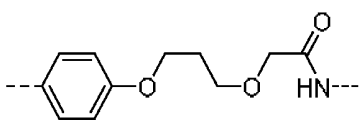
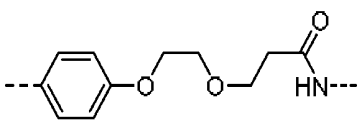
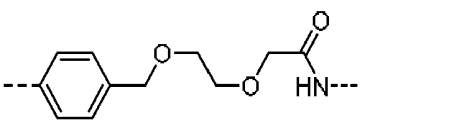


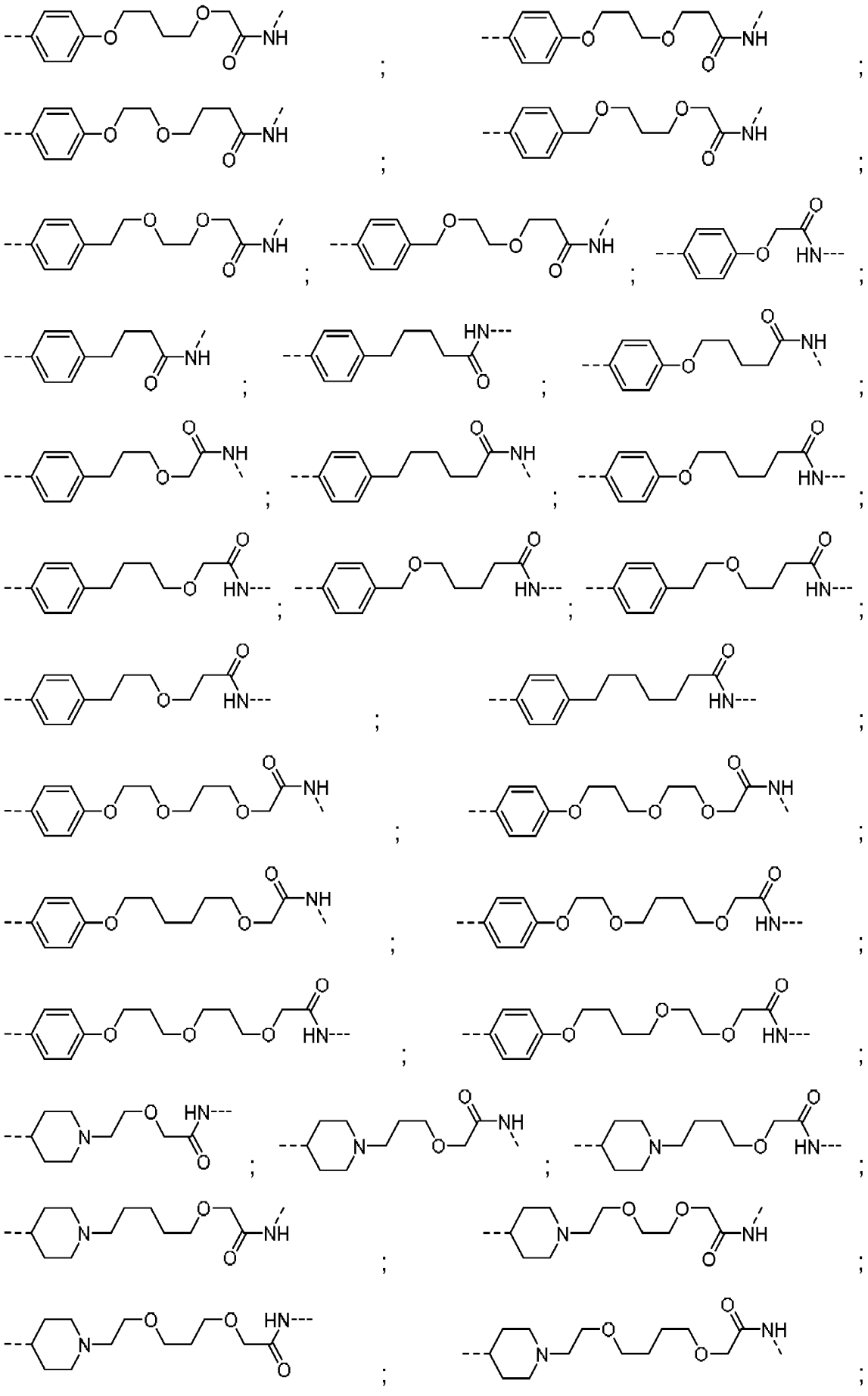
, em que cada m, n, o, p, q, e r é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20.

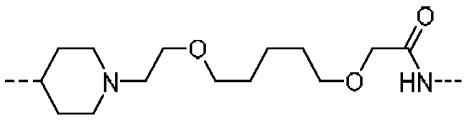
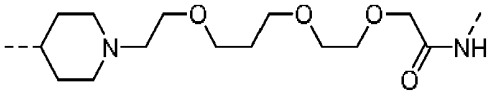
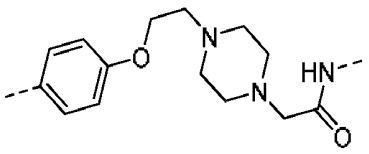
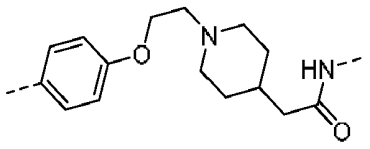
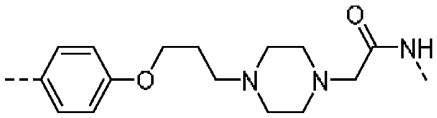
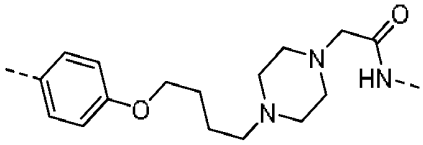
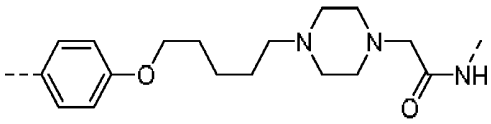
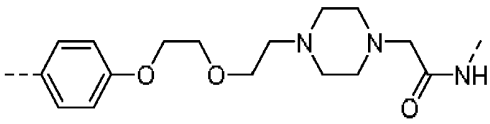
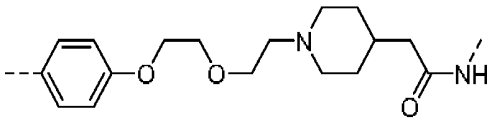
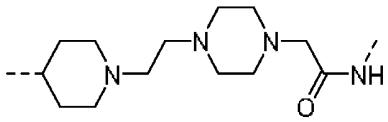
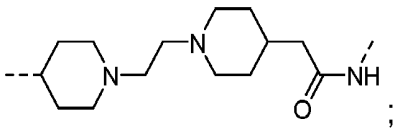
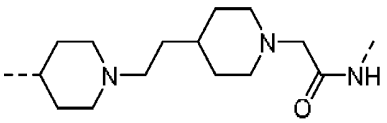
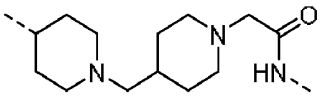
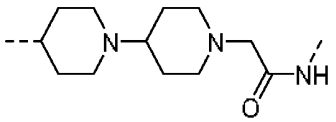
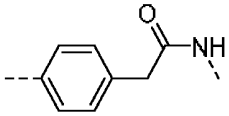
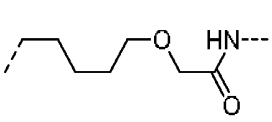
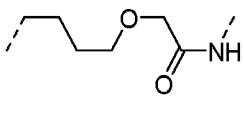
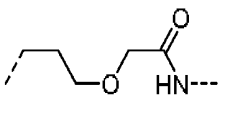
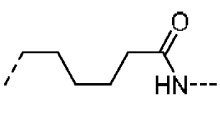
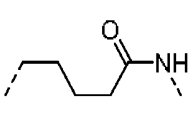
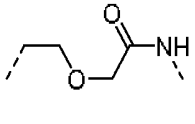
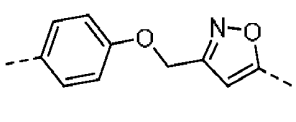
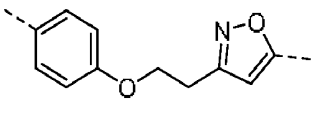
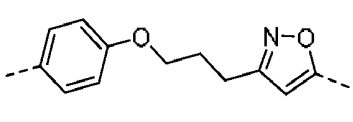
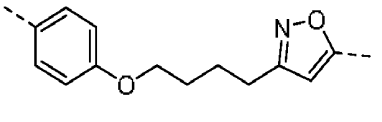
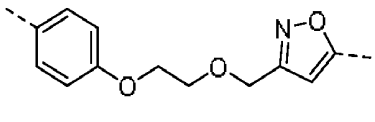
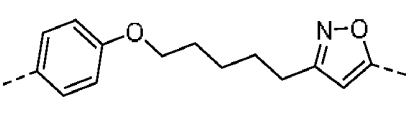
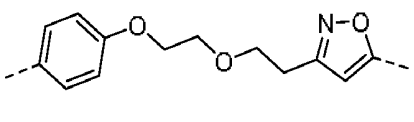
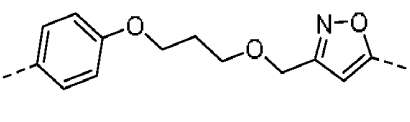
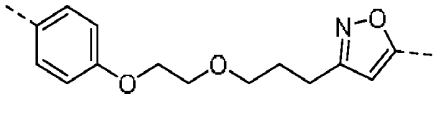
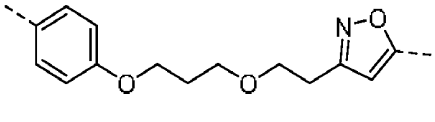
[01250] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

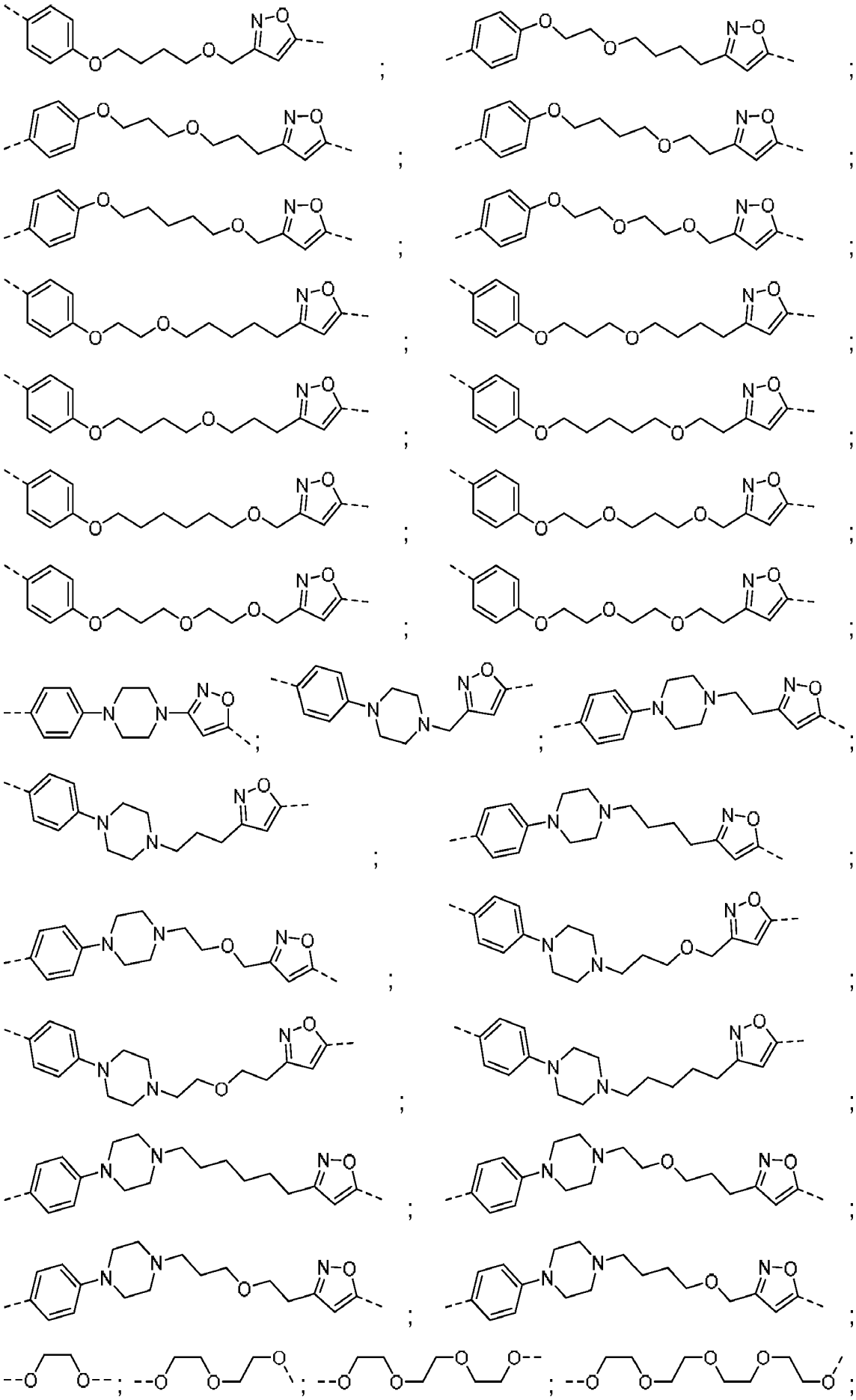


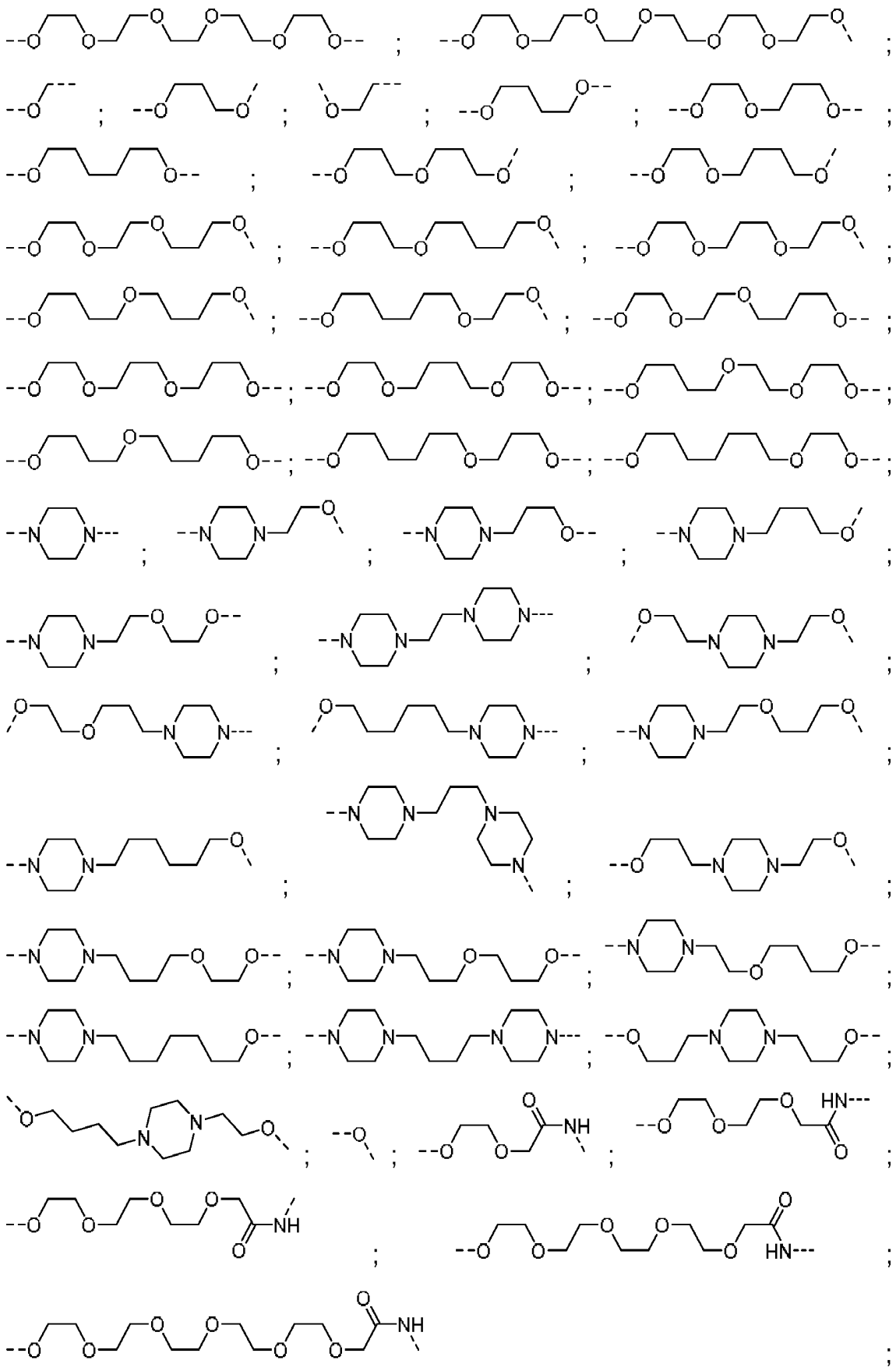


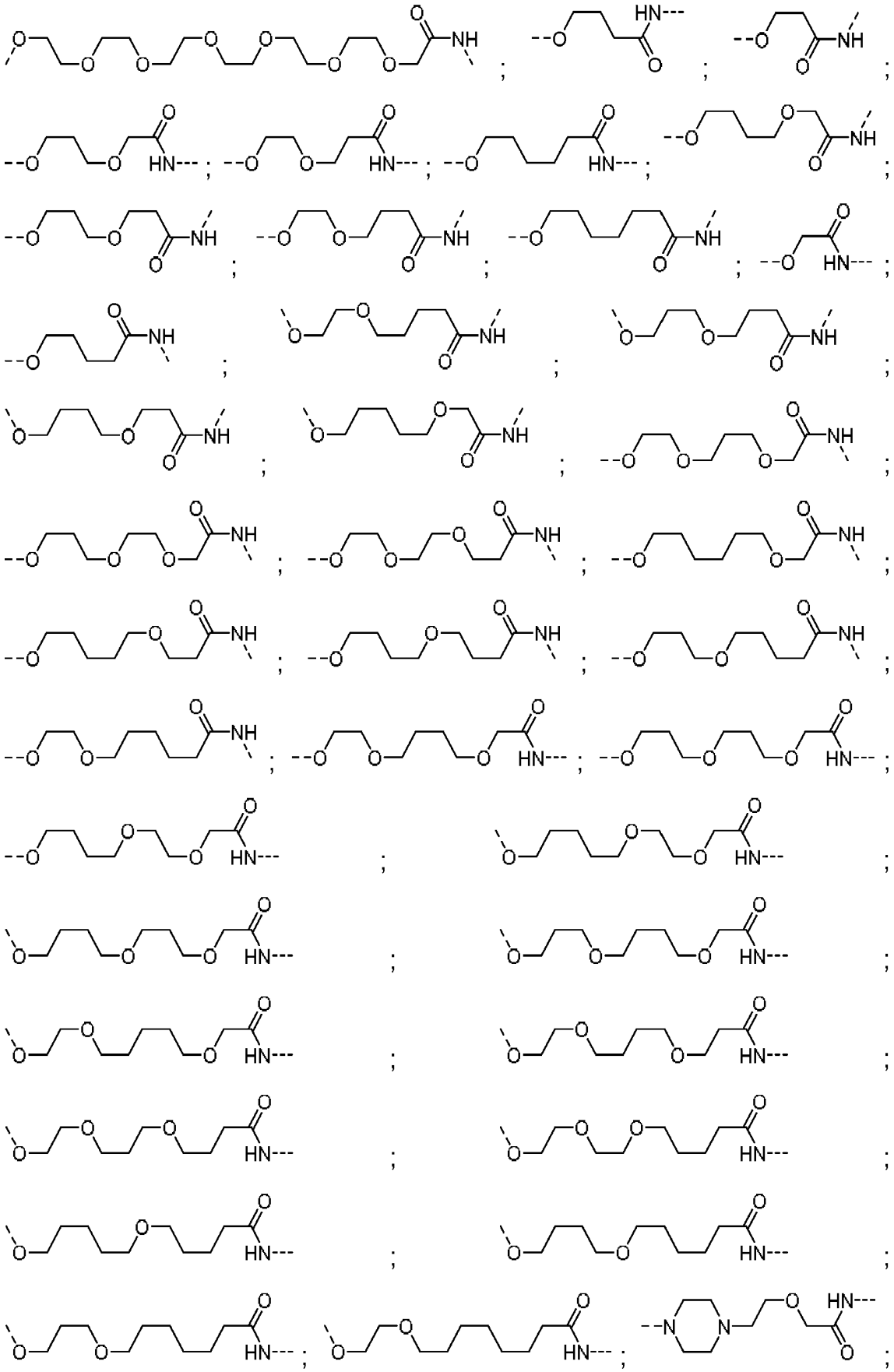

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

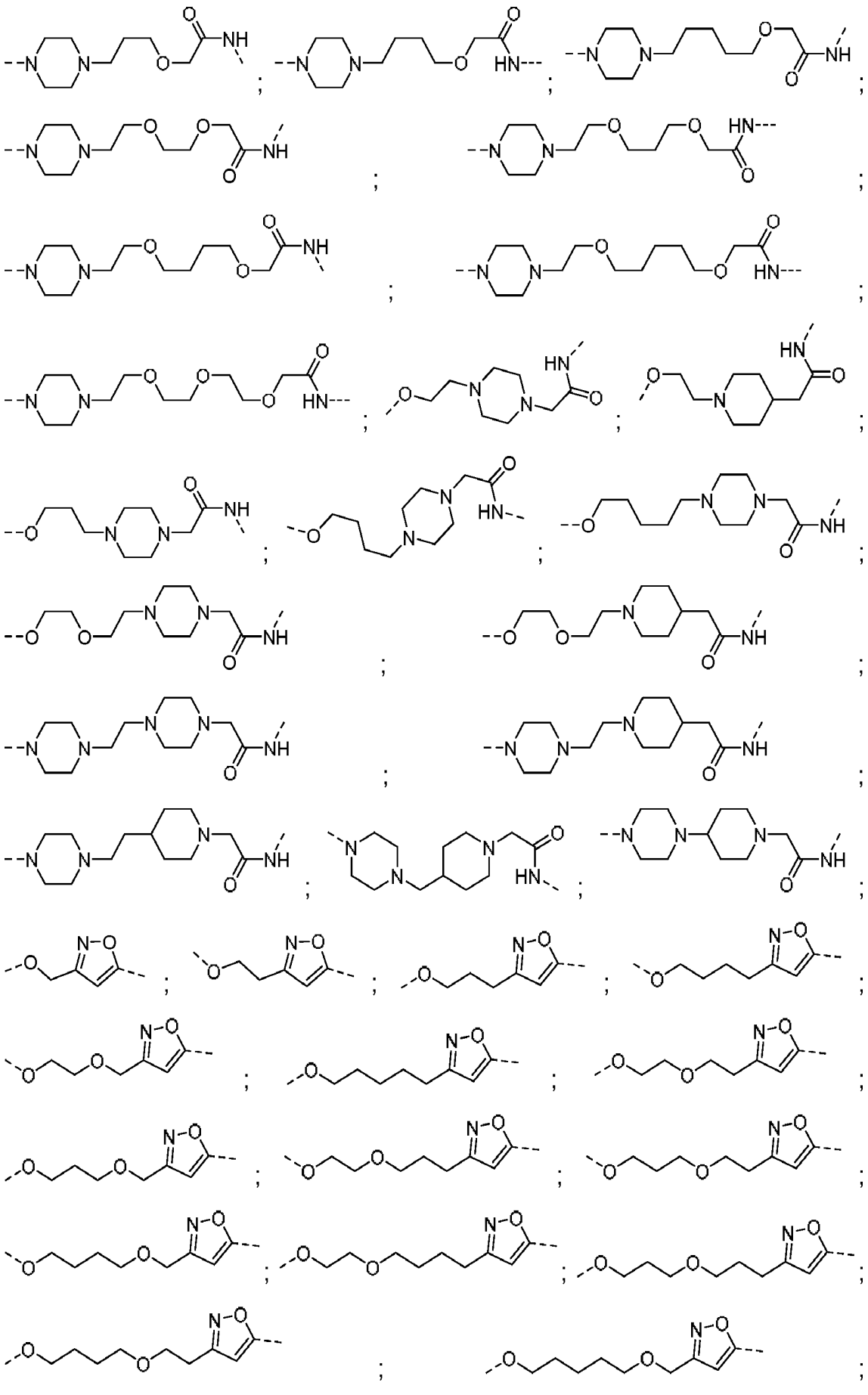


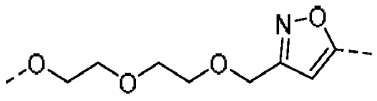
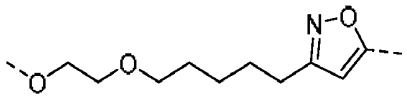
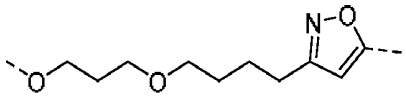
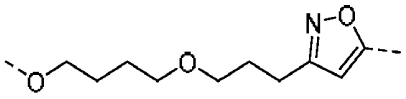
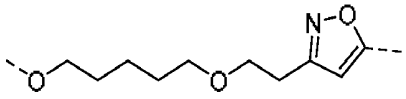
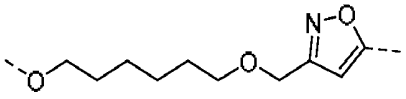
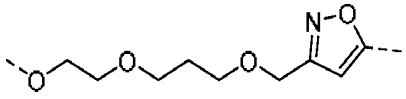
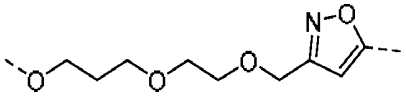
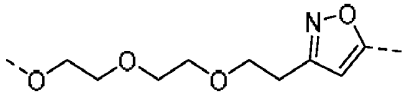
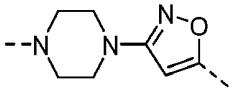
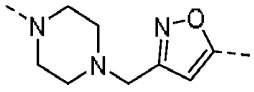
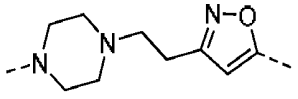
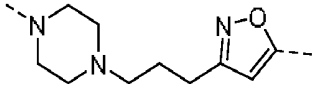

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

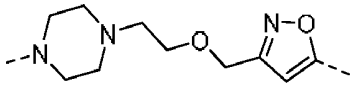
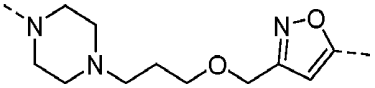
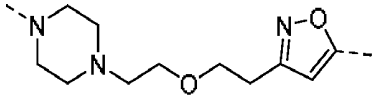
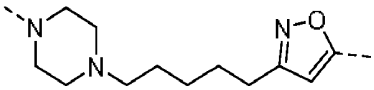
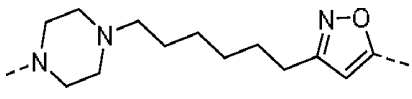
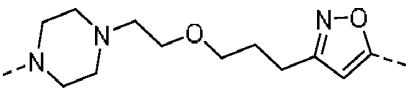
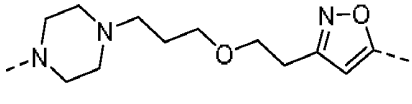
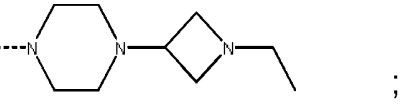
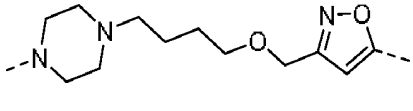








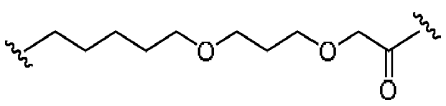
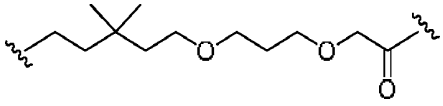
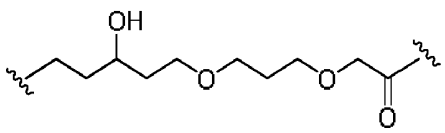
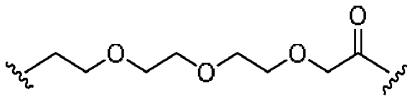

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

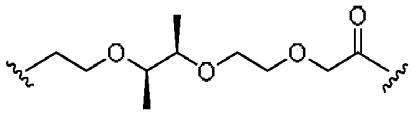
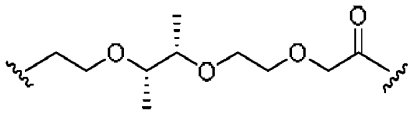
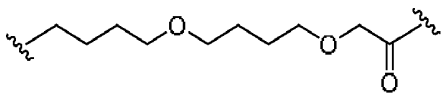
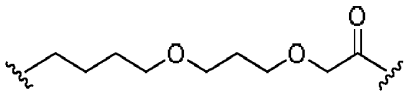
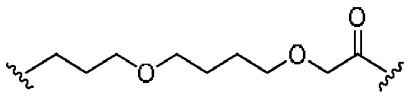
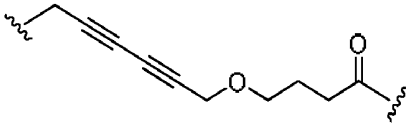
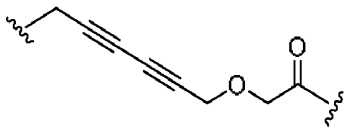
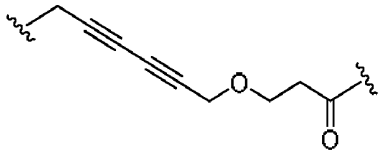
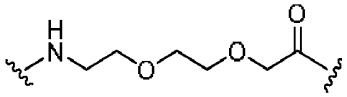
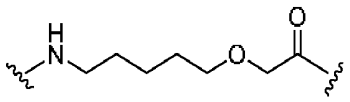
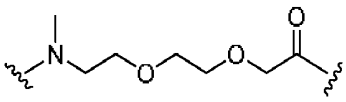
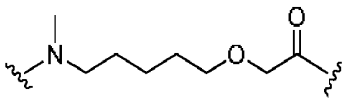
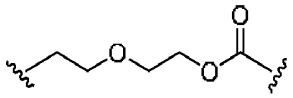
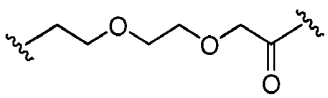
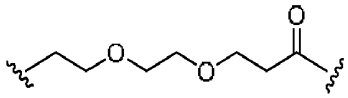
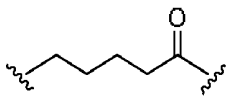
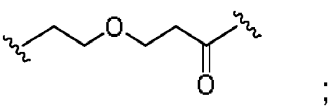
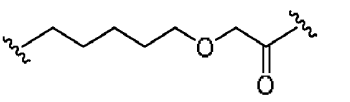
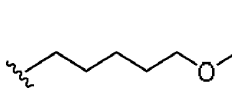
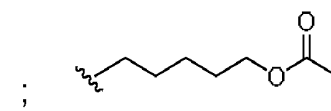
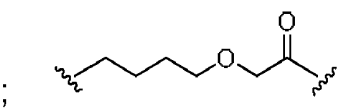
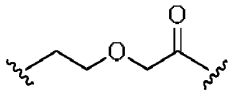
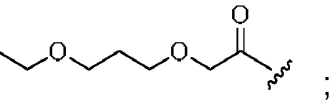
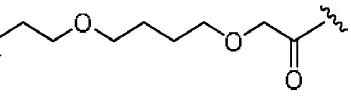
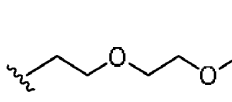
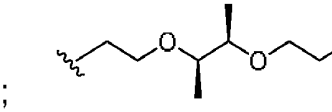
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

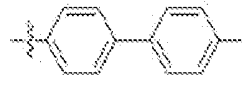
;
e

.

[01251] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita acima, o ligante peptídico é selecionado dentre:

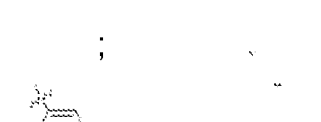
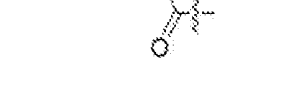

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

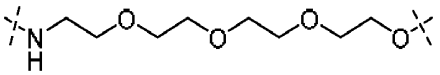
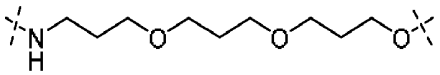
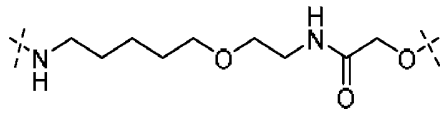
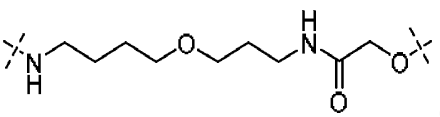
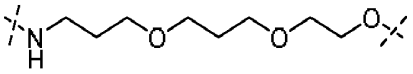
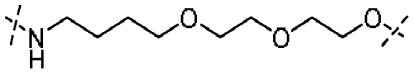
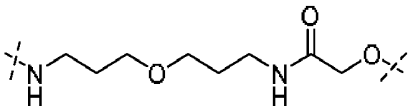
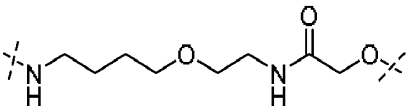
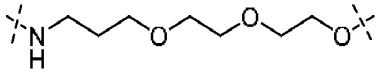
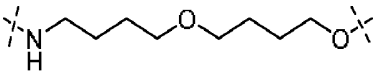
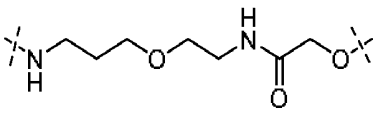
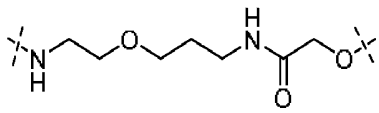
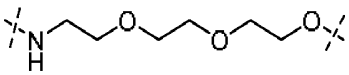
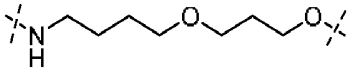
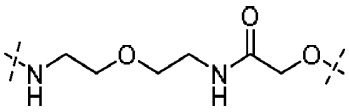
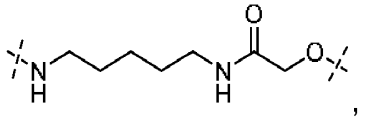
;

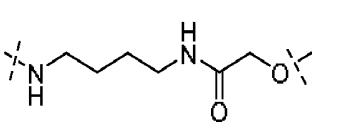
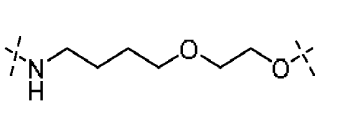
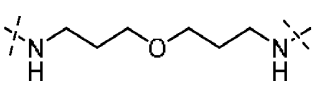
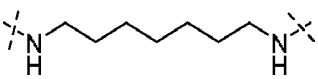
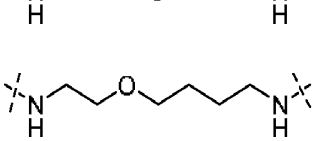
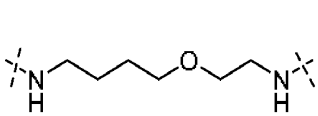
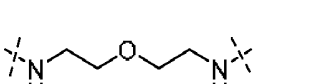
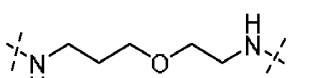
;

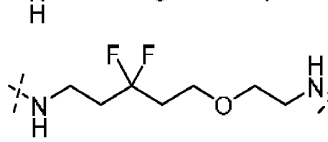
;

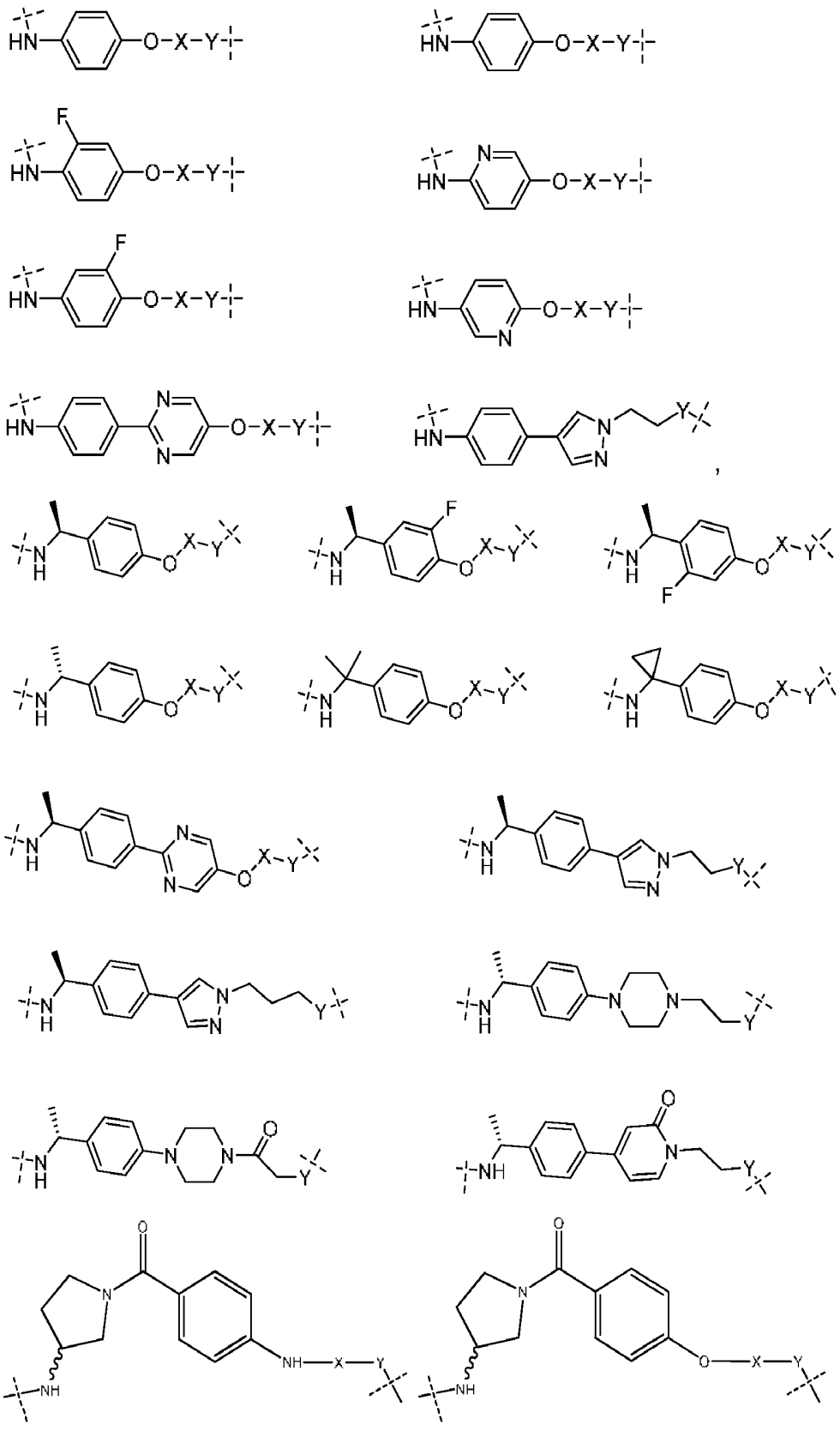
;

;





,




,




,




,



,




,




,



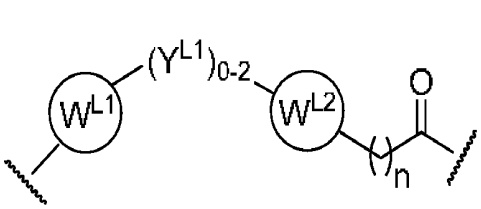
em que:

"X", nas estruturas acima, pode ser uma cadeia linear com átomos variando de 2 a 14, e a cadeia mencionada pode conter heteroátomos, tais como

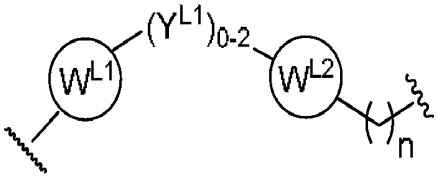
oxigênio; e

"Y", nas estruturas acima, pode ser O, N, $S(O)_n$ (n=0, 1, 2).

[01252] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) compreende uma estrutura selecionada dentre:



ou



,

em que:

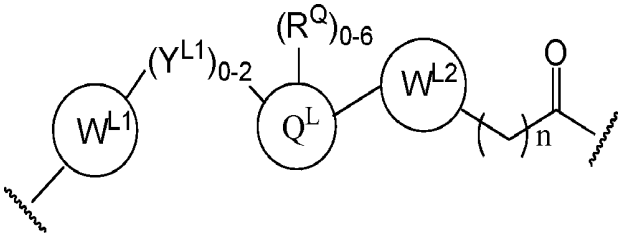
W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, um anel com 4-8 membros com 0-4 heteroátomos opcionalmente substituídos por R^Q, cada R^Q é independentemente um H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomos ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e opcionalmente um ou mais átomos de C são substituídos por O; ou C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

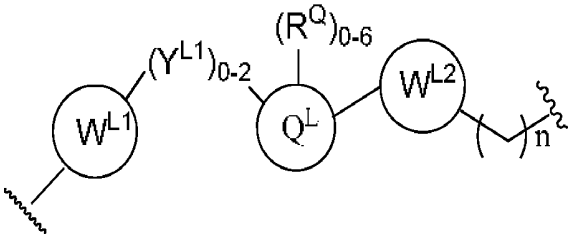
n é 0-10; e

uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou CLM.

[01253] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) compreende uma estrutura selecionada dentre:



ou



,

em que:

W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, aril, heteroaril, cíclico, heterocíclico, C_{1-6} alquil, bicíclico, biaril, bi-heteroaril, ou bi-heterocíclico, com cada um opcionalmente substituído por R^Q, cada R^Q é, independentemente, um H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxila, nitro, C≡CH, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, ou 2 grupos R^Q tomado em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e , opcionalmente, um ou mais átomos de C são substituídos por O; C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

Q^L é um anel alicíclico ou aromático com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente com ponte, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, com cada R^Q sendo, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^{YL1}, R^{YL2} são, cada um, independentemente, H, OH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou R^1, R^2, tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos;

n é 0-10; e

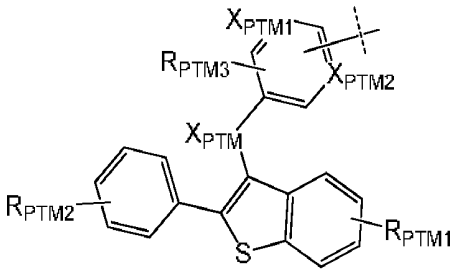
uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou CLM.

[01254] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o ligante peptídico (L) é um grupo polietilenóxi opcionalmente substituído por aril ou fenil compreendendo de 1 a 10 unidades de etilenoglicol.

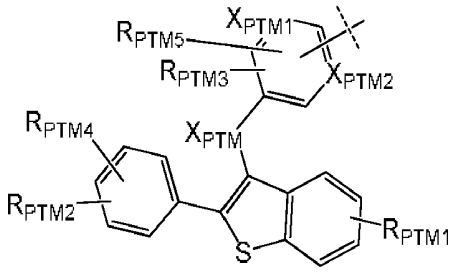
[01255] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o composto compreende múltiplas ULMs, múltiplas CLMs, múltiplas PTMs, múltiplos ligantes peptídicos ou quaisquer combinações destes.

[01256] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM tem uma estrutura química que inclui pelo menos um dentre (A), (B), (C), (D), (E), ou uma combinação destes:

(A) uma fração de ligação ao receptor de estrogênio (EBM) compreendendo PTM-I ou PTM-II:



PTM-I e PTM-II



,

em que:

X_{PTM} é O ou C=O;

cada um dentre X_{PTM1} e X_{PTM2} é independentemente selecionado dentre N ou CH;

R_{PTM1} é independentemente selecionado dentre OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquil inferior, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou aril no éster;

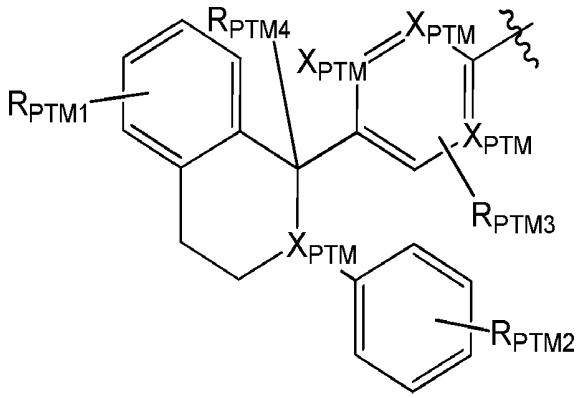
R_{PTM2} e R_{PTM4} são independentemente selecionados dentre H, OH, halogênio, CN, CF_3, SO_2-alquil, O-alquil inferior;

R_{PTM3} e R_{PTM5} são independentemente selecionados dentre H, halogênio;

$_{PTM2}$ tem pelo menos um R_{PTM3} em cada anel respectivo; e  indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre ligante peptídico, CLM, CLM', ou uma combinação destes;

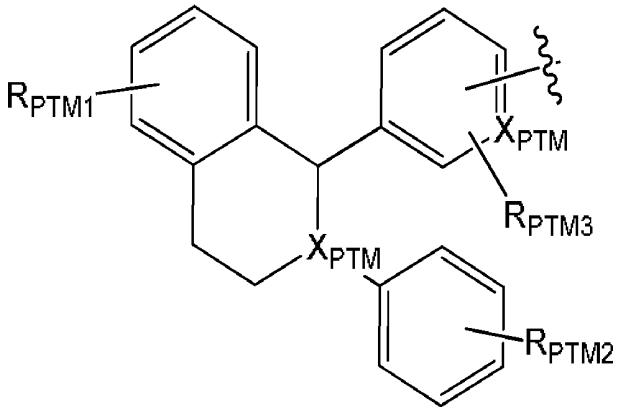
(B) uma fração de direcionamento da proteína receptora de estrogênio

representada pela estrutura química:



ou

Fórmula (I_{PTM})



,

Fórmula (II_{PTM})

em que:

cada X_{PTM} é, independentemente, CH, N;

indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes;

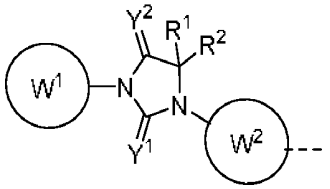
cada R_{PTM1} é, independentemente, OH, halogênio, alcóxi, metóxi, etóxi, $O(CO)R_{PTM}$, em que a substituição pode ser uma mono-, di- ou tri-substituição e a R_{PTM} é um grupo alquil ou cicloalquil com 1 a 6 carbonos ou grupos aril;

cada R_{PTM2} é, independentemente, H, halogênio, CN, CF_3, alquil linear ou ramificado, alcóxi, metóxi, etóxi, em que a substituição pode ser mono- ou di-substituição;

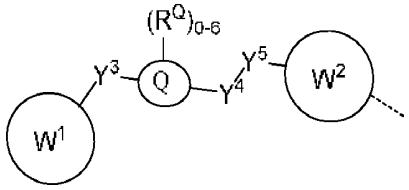
cada R_{PTM3} é, independentemente, H, halogênio, em que a substituição pode ser mono- ou di-substituição; e

R_{PTM4} é um H, alquil, metil, etil.

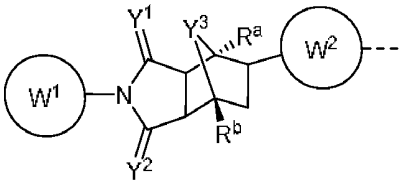
(C) uma fração de ligação ao receptor de androgênio (AR) (ABM) compreende uma estrutura selecionada do grupo consistindo em:



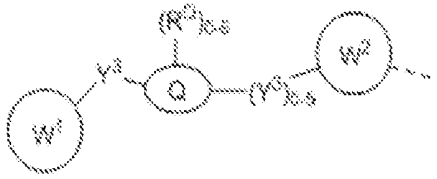
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; e



ABM-d ,

em que:

W^1 é aril, heteroaril, bicíclico, ou bi-heterocíclico, com cada um independentemente, substituído por 1 ou mais H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, NR^{Y1}, O, S, SO2, heteroaril, ou aril;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroaril, ou aril;

Q é um anel com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, cada R^Q é, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído, por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, C_{1-6} alquil

(linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, cíclico, heterocíclico ou R^1, R^2, juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

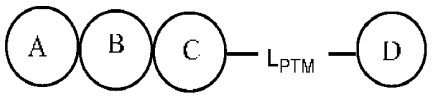
W^2 é uma ligação, C_{1-6} alquil, C_{1-6} heteroalquil, O, aril, heteroaril, alicíclico, heterocíclico, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} é independentemente H, halo, C_{1-6} alquil (linear ou ramificado opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais F), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} cicloheteroalquil, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído), heterocíclico (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), ou heteroaril (opcionalmente substituído), hereoaril ou aril bicíclico, OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais –F) , OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN;

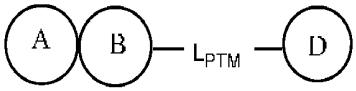
R^{W2A} é H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado), ou C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado), cada um opcionalmente substituído por um cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, heterocíclico, heteroaril, halo, ou OC_{1-3}alquil; e

a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes;

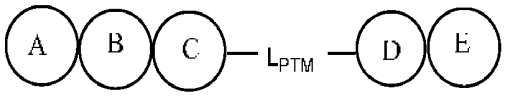
(D) uma fração de direcionamento da proteína Tau que é representada por pelo menos uma dentre as Fórmulas I-XI:



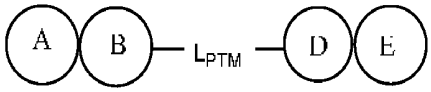
I



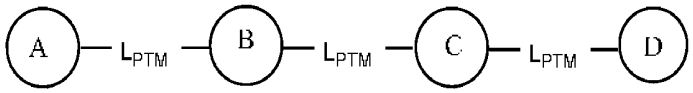
II



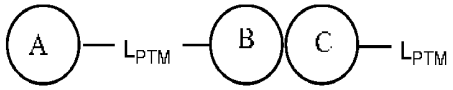
III



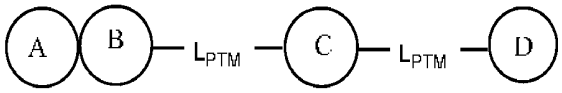
IV



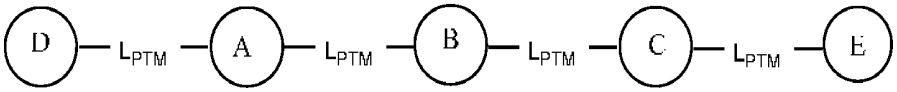
V



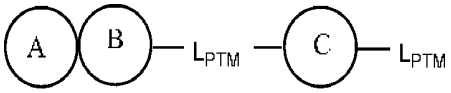
VI



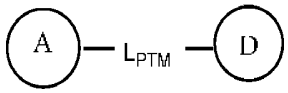
VII



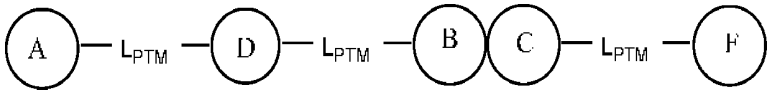
VIII



IX



X



XI

,

em que:

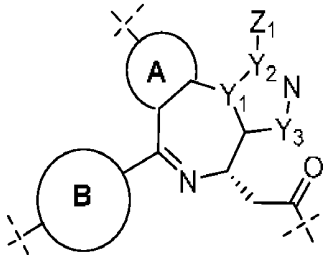
A, B, C, D, E e F são independentemente selecionados de um anel de aril ou heteroaril com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, um cicloalquil ou um heterocicloalquil com 4 a 7 membros opcionalmente substituído, em que o contato entre os círculos indica fusão de anel;

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação, um alquil, um alquenil ou um alquinil, opcionalmente interrompido por um ou mais anéis (isto é, cicloalquil,

heterocicloalquil, aril ou heteroaril), ou um ou mais grupos funcionais selecionados dos grupos -O-, -S-, -NR^1_{PTM}-, -N=N-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, ou -OC(O)NH-, em que o referido grupo funcional é opcionalmente localizado em qualquer extremidade do ligante peptídico; e

R^1_{PTM} é selecionado dentre H ou alquil.

(E) um ligante de ligação a diazepina ou azepina BET/BRD4 tricíclica compreendendo um grupo de acordo com a estrutura química PTM-a:



PTM-a ,

em que:

Y_1, Y_2 e Y_3 são, independentemente, selecionados do grupo de carbono, nitrogênio ou oxigênio e juntamente com os átomos para formar um anel aromático fundido.

A e B são independentemente selecionados do grupo de um anel aromático com 5 membros, um anel aromático com 6 membros, um anel heteroaromático, um carbocíclico, um tiofeno, um anel de pirrol, uma piridina, uma pirimidina, uma pirazina, um anel de pirazol, cada um opcionalmente substituído por alquil, alcóxi, halogênio, um anel aromático e heteroaromático; em que o anel A é fundido à fração de azepina (Y1=C) ou diazepina (Y1 = N) central; e

Z1 é selecionado do grupo de metil ou grupo analquil, e

em que a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes.

[01257] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, na porção de direcionamento da proteína Tau, pelo menos uma dentre:

pelo menos um dentre A, B, C, F, ou uma combinação destes, é

selecionado dentre anéis de aril ou heteroaril com 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos;

anéis aril e heteroaril de A, B, C, D e E de PTM são opcionalmente substituídos por 1–8 substituintes, cada um independentemente selecionado dentre alquil, alquenil, haloalquil, halogênio, hidroxila, alcóxi, fluoroalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometil e ciano, em que os referidos grupos alquil e alquenil são ainda opcionalmente substituídos; ou

uma combinação destes.

[01258] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é a Fórmula I e:

os anéis A, B e C são, independentemente, anéis de aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros;

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação ou um alquil; e

D é selecionado dentre aril, heteroaril com 6 membros ou heterocicloalquil,

em que A, B, C e D são opcionalmente substituídos por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxila, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometil ou ciano.

[01259] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é a Fórmula I e:

A e C são um fenil ou um anel heteroaril com 6 membros;

B é um anel heteroaril com 5 membros;

L_{PTM} é uma ligação; e

D é um anel de heteroaril com 6 membros ou de heterocicloalquil com 6 membros,

em que cada A, B, C e D é independente e opcionalmente substituído por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxila, alcóxi, amino, dialquilamino, trifluorometil ou ciano, e em que um átomo de nitrogênio de qualquer um dos anéis A, B, C e D não está diretamente conectado a um heteroátomo ou a um átomo de carbono, ao qual outro heteroátomo está diretamente ligado.

[01260] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a PTM é a Fórmula III ou IV e:

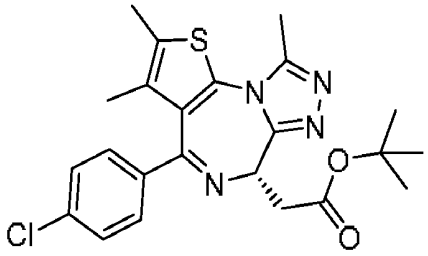
A, B e C são anéis de aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros;

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação ou um alquil; e

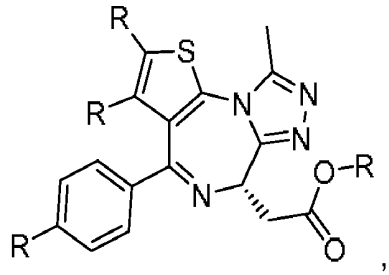
D e E são anéis de aril ou heteroaril fundidos com 5 ou 6 membros;

em que A, B, C, D e E são opcionalmente substituídos por alquil, haloalquil, halogênio, hidroxila, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometil ou ciano.

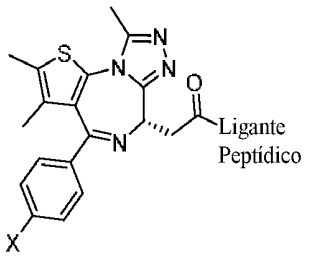
[01261] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, PTM tem uma estrutura selecionada do grupo que consiste em:



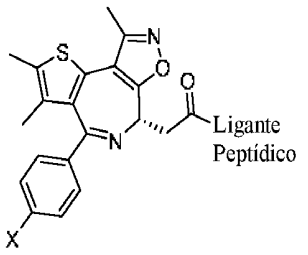
,



,

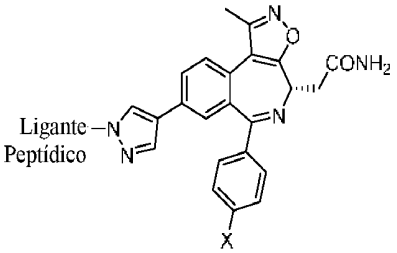


X = Cl, Br, F, H



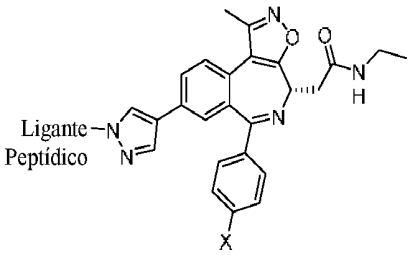
X = Cl, Br, F, H

,



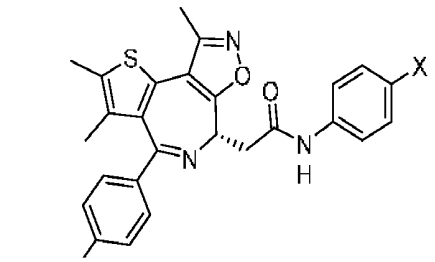
X = Cl, Br, F, H

,

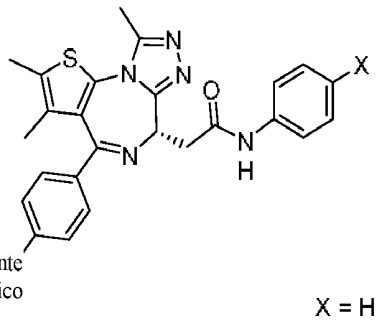


X = Cl, Br, F, H

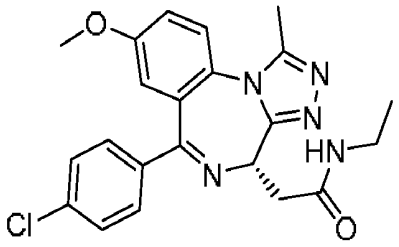
,


Ligante
Peptídico

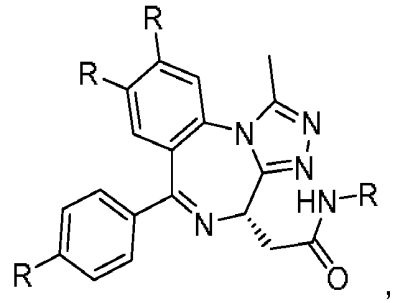
,


Ligante
Peptídico

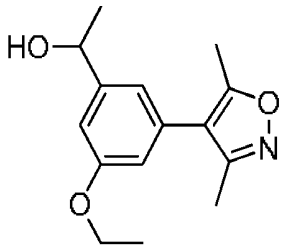
X = H, F ,



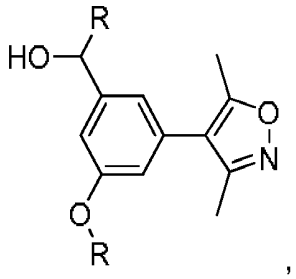
,



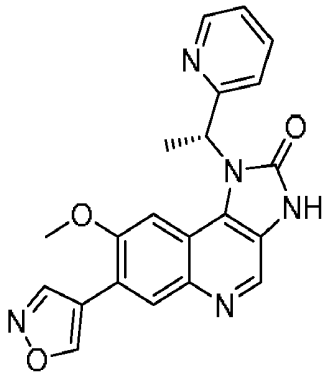
,



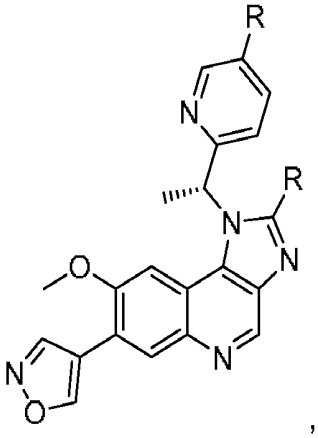
,



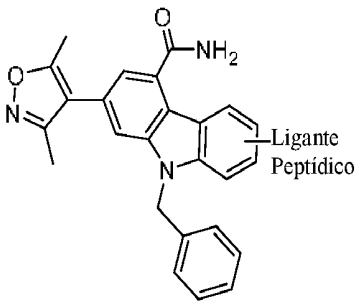
,



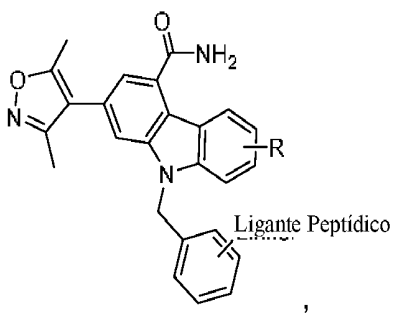
,



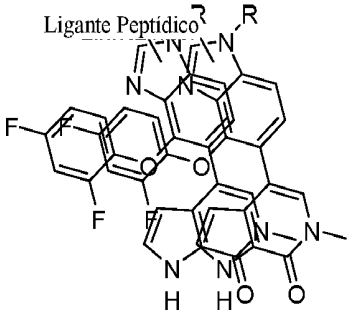
,


Ligante
Peptídico

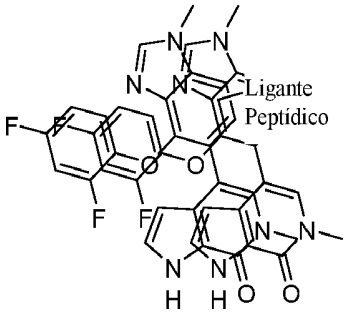
,


Ligante Peptídico

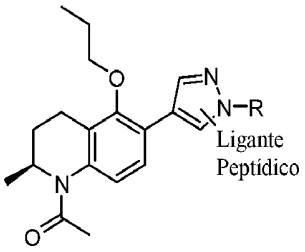
,



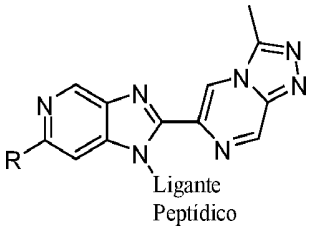
,



,



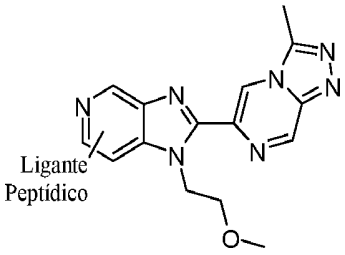
,



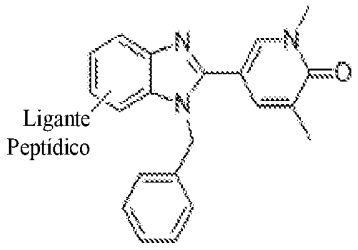
Link

,

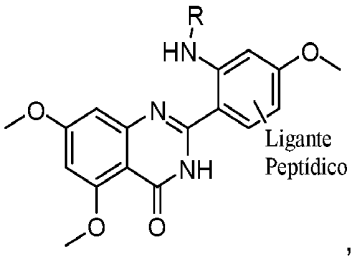
=N
=N



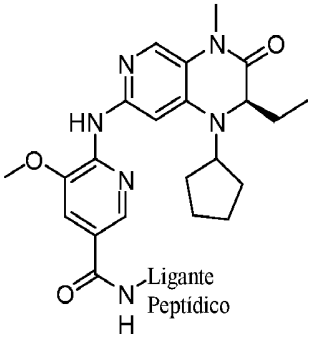
,

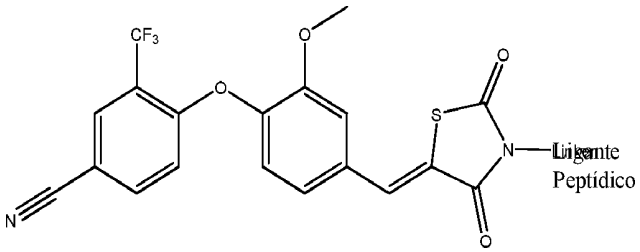


,



,





; e

em que R ou o ligante peptídico é uma ligação ou uma fração do ligante

peptídico químico que acopla a CLM à PTM, incluindo suas formas de sal farmaceuticamente aceitáveis.

[01262] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o composto é selecionado do grupo consistindo em PROTAC-1 a PROTAC-112:

[01263] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

4-{3-[4-({1-[5-cloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]-1,4,7,10-tetraoxadodecan-12-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-{3-[4-(2-{2-[4-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}etoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[5-chloro-1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

6-{4-[5-({6-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]piridin-3-il}oxi)pentil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-8-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(6-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropyridazin-4-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

5-(5-{4-[2-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il}fenoxi)etil]piperazin-1-il}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbonitrila;

4-[3-(4-{2-[4-({1-[5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)piridin-3-

il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[3-(4-{[3-(3-{[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)quinolin-5-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[3-(4-{[3-(3-{[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)quinolin-5-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[4-(2-{2-[(2-{[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]carbamoil}fenil)amino]etoxi}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

5-(4-{2-[(1,3-dioxo-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-9-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-(4,4-dimetil-3-{4-[4-(3-{[2-(1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}propil)piperazin-1-il}-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrila;

5-[4-(2-{[2-(5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-3-oxo-octahidroindolizin-6-il]amino}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-[3-(4-{[3-(3-{[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)isoquinolin-7-il]oxi}propoxi)propil]amino}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[3-(4-{1-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)-4-metilquinolin-7-il]-1,4,7-trioxa-10-azadecan-10-il}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[2-(2-{[3-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-4-metilquinolin-7-il]oxi}etoxi)etoxi]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

5-{3-[4-(1,3-dioxo-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-9-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-

tetrametilciclobutil]piridina-2-carboxamida;

4-{4-[2-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]amino}etoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-[4-({1-[5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)piridin-3-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-(4-{2-[4-(2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}butoxi)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

2-[(2-{2-[4-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il} fenil)piperazin-1-il]etoxi}etil)amino]-N-[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]benzamida;

2-{[2-(2-{[4-(4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il)fenil)fenil]amino}etoxi)etil]amino}-N-[2-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)etil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amino)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-{4-[2-({1,3-dioxo-2-[2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]amino}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

4-[3-(4-{2-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}etil)piperazin-1-il]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]amino}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-7-il]amino}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-7-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}etoxi)etoxi]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila; e

6-[3-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1,3-trioxo-2,3-dihidro-1λ⁶,2-benzotiazol-6-il]oxi}propoxi)propoxi]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida, incluindo suas formas de sal farmaceuticamente aceitáveis.

[01264] Outro aspecto divulga uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto bifuncional da presente divulgação e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[01265] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a composição compreende ainda pelo menos um dentre agente bioativo adicional ou outro composto bifuncional da presente divulgação.

[01266] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o agente bioativo adicional é um agente anticâncer, um agente antineurodegenerativo, um agente antimicrobiano, um agente antiviral, um

agente anti-HIV ou um agente antifúngico.

[01267] Outro aspecto divulga uma composição que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da presente divulgação e um carreador farmaceuticamente aceitável, aditivo e/ou excipiente para tratamento de uma doença ou distúrbio em um sujeito, com o método compreendendo a administração da composição a um sujeito em necessidade, em que o composto é eficaz no tratamento ou melhora de pelo menos um sintoma da doença ou distúrbio.

[01268] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a doença ou distúrbio está associado ao acúmulo e/ou agregação da proteína alvo.

[01269] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em asma, doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, diversos cânceres, cilipatias, lábio leporino, diabetes, doença cardíaca, hipertensão, doença inflamatória intestinal, retardo mental, transtornos de humor, obesidade, erro refrativo, infertilidade, síndrome de Angelman, doença de Canavan, doença celíaca, doença de Charcot-Marie-Tooth, fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatose, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatose, fenilcetonúria, doença renal policística, síndrome de Prader-Willi (PKD1) ou 4 (PKD2), doença falciforme, doença de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

[01270] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig), anorexia nervosa, transtorno de ansiedade, aterosclerose, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, autismo, transtorno bipolar, síndrome de fadiga crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Crohn, coença cardíaca coronariana, demência, depressão, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain–Barré, síndrome do intestino irritável, lúpus, síndrome metabólica, esclerose múltipla, infarto do miocárdio, obesidade, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, mal de Parkinson, psoríase, artrite reumatoide, sarcoidose, esquizofrenia, acidente vascular cerebral,

tromboangeíte obliterante, síndrome de Tourette, vasculite.

[01271] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em aceruloplasminemia, acondrogênese tipo II, acondroplasia, acrocefalia, doença de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, doença de Canavan, polipose adenomatosa Coli, deficiência de ALA desidratase, deficiência de adenilosuccinato liase, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria de ALA-D, deficiência de ALA desidratase, alcaptonúria, doença de Alexander, ocronose alcaptonúrica, deficiência de alfa 1-antitripsina, inibidor da alfa-1 proteinase, enfisema, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Alström, doença de Alexander, amelogênese imperfeita, deficiência de ALA desidratase, doença de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidade ao androgênio, anemia , angioqueratoma corporal difuso, angiomatose retiniana (doença de von Hippel–Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, artrocalasia multiplex congênita (síndrome de Ehlers–Danlos#tipo artrocalasia) ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, hipertensão pulmonar primária, doença de Sandhoff, neurofibromatose tipo II, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, febre familiar do mediterrâneo, síndrome de Benjamin, beta-talassemia, neurofibromatose acústica bilateral (neurofibromatose tipo II), trombofilia do fator V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinência pigmentar), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada ao X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), doença de Bourneville (esclerose tuberosa), doença do príon, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, doença dos ossos de vidro (osteogênese imperfeita), síndrome dos polegares e hálux alargados (síndrome de Rubinstein-Taybi), diabetes bronzeado/cirrose bronzeada (hemocromatose), atrofia muscular bulboespinhal (doença de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiência da lipoproteína lipase), distúrbio granulomatoso crônico CGD, displasia campomélica, deficiência de biotinidase, cardiomiopatia (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausência congênita do vas deferens), síndrome cardiofacial de Cayler (CBAVD), CEP (porfiria eritropoiética congênita), fibrose cística, hipotireoidismo congênito, síndrome de condrodistrofia (acondroplasia),

displasia otoespondilomegaepifísea, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (polipose adenomatosa familiar), porfiria eritropoiética congênita, doença cardíaca congênita, metemoglobinemia/metemoglobinemia congênita, acondroplasia, anemia sideroblástica ligada ao X, doença do tecido conjuntivo, síndrome face-anomalia conotruncal, anemia de Cooley (beta-talassemia), doença de armazenamento de cobre (doença de Wilson), doença do transporte de cobre (doença de Menkes), coproporfiria hereditária, síndrome de Cowden, disartrose craniofacial (síndrome de Crouzon), doença de Creutzfeldt-Jakob (doença do príon), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotônica), síndrome de Beare-Stevenson, cutis gyrata, hiperoxalúria primária, displasia espondiloepimetafísea (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipo Duchenne e Becker (DBMD), síndrome de Usher, doenças degenerativas do nervo, incluindo síndrome de Grouchy e Dejerine-Sottas, deficiências de desenvolvimento, atrofia muscular espinhal distal tipo V, síndrome da insensibilidade ao androgênio, esclerose de corpos globoides difuso (doença de Krabbe), síndrome de Di George, deficiência do receptor de di-hidrotestosterona, síndrome da insensibilidade ao androgênio, síndrome de Down, nanismo, protoporfiria eritropoiética, deficiência da 5-aminolevulinato eritroide-específica, porfiria eritropoiética, protoporfiria eritropoiética, uroporfiria eritropoiética, ataxia de Friedreich, polisserosite familiar paroxística, porfiria cutânea tardia, neuropatia familiar sensível à pressão, hipertensão pulmonar primária (PPH), doença fibrocística do pâncreas, síndrome do X frágil, galactosemia, distúrbios cerebrais genéticos, hepatite de células gigantes (hemocromatose neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elástico), doença de Gunther (porfiria eritropoiética congênita), hemocromatose, síndrome de Hallgren, anemia falciforme, hemofilia, porfiria hepatoeritropoiética (HEP), doença de Hippel-Lindau (doença de von Hippel-Lindau), doença de Huntington, síndrome de progéria de Hutchinson-Gilford (progéria), hiperandrogenismo, hipocondroplasia, anemia hipocrômica, distúrbios do sistema imunológico, incluindo

imunodeficiência grave combinada ligada ao X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, doenças renais, incluindo hiperoxalúria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demência lacunar, acondrogênese de Langer-Saldino, ataxia telangiectasia, síndrome de Lynch, deficiência de lisil-hidroxilase, doença de Machado-Joseph, distúrbios metabólicos, incluindo displasia de Kniest, síndrome de Marfan, distúrbios do movimento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrose cística, síndrome de Muenke, neurofibromatose múltipla, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, doença de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), doença de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, doença renal policística, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatose, síndrome de hiperuricemia primária (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensão pulmonar primária, demência degenerativa senil primária, doença do príon, progéria (síndrome de progéria de Hutchinson Gilford), coreia progressiva, crônica hereditária (Huntington) (doença de Huntington), atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, acidemia propiônica, protoporfiria, distrofia miotônica proximal, hipertensão arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elástico), Rb (retinoblastoma), doença de Recklinghausen (neurofibromatose tipo I), polisserosite recorrente, distúrbios da retina, retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia grave com retardo do desenvolvimental e acantose nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de sarcoma de mama, leucemia e glândula adrenal (SBLA), esclerose tuberosa (esclerose tuberosa), SDAT, SED congênita (displasia espondiloepifísea congênita), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), SEDc (displasia espondiloepifísea congênita) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, distúrbios de pigmentação da pele, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética sul-africana (porfiria variegata), paralisia espástica hereditária ascendente de

apresentação infantil, distúrbios da fala e de comunicação, esfingolipidose, doença de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, acidente vascular cerebral, síndrome de insensibilidade ao androgênio, deficiência de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, doença da tireoide, neuropatia tomaculosa (neuropatia hereditária com risco de paralisia por pressão), síndrome de Treacher Collins, síndrome do Triplo X (síndrome do triplo X), trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do X, síndrome de VHL (doença de von Hippel-Lindau), comprometimento visual e cegueira (síndrome de Alström), doença de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, doença periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller e xeroderma pigmentoso.

[01272] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, a composição compreende ainda pelo menos um agente bioativo adicional.

[01273] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o agente bioativo adicional é pelo menos um dentre um agente anticâncer, um agente antineurodegenerativo, um agente antimicrobiano, um agente antiviral, um agente anti-HIV, um agente antifúngico, ou uma combinação destes.

[01274] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o agente anticâncer agent é selecionado do grupo consistindo em everolimo, 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, um inibidor de FLT-3, um inibidor de VEGFR, um inibidor de EGFR TK, um inibidor de aurora quinase, um modulador de PIK-1, um inibidor de Bcl-2, um inibidor de HDAC, um inibidor de c-MET, um inibidor de PARP, um inibidor de Cdk, um inibidor de EGFR TK, um inibidor de IGFR-TK, um anticorpo anti-HGF, inibidores da PI3 quinase, um inibidor de AKT, um inibidor de mTORC1/2, um inibidor de JAK/STAT, um inibidor de checkpoint-1 ou 2, um inibidor de quinase de adesão focal, um inibidor de Map quinase quinase (mek), um anticorpo VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed,

azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecano, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossipol, Bio 111, 131-I-TM-601 , ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitide, gimatecano, IL13-PE38QQR, INO 1001 , IPdR$_1$ KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311 , romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracila, vorinostat, etoposida, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutâmico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal dissódico hepta-hidratado, camptotecina, irinotecano marcado com PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrogênio, estrogênio conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinametil)-indolilj-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, sal acetato de [D- Ser(But) 6 ,Azgly 10] (piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH $_2$ acetato [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$ -($C_2H_4O_2$)$_X$, onde x = 1 a 2.4], 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, anticorpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, Ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoil analida, ácido hidroxâmico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginase, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine, adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfan, carboplatina, carmustina, clorambucila, cisplatina, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilstilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevac, gemcitabina, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalano, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatina, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina,

raltitrexed, rituximab, estreptozocina, teniposida, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoina, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, fenilalanina mostarda, uracila mostarda, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinosídeo, 6-mecaptopurina, deoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecano, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, esqualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sem cremophor, docetaxel, epitilona B, BMS- 247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA- 923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619, topotecano, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimo, AP-23573, RAD001 , ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoietina, fator estimulador de colônia de granulócitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos, histrelina, interferon alfa-2a peguilado, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b peguilado, interferon alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginase, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxana, alemtuzumab, ácido all-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, imunoglobulina, mostarda nitrogenada, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetano, androgênios, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsênico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina lipossomal, Edwina-asparaginase, estrôncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas do receptor de NK-1, palonosetron, aprepitant, difenidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoietina, epoetina alfa, darbepoetina alfa e misturas destes.

[01275] Outro aspecto divulga um método para indução da degradação de

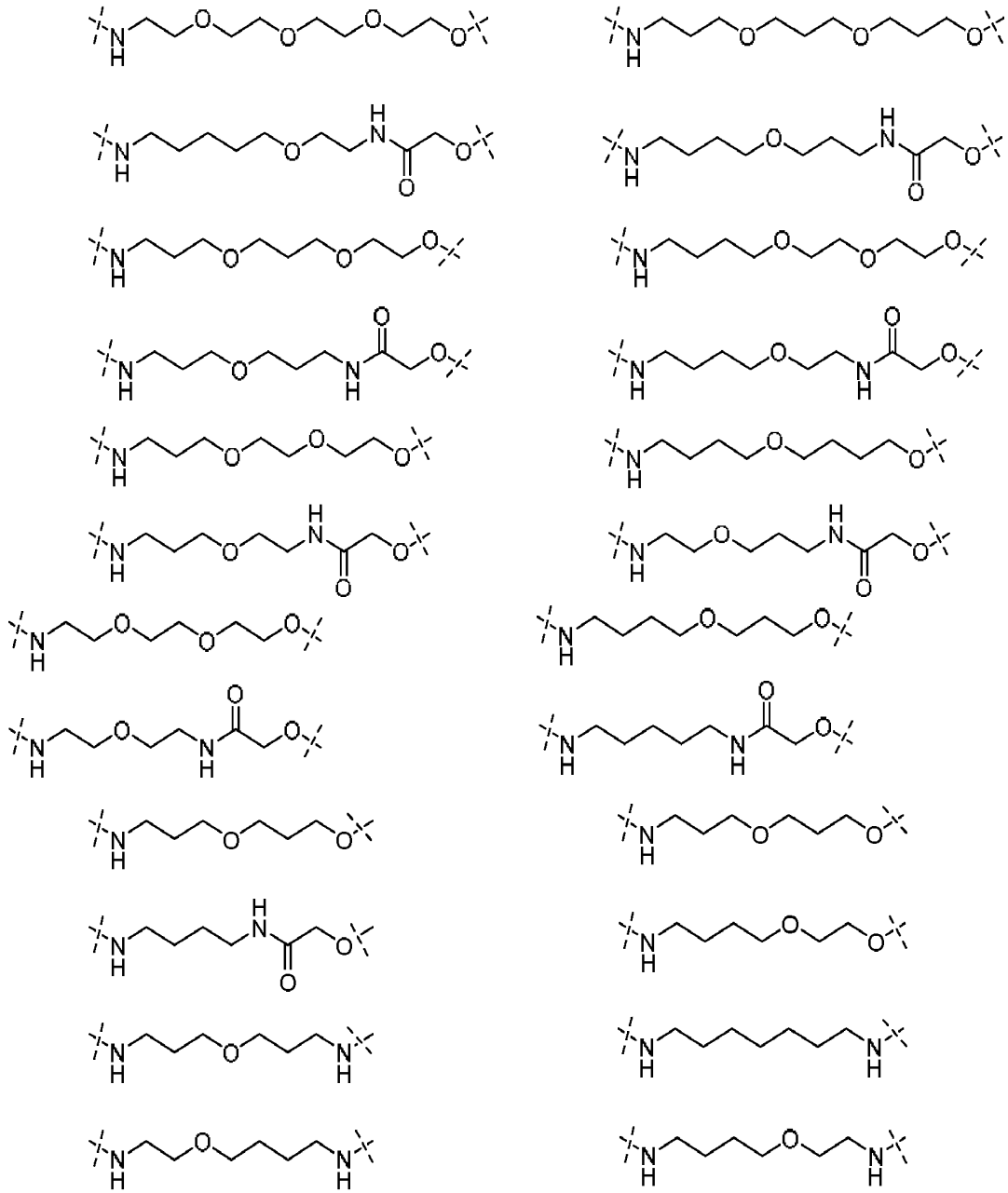
uma proteína alvo em uma célula compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente divulgação à célula, em que o composto realiza a degradação da proteína alvo.

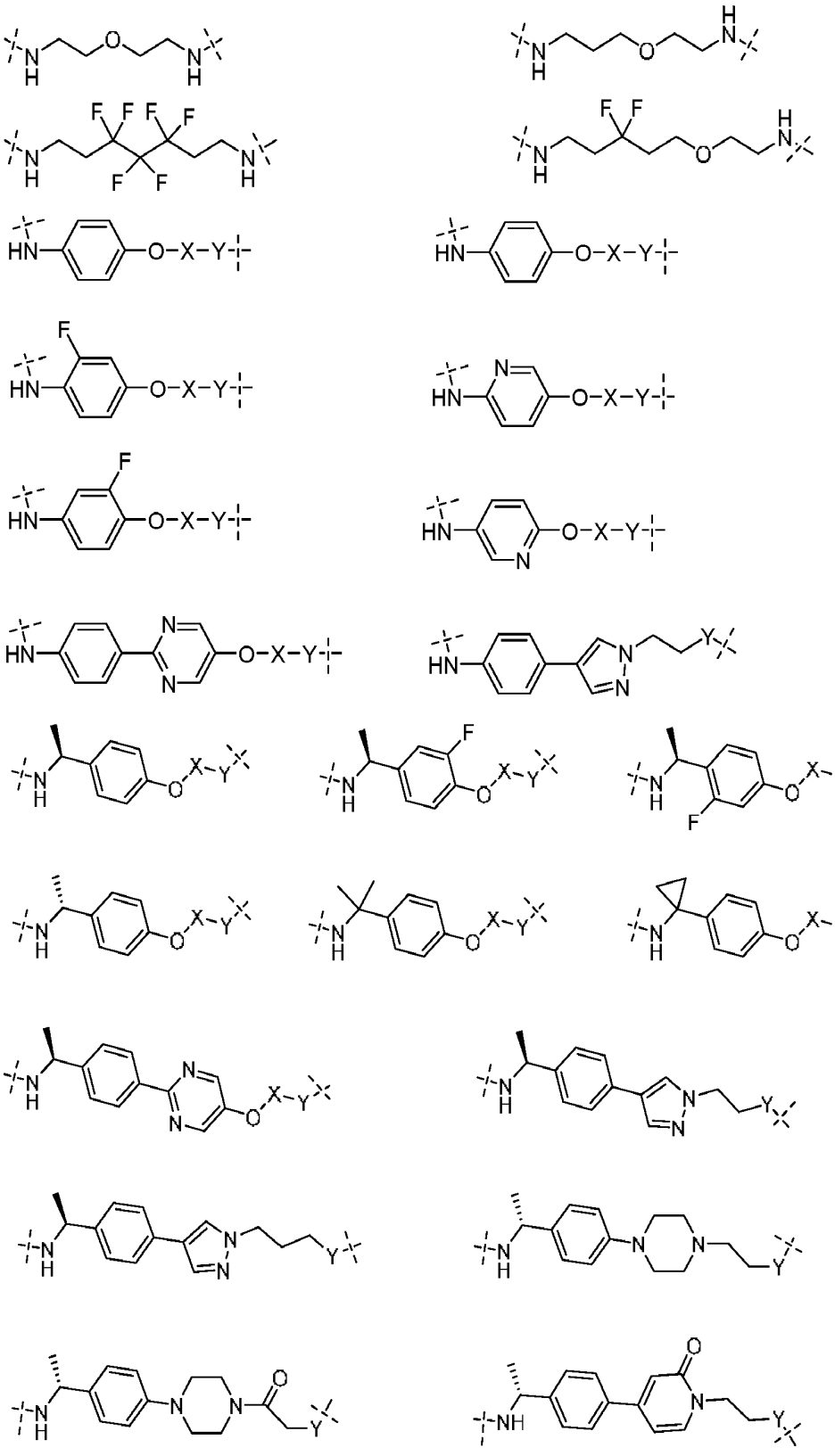
[01276] Ainda um outro aspecto divulga uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto da presente divulgação para uso em um método para tratamento de câncer, co o referido método compreendendo a administração da composição a um paciente em necessidade, em que a composição é eficaz para o tratamento ou alívio de pelo menos um sintoma do câncer no paciente.

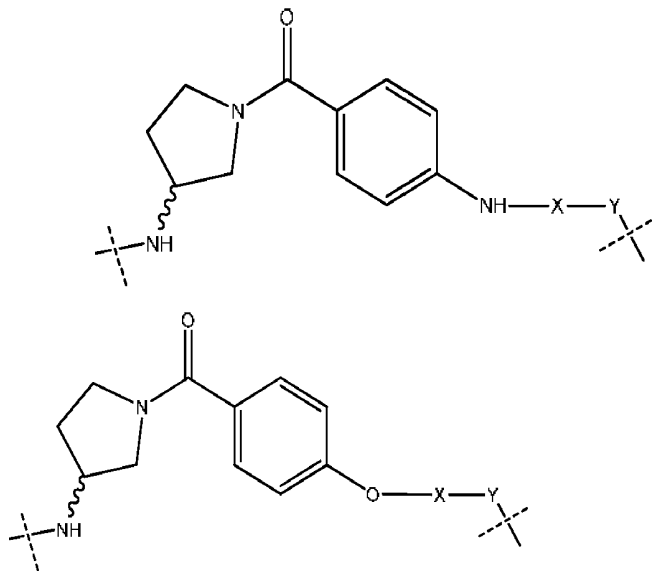
[01277] Em qualquer aspecto ou modalidade descrita neste documento, o câncer é carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, e carcinomas de células renais, câncer da bexiga, intestino, mama, colo do útero, cólon, esôfago, cabeça, rim, fígado, pulmão, pescoço, ovário, pâncreas, próstata, e estômago; leucemias; linfomas benignos e malignos, particularmente linfoma de Burkitt e linfoma não-Hodgkin; melanomas benignos e malignos; doenças mieloproliferativas; mieloma múltiplo, sarcomas, incluindo sarcoma de Ewing, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, lipossarcoma, miossarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células da pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas, e Schwannomas; câncer de intestino, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de colo do útero, câncer uterino, câncer de pulmão, câncer ovariano, câncer testicular, câncer de tireoide, astrocitoma, câncer esofágico, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer hepático, câncer de cólon, melanoma; carcinossarcoma, doença de Hodgkin, tumor de Wilms ou teratocarcinomas, leucemia linfoblástica aguda de linhagem T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linhagem T (T-LL), linfoma de células T periféricas, leucemia de células T do adulto, ALL de pré-B, linfomas de pré-B, linfoma de grandes células B, linfoma de Burkitt, ALL de células B, ALL positiva para cromossomo Philadelphia e CML positiva para cromossomo Philadelphia.

[01278] Em qualquer um dos aspectos ou modalidades descritas neste documento, o L compreende cadeias não lineares, alifáticas ou aromáticas ou frações cíclicas heteroaromáticas.

[01279] Em qualquer um dos aspectos ou modalidades descritas neste documento, o L é selecionado do grupo consistindo em:







em que:

"X" é uma cadeia linear com átomos variando de 2 a 14 opcionalmente substituídos para conter heteroátomos; e

"Y" é independentemente selecionado do grupo consistindo em O, N, $S(O)_n$ (n=0, 1, 2).

[01280] EXEMPLOS

[01281] Abreviações:

ACN: acetonitrila

ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

BAST: *Trifluoreto de N,N*-bis(2-metoxietil)aminoenxofre

BPO: peróxido de benzoíla

Cbz: Carbonilbeziloxi

DAST: trifluoreto de dietilaminosulfino

DBE: 1,2-dibromoetano

DCM: diclorometano

DEAD: azodicarboxilato de dietila

DIAD: azodicarboxilatode di-isopropila

DIBAL: hidreto de disiobutilalumínio

DIEA ou DIPEA: di-isopropiletilamina

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMP: Periodinano de Dess-Martin

EA: acetato de etil

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HBTU: Hexafluorofosfato de N,N,N'N'-tetrametil-O-(1*H*-benzotriazol-1-il)urônio

HMDS: bis9trimetilsilil)amina

HMPA: hexametilfosforamida

LDA: di-isopropilamida de lítio

MCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico

MsCl: cloreto de metanossulfonil

M.W: micro-ondas

NBS: *N*-bromossuccinimida

NMP: N-metilpirrolidona

PCC: clorocromato de piridínio

Pd-118 ou Pd(dtpf)Cl_2: 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno dicloropaládio

Pd(dppf)Cl_2: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaládio

Pd(dba)$_2$: bis(dibenzilidenoacetona)paládio

Pd_2(dba)$_3$: Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio

PPTS: p-tolunossulfonato de pirídio

PTSA: ácido p-toluenossulfônico

RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: Metanossulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paládio(II)

RuPhos-Pd-G2: Cloro[(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paládio(II)

SFC: cromatografia de fluido supercrítico

t-BuXPhos-Pd-G3: Metanossulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-tri-isopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paládio(II)

TEA: trimetilamina

TFA: ácido trifluoroacético

TLC: cromatografia de camada fina

TMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido

TosCl ou TsCl: cloreto de p-toluenossulfonil

TSoH: ácido p-toluenossulfônico

XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Xphos: 2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-triisopropilbifenil

XPhos-Pd-G3: Metanossulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paládio(II)

12354-85-7: bis(dicloreto de pentametilciclopentadienilródio)

[01282] A. Clonagem, expressão e purificação de CRBN e DDB1 humanas. O procedimento é padrão para um versado na técnica, conforme exemplificado pela descrição em Lopez-Girona *et al*. (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans e R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[01283] Os cDNAs para os genes de CRBN e DDB1 podem ser amplificados por PCR usando Pfusion (NEB) como a polimerase e as seguintes sequências de primer:

Primer	**Sequência**
CRBN-Forward	GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGGCGAAGGAGATCAGCAGGA (SEQ ID NO: 1)
CRBN-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC (SEQ ID NO: 2)
DDB1-Forward	TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAAGGATGTCGTACAACTACGTGGTAAC (SEQ ID NO: 3)
DDB1-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTATTTTTCGAACTGCGGGTGGCTCCAATGGATCCGAGTTAGCTCCT (SEQ ID NO: 4)
CRBN-Flag-Rev	GCTTCCTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCCTTGTAGTCCAAGCAAAGTATTACTTTGT (SEQ ID NO: 5)

[01284] CRBN pode ser clonado em pBV-ZZ-HT-LIC, pBV-GST-LIC, pMA-HT-LIC, e DDB1 em pBV-notag-LIC, usando clonagem 26 independente de ligação. Para clonagem no vetor de mamífero pMA-HT-LIC, o oligo CRBN-Flag-

Reverse adiciona um marcador FLAG C-terminal para imunodetecção. O DDB1-Rev adicionado um StrepTag 27. Um marcador ZZ 28 é necessário para alcançar alta expressão de CRBN solúvel; sem ele, o His-CRBN é expresso em baixo nível, enquanto um GST-CRBN resulta em proteína agregada. Baculovírus recombinante de ZZ-His-CRBN e DDB1-StrepTag (ST) são gerados e amplificados usando sistema de expressão de baculovírus Bac-para-Bac da Invitrogen em células de inseto Sf9. ZZ-His-CRBN e DDB1-ST são coexpressos em insetos High Five (Tni) em bolsas de agitação de 10L a 27 ºC usando meios ESF921 não complementados da Expression Systems. As células foram colhidas 48 horas após a infecção por centrifugação e ressuspensas em pesata em coquetel de inibidor de protease PBS plus5X (Roche, Indianapolis, IN).

[01285] Todas as etapas de purificação de proteína subsequentes foram realizadas a 4 °C. As células congeladas são descongeladas, ressuspensas em 5 volumes de tampão de lise (50 mM de Tris Hcl Ph 8,0, 0,5 M Nacl, 10% glicerol, 2 mM DTT) mais 20 mM de inibidores de imidazol e protease, lisadas e centrifugadas para produzir um sobrenadante claro. O CRBN-DDB1 foi purificado em um sistema ÄKTA-xpress (GE Healthcare) usando uma cromatografia de Nickel-Sepharose e S200 Sephacryl. O complexo foi então purificado adicionalmente usando cromatografia de troca aniônica em uma coluna MonoQ de 8 ml e uma segunda passagem em um gel de filtração S-200. CRBN-DDB1 foi identificado por SDS-PAGE e o CRBN-DDB1 contendo frações foi agrupado e armazenado a -70 ºC.

[01286] 2. Ensaio de fusão térmica de fluorescência para medir a ligação dos compostos ao CRBN recombinante

[01287] O ensaio é padrão para um versado na técnica, conforme exemplificado pela descrição em Lopez-Girona et al. (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, A Lopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J F Evans e R Chopra, Leukemia 26: 2326-2335, 2012).

[01288] As estabilidades térmicas de CRBN–DDB1 na presença ou ausência dos compostos de teste são feitas na presença de Sypro Orange em um formato de microplaca de acordo com Pantoliano *et al*. (Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E et al. High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6: 429–440.) Dois mg de proteína em 20 ml de tampão de ensaio (25 mM Tris HCl, pH 8,0, 150 mM NaCl, 2 uM Sypro Orange) são submetidos ao aumento gradual de temperatura de 20 a 70 °C e à leitura de fluorescência a cada 1 °C em um ABIPrism 7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Os compostos foram dissolvidos em DMSO (1% final no ensaio) e testados em quadruplicatas em uma faixa de concentração entre 30 nM a 1000 uM; os controles continham apenas DMSO a 1%.

[01289] 3. Método de LCMS

[01290] A análise é realizada em uma coluna Poroshell 120 EC C18 (diâmetro interno de 50 mm x 3,0 mm de diâmetro de empacotamento de 2,7 µm) em 45°C.

[01291] Os solventes empregados são:

A = solução a 0,1% v/v de ácido fórmico em água.

B = solução a 0,1% v/v de ácido fórmico em acetonitrila.

[01292] O gradiente empregado é o seguinte:

Tempo (minutos)	Taxa de fluxo (ml/min)	% A	% B
0	1	95	5
0,5	1	95	5
3,0	1	1	99
3,75	1	1	99
4,0	1	95	5

[01293] A detecção de UV é um sinal médio de comprimento de onda de 210nm a 350nm e os espectros de massa são registrados em um espectrômetro de massa usando ionização de eletrospray de modo positivo.

[01294] A seguir estão ilustrados as fases móveis e os gradientes usados

quando os compostos sofrem purificação por HPLC preparativa.

[01295] 4. HPLC preparativa (modificador de ácido fórmico)

[01296] A análise por HPLC foi realizada em uma coluna X Bridge RP18 OBD (150 mm x 19 mm de diâmetro interno, 5 µm de diâmetro de embalagem) em temperatura ambiente.

[01297] Os solventes empregados são:

A = solução a 0,1% v/v de ácido fórmico em água.

B = acetonitrila.

[01298] 5. HPLC preparativa (Modificador de Bicarbonato de Amônio)

[01299] A análise por HPLC é realizada em uma coluna X Bridge RP18 OBD (150mm x 19mm de diâmetro interno, 5µm de diâmetro de embalagem) em temperatura ambiente.

[01300] Os solventes empregados são:

A = 10 mM de bicarbonato de amônio em água.

B = acetonitrila.

[01301] Para cada uma das purificações preparativas, independentemente do modificador usado, o gradiente empregado é dependente do tempo de retenção do composto espefícico que sofre purificação, conforme registrado na LCMS analítica. A vazão é de 20 mL/min.

[01302] A detecção de UV é um sinal do comprimento de onda de 254 nm ou 220 nm.

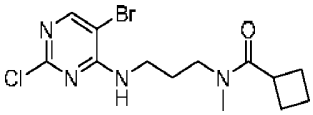
[01303] Embora as modalidades preferenciais da invenção tenham sido mostradas e descritas neste documento, será entendido que essas modalidades são fornecidas a título de exemplo apenas. Inúmeras variações, alterações e substituições ocorrerão aos versados na técnica sem se afastar do espírito da invenção. Nesse sentido, pretende-se que as reivindicações anexas abranjam todas essas variações uma vez que se enquandrem no espírito e escopo da invenção.

[01304] <u>B. Síntese</u>

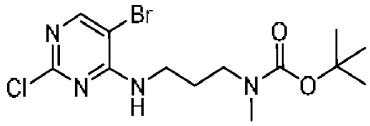
[01305] Os detalhes sintéticos dos exemplos incluídos abaixo são representativos dos procedimentos gerais que informam sobre a síntese do

conjunto de exemplos mais amplo.

[01306] 1. N-(3-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)propil)-N-metilciclobutano carboxamida

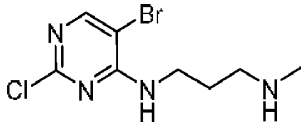
[01307] 

[01308] Etapa 1: N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato de terc-butila

[01309] 

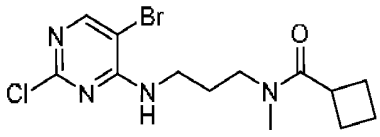
[01310] Uma mistura de N-(3-aminopropil)-N-metilcarbamato de terc-butila (826 mg, 4,40 mmol) e 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (400 mg, 1,76 mmol) em MeOH (10 mL) foi agitada em rt por 1 h. A mistura de reação foi então concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi purificado usando uma cromatografia Teledyne ISCO [0→35% EtOAc/Heptanos] para gerar N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato de terc-butila (615 mg, 92% de rendimento). LC-MS (ES^+): *m/z* = 381,05/383,05 [MH^+], t_R = 2,55 min.

[01311] Etapa 2: {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}(metil)amina

[01312] 

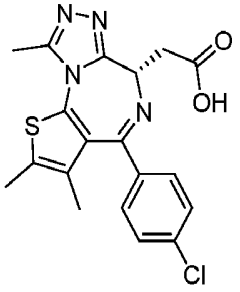
[01313] A uma solução de N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilcarbamato de terc-butila (615 mg, 1,62 mmoL) em DCM (5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,54 mL, 6,5 mmol) em rt. Depois que a mistura foi agitada por 1 h, ela foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando uma cromatografia Teledyne ISCO [0 → 15% metanol em DCM] para gerar {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}(metil)amina (371 mg, 82% de rendimento). LC-MS (ES^+): *m/z* = 280,99/282,99 [MH^+], t_R = 1,13 min.

[01314] Etapa 3: N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilciclobutanocarboxamida

[01315] 

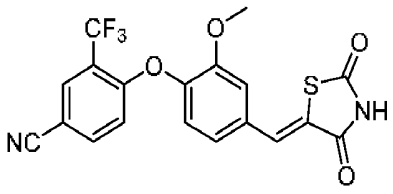
[01316] A uma solução de {3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}(metil)amina (371 mg, 1,33 mmol) e cloreto de ciclobutanocarbonila (188 mg, 1,60 mmol) em DCM (10 mL) em rt foi adicionada trietilamina (0,41 mL, 2,92 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar em rt por 16 h, em seguida, foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando uma cromatografia Teledyne ISCO [0 → 100% EtOAc/Heptanos] para gerar N-{3-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}-N-metilciclobutano carboxamida (268 mg, 56%). LC-MS (ES$^+$): *m/z* = 363,04/365,04 [MH$^+$], t_R = 2,18 min.

[01317] 2. Ácido (*S*)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético

[01318] 

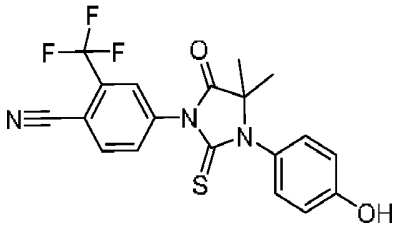
[01319] O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em WO2011/143660

[01320] 3. (Z)-4-(4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)-2-metoxifenoxi)-3- (trifluorometil)benzonitrila

[01321] 

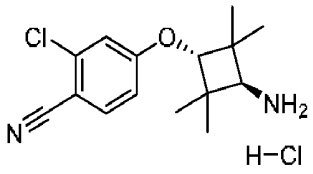
[01322] O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em Patch, R. J. et al *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 788–808.

[01323] 4. 4-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrila

[01324] 

[01325] O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em Jung, M. E. et al *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2779–2796.

[01326] 5. Sal cloridrato de 2-cloro-4-(*trans*-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)benzonitrila

[01327] 

[01328] O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em Guo, C. et al *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7693–7704.

[01329] **C. Bioensaios de Degradação de Proteína:**

[01330] Os bioensaios a seguir avaliam o nível de degradação proteica observado em vários tipos de células usando os compostos representativos divulgados neste documento.

[01331] Em cada bioensaio, as células foram tratadas com quantidades variáveis dos compostos abrangidos pela presente divulgação. A degradação das seguintes proteínas pode ser avaliada: Quinase 1 de ligação a TANK (TBK1), receptor α de estrogênio (ERα), proteína 4 contendo bromodomínio (BRD4), receptor de androgênio (AR), c-Myc e proteína tau.

[01332] 1. Ensaio com Luciferase ERE para compostos na Tabela 2.

[01333] As células T47D-KBluc (ATCC® #CRL_2865, células de câncer de mama humano T47D estavelmente transfectadas com gene repórter de elemento/promotor/luciferase responsivo a estrogênio) foram semeadas em placas brancas opacas de 96 poços em meio de crescimento RPMI complementado com soro bovino fetal (FBS) a 10% e deixadas aderir durante a noite em uma incubadora úmida a 37°C. No dia seguinte, as células foram tratadas com PROTACs em uma curva de concentração de 12 pontos

(concentração final superior de 300 Nm com concentrações subsequentes sendo 3 vezes menor com 2 pM sendo a concentração mais baixa no ensaio). Cada PROTAC foi testado independentemente em dois experimentos em placas de 96 poços. Após 24 horas, o meio foi removido e o tampão de lise foi adicionado aos poços. Após lise, Bright-Glo™ Luciferase Assay Substrate (Promega, Madison WI) foi adicionado e a atividade da luciferase foi medida usando um leitor de placas Cytation 3 (BioTek™, Winooski, VT). Cada composto foi analisado em duplicata e a atividade foi calculada como IC50 usando o software GraphPad Prism (San Diego, CA).

[01334] 2. Ensaio de degradação do receptor alfa de estrogênio (ERα) em células MCF-7 usando o método de western blot para a Tabela 5.

[01335] Os degradadores de ERα novos exemplificativos foram avaliados para sua atividade na degradação de ERα em células MCF-7 através de western blot. O ensaio foi realizado na presença de FBS a 10% ou de soro humano ou de camundongo em alta porcentagem. Os protocolos do ensaio de western blot estão descritos abaixo.

[01336] As células MCF7 foram cultivadas em DMEM/F12 com FBS a 10% e semeadas em 24.000 células por poço em 100 μl em placas de cultura de tecido claras de 96 poços. No dia seguinte, as células foram tratadas com PROTACs em uma curva de concentração de 7 pontos com 100 Nm sendo a concentração superior e diluições em série para fazer as outras concentrações (30 Nm, 10 Nm, 3 Nm, 1 Nm e 0,3 Nm). Em todas as concentrações, 0,01% de DMSO é a concentração final no poço. No dia seguinte, as placas são aspiradas, lavadas com 50 μl de PBS frio. As células são lisadas com 50 μl/well 4°C Cell Lysis Buffer (Catalog# 9803; Cell Signaling Technology, Danvers, MA) (20Mm Tris-HCL (pH 7,5), 150 Mm Nacl, 1Mm Na_2EDTA, 1 Mm de EGTA, 1% de Triton, 2,5 Mm de pirofosfato de sódio, 1 Mm de B-glicerofosfato, 1 Mm de vanadato de sódio, 1 μg/mL de leupeptina). Os lisados foram clarificados a 16.000 x g durante 10 minutos, e 2 μg de proteína foram submetidos a análise SDS-PAGE, seguida por imunoblotação de acordo com protocolos padrão. Os anticorpos usados foram ERα (Cell Signaling Technologies Catalog #8644) e Tubulin

(Sigma Catalog #T9026; St. Louis, MO). Os reagentes de detecção foram o substrato Clarity Western ECL (Bio-Rad Catalog #170-5060; Hercules, CA).

[01337] Alternativamente, as células MCF7 foram cultivadas em DMEM/F12 com FBS a 10% e semeadas em 24.000 células por poço em 500 µl em placas de cultura de tecido claras de 24 poços. No dia seguinte, as células foram tratadas com PROTACs em uma curva de concentração de 5 pontos (100 Nm, 33 Nm, 11 Nm, 3,7 Nm e 1,2 Nm) na presença de 0,01% de DMSO. Após 72 horas, os poços são aspirados e lavados com 500 µl de PBS. As células foram lisadas com 100 µl/poço a 4°C com tampão de lise celular (Catálogo# 9803; Cell Signaling Technology, Danvers, MA) (20mM Tris-HCL (pH 7,5), 150 mM NaCl, 1mM Na_2EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton, 2,5 mM pirofosfato de sódio, 1 mM B-glicerofosfato, 1 mM vanadato de sódio, 1 ug/ml leupeptina). Os lisados foram purificados em 16.000 x g por 10 minutos, e 2 µg de proteína foram submetidos à análise por SDS-PAGE e seguido por immunoblotting de acordo com os protocolos padrão. Os anticorpos usados foram ERα (Cell Signaling Technologies Catálogo #8644), e Tubulin (Sigma Catálogo #T9026; St. Louis, MO). Os reagentes de detecção foram o substrato Clarity Western ECL (Bio-Rad Catalog #170-5060; Hercules, CA).

[01338] 3. Ensaio de degradação do receptor alfa de estrogênio (ERα) usando o ensaio In-Cell Western™ para a Tabela 5.

[01339] A degradação de ERα pelos compostos reivindicados foi determinada em células MCF7 usando um ensaio In-Cell Western™. Brevemente, as células MCF7 foram plaqueadas em placas de 96 poços (2000 células por poço em 100 µl de meio) e incubadas a 37°C sob uma atmosfera de 5% de CO_2 em uma incubadora umidificada durante a noite. Cem (100) µl de meio contendo o composto de teste (a 2x concentração) foram adicionados aos poços apropriados para fornece 11 concentrações decrescentes em série (concentração final superior, 1 µm, em seguida, 3 vezes menos para as próximas 10 concentrações); um controle do veículo (DMSO) também foi adicionado para cada composto. Para cada experimento, todos os compostos foram analisados em placas duplicadas. As células foram então incubadas por 3

ou 5 dias no ambiente mencionado acima. O ensaio foi encerrado por remoção de meio, uma lavagem única com PBS gelado e a adição de 50 µl de paraformaldeído (PFA: 4% em PBS). Após 15 minutos em PFA à temperatura ambiente, as células foram permeabilizadas em solução salina tamponada com Tris-fosfato com Tween (0,1%) (TBST) suplementado com Triton X-100 (0,5%) por 15 minutos. As células foram então bloqueadas em BSA (TBST com BSA, 3%) por uma hora. Anticorpos primários para a detecção de ERα (monoclonal de coelho, 1:1000, Cell Signaling Technology Catalog #8644) e tubulina (monoclonal de camundongo, 1:5000, Sigma Catalog #T6074) em TBST com BSA (3%) foram adicionados. As células foram incubadas durante a noite a 4°C. As células foram então lavadas três vezes com TBST à temperatura ambiente e, em seguida, incubadas com anticorpos secundários marcados com fluorescência anti-coelho e anti-camundongo (IRCorante)®; LI-COR; Lincoln, NE) no tampão de bloqueio LI-COR (Catálogo #927-50000) por uma hora à temperatura ambiente. Após 3 lavagens com TBST, o tampão foi removido e as placas foram lidas em um sistema de geração de imagem por infravermelho Odissey® (LI-COR)®; Lincoln, NE) a 700 nm e 800 nm. Usando um software comercial (ImagEstudio™; LI-COR, Lincoln, NE), a intensidade de coloração para ERα e tubulina em cada poço foi quantificada e exportada para análise. Para cada ponto de dados, a intensidade de ERα foi normalizada para a intensidade da tubulina e para cada composto todos os valores de intensidade normalizados foram normalizados para o controle do veículo. DC_{50} e $D_{máx}$ os valores foram determinados após um ajuste de curva IC_{50} de 4 parâmetros usando o módulo de resposta à dose ACAS (McNeil & Co Inc.).

[01340] 4. Protocolo de Western para BRD4

[01341] As células VCaP foram compradas de ATCC e cultivadas em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (ATCC), complementado com 10% FBS (ATCC) e Penicillina/Estreptomicina (Life Technologies). Os tratamentos e controle com DMSO e com o composto (0,003µM, 0,01µM, 0,03 µM e 0,1µM) foram realizados em placas de 12 poços por 16h. As células foram colhidas e lisadas em tampão RIPA (50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0,1% SDS,

0,5% desoxicolato de sódio) complementado com inibidores de protease e fosfatase. Os lisados foram clarificados em 16,000 g por 10 minutos, e a concentração de proteína foi determinada. Uma quantidade igual de proteína (20 µg) foi submetida à análise por SDS-PAGE e seguida por immunoblotting de acordo com protocolos padrão. Os anticorpos usados foram BRD4 (Cell Signaling #13440), e Actin (Sigma #5441). Os reagentes de detecção foram substrato Clarity Western ECL (Bio-rad #170-5060).

[01342] 5. Protocolo de Ensaio ELISA AR

[01343] Os compostos foram avaliados neste ensaio em células LNCaP e/ou VCaP utilizando protocolos semelhantes. Os protocolos usados com células VCap são descritos abaixo. O ensaio de ELISA para o receptor de androgênio foi realizado usando PathScan AR Sandwich ELISA (Cell Signaling Catálogo#12850) de acordo com as seguintes etapas do ensaio:

[01344] Células VCaP foram semeadas a 40.000 células/poço em um volume de 100 µL/poço em meio de ensaio VCaP [RPMI sem vermelho de fenol (Gibco Cat#11835-030); 5% FBS com carvão vegetal (tratado com dextrana) (Omega Scientific, Cat#FB-04); 1% penstrep (Life Technologies,Gibco Cat#: 10378-016)] em placas Corning 3904. As células foram incubadas por um mínimo de 3 dias. As células foram dosadas com PROTACs diluídas em DMSO a 0,01% e o tratamento com a droga foi permitido por 5 horas.

[01345] O ELISA AR (Cell Signaling) foi realizado conforme se segue. 1x tampão de lise celular Cell Signaling foi produzido (Catálogo #9803; vem com o kit). Os meios foram aspirados dos poços tratados e 100 µL 1x de tampão de lise celular/poço foram adicionados. As células foram colocadas em um agitador por 10 minutos a 4°C. Vinte microlitros do lisado foram transferidos para 100µl de diluente na placa de ELISA (0,15µg/ml – 0,075 µg/ml). A mistura de lisado-diluente foi agitada por 30 minutos a 37°C. Deixar que o anticorpo AR de camundongo, anticorpo anti-camundongo, TMB e solução de parada ("STOP") chegassem à temperatura ambiente. O tampão de ELISA 1x incluído no kit foi produzido e introduzido no reservatório. Os meios das placas foram descartados, a placa de ELISA seca em um papel-toalha e lavada 4x com 200 µl de tampão

de lavagem de ELISA usando um lavador de placas.

[01346] Cem (100) µL/poço de Ab de detecção AR de camundongo foram adicionados; as placas foram cobertas e agitadas a 37°C por 1 hora; os meios foram descartados das placas, as placas foram secas em um papel-toalha, lavadas 4x com 200 µL de tampão de lavagem de ELISA com um lavador de placa.

[01347] Cem (100) µL/poço de Ab conjugado com HRP anti-camundongo (vem com o kit) foram adicionados; as placas foram cobertas e agitadas a 37°C por 30 minutos; o reagente TMB foi deixado chegar à temperatura ambiente; os meios foram descartados da placa, as placas foram secas em papel-toalha, lavadas 4x com 200 µL de tampão de lavagem de ELISA; as placas foram secas em papel-toalha. Cem (100) µL de TMB foram adicionados e as placas agitadas por 2 minutos - enquanto observava-se o desenvolvimento de cor. Cem (100) µL de solução de parada foram adicionados quando a cor azul clara se desenvolveu. As placas foram agitadas e lidas em 450 nM.

[01348] A progressão do câncer de próstata em pacientes tratados com terapia antiandrogênica geralmente envolve um dos vários mecanismos de sinalização melhorada do Receptor de Androgênio (AR), incluindo aumento da síntese de androgênio intratumoral, aumento da expressão de AR e mutações de AR. PROTACs (Quimeras de Direcionamento de Proteólise) que usam moléculas bifuncionais que se ligam simultaneamente a um alvo de escolha e a uma ligase E3 causam a ubiquitinação através de proximidade induzida e degradação da proteína patológica alvo. Em oposição à inibição de alvo tradicional, que é um processo competitivo, a degradação é um processo progressivo. Como tal, é menos suscetível a aumentos no ligante endógeno, expressão do alvo ou mutações no alvo. Assim, essa tecnologia parece ideal para atender aos mecanismos de resistência a AR em pacientes com câncer de próstata. Os dados são analisados e representados graficamente usando o software GraphPad Prism.

[01349] 6. Protocolo de Ensaio de ELISA de c-Myc Humano de BRD4

[01350] As células 22RV-1 foram semeadas a 30.000 células/poço em um

volume de 75 µL/poço em RPMI com meios FBS a 10% em placas de 96 poços e cresceram durante a noite a 37°C. As células foram dosadas com compostos a uma concentração de 4x diluídos em DMSO a 0,4%; os compostos foram diluídos em série a 1:3 para a curva de dose de 8 pontos. Vinte e cinco (25) ul dos compostos foram adicionados às células para uma concentração final começando a 300nM-0,3nM ou 1uM- 1nM em DMSO a 0,1% e incubados por 18 horas. O meio foi aspirado, as células foram lavadas 1x com PBS e aspiradas. As células foram lisadas em 50 ul de tampão RIPA (50mM Tris pH8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0,1% SDS, 0,5% desoxicolato de sódio) complementado com inibidores de protease e de fosfatase. As placas foram incubadas em gelo por 15 minutos, em seguida centrifugadas em 4°C por 10 minutos a 4000 rpm. Cinquenta (50) ul de lisado purificado de uma placa de 96 poços foram adicionados em uma placa de ELISA de c-myc de 96 poços (Novex, Life Technologies Catálogo #KH02041). O padrão de c-myc foi reconstituído com tampão de diluente padrão; inrervalo de curva padrão de 333pg/ml-0pg/ml foi preparado, diluído em 1:2 para curva de dose de 8 pontos. O restante do ensaio foi realizado seguindo o protocolo do kit de ELISA de c-myc. Os dados são analisados e representados graficamente usando o software GraphPad Prism. Os compostos descritos na presente divulgação foram analisados e as potências de supressão estão listadas na Tabela 4.

[01351] 7. Immunoblotting de BRD4

[01352] As linhagens de células 22Rv1 e VCaP foram compradas de ATCC. Os anticorpos BRD2 (#5848), BRD4 (#13440), PARP (#9532), c-Myc (#5605) foram comprados da Cell Signaling. O anticorpo BRD3 (sc-81202) foi comprado da Santa Cruz Biotech. Os anticorpos usados para a imuno-histoquímica foram c-MYC (abcam #ab32072) e BRD4 (Bethyl Laboratories #a301- 985a50). Os anticorpos Actin e Tubulin foram comprados da Sigma.

[01353] As células foram lisadas em tampão RIPA (Thermo Fisher Cat#89900) complementado com inibidores de protease (Pierce™ Protease Inhibitor Tablets, EDTA-free Cat#88266). Os lisados foram centrifugados a 16.000 x g e os sobrenadantes foram usados para SDS-PAGE. Western blot foi

realizados seguindo os protocolos padrão.

[01354] 8. Ensaio de Proliferação de Células com BRD4

[01355] As células 22RV-1 foram semeadas em 5.000 células/poço em um volume de 75 µL/poço em meios RPMI + 10% FBS em placas de 96 poços e cresceram durante a noite a 37°C. As células foram dosadas com os compostos em quatro concentrações diluídas em DMSO a 0,4%; os compostos foram diluídos em série em 1:3 para uma curva de dose de 10 pontos. Vinte-vinte (25) ul dos compostos foram adicionados às células para uma concentração final, iniciando em 300nM-0,3nM em DMSO a 0,1% e incubadas por 72 horas. Em uma placa separada, 100 ul de 5.000 células/poço foram plaqueadas em 8 poços, 100 ul de CellTiter-Glo (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega # G7573) foram adicionados e incubados por 30 minutos, em seguida, lidos em um luminômetro para avaliar o sinal inicial para o crescimento celular. Após 72 horas, 100 ul de CellTiter-Glo® foram adicionados e incubados por 30 minutos, em seguida lidos em um luminômetro. Os dados são analisados e representados graficamente usando o software GraphPad Prism.

[01356] 9. Ensaio de Apoptose com BRD4

[01357] As células 22RV-1 foram semeadas em 5.000 células/poço em um volume de 75 µL/poço em meios RPMI + 10% FBS em placas de 96 poços e cresceram durante a noite a 37°C. As células foram dosadas com compostos em concentrações de 4x diluídas em DMSO a 0,4%; os compostos foram diluídos em série em 1:3 para a curva de dose de 8 pontos. Vinte e cinco (25) ul de compostos foram adicionados às células para uma concentração final, iniciando a 300nM-0,3nM em DMSO a 0,1% e incubados por 48 horas. Após 48 horas, 100 ul de Caspase-Glo® 3/7 (Promega Caspase- Glo® 3/7 Assay #G8093 foram adicionados e incubados por 30 minutos, em seguida lidos em um luminômetro. Os dados são analisados e representados graficamente usando o software GraphPad Prism.

[01358] 10. Ensaio de Degradação In Vitro da Proteína Tau

[01359] Para determinar o efeito de PROTACs na degradação de proteína tau, as células SK-N-SH foram semeadas em uma placa tratada com cultura de

tecido de 24 poços por pelo menos 18 horas antes da adição do composto. PROTACs de Tau foram avaliados quanto à degradação de tau pela lise das células no tampão RIPA com inibidores de protease seguindo uma incubação de 72 horas com PROTACs de tau. Lisados celulares foram executados em géis SDS-PAGE padrão e os níveis de tau foram detectados por Western blot usando anticorpo Tau-13 de Abcam (Cambridge, Reino Unido) que se liga a todas as formas de tau humano. Os dados estão mostrados nas Tabelas 6.

[01360] Os inibidores de pequenas moléculas pequenas têm sido a base do desenvolvimento de drogas de oncologia e geralmente funcionam inibindo a atividade enzimática (tais como inibidores de quinase) ou interferindo nas interações proteína-proteína (tais como inibidores de BRD4). Dada a ligação reversível da maioria dos inibidores de pequenas moléculas, grandes concentrações de droga sistêmicas são frequentemente necessárias para garantir a inibição funcional suficiente. Além disso, atingir e manter um alto nível de droga sistêmico que seja necessário para eficácia *in vivo* tem sido um desafio comprovado para muitos alvos.

[01361] BRD4, um membro da família do bromodomínio e domínio extraterminal (BET), é uma proteína caracterizada por dois bromodomínios (domínio BD) no terminal N e um domínio extraterminal (domínio ET) no terminal C. Os dois domínios BD reconhecem e interagem com resíduos de lisina acetilada na cauda N-terminal da proteína histona. O domínio ET é considerado por servir uma função estrutural no recrutamento de diversos reguladores transcricionais, mas ainda não foi totalmente caracterizado. A BRD4 mostrou estar localizada em regiões superpotenciadoras, que muitas vezes residem a montante de importantes oncogenes, tais como c-MYC, Bcl-xL e BCL-6, e desempenham um papel fundamental na regulação de suas expressões. Com base na sua função na regulação da expressão gênica ao recrutar moduladores de transcrição relevantes para loci genômicos específicos, a BRD4 é um alvo de droga candidato para tratar e/ou prevenir inúmeros cânceres humanos, tais como carcinoma de linha média, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiplo (MM), linfoma de Burkitt (BL) e câncer de próstata.

[01362] Foram desenvolvidos vários inibidores de bromodomínio BET de pequena molécula, tais como JQ1, iBET e OTX15, que demonstraram potencial terapêutico em certos modelos pré-clínicos de vários tipos de câncer, incluindo BL. Quase todos os casos de BL contêm translocação do gene c-myc que o coloca sob controle de um superpotenciador localizado a montante de IgH, levando, assim, a um nível anormalmente elevado de expressão de c-MYC, ao desenvolvimento e manutenção do tumor. Estudos pré-clínicos com inibidores de BRD4 demonstram sua capacidade de suprimir c-MYC e proliferação em linhagens celulares de BL; no entanto, os valores de IC_{50} desses inibidores estão frequentemente na faixa de 100nM a 1μM.

[01363] **Materiais e Métodos**

[01364] Os detalhes do desenho e dos procedimentos experimentais são fornecidos abaixo:

[01365] Os inibidores JQ1, OTX-15 e pomalidomida foram sintetizados de acordo com os métodos publicados.

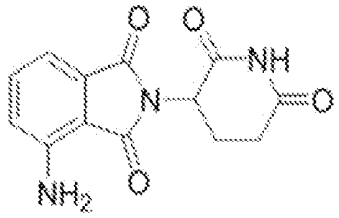
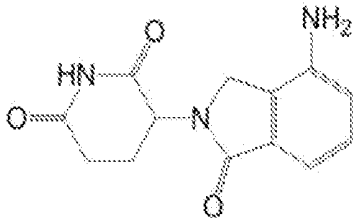
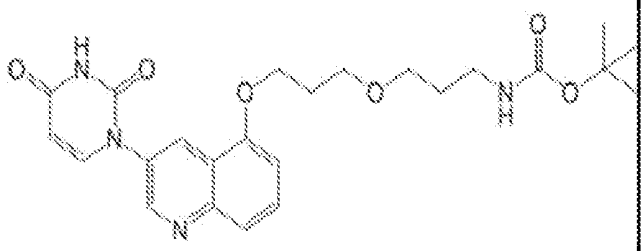
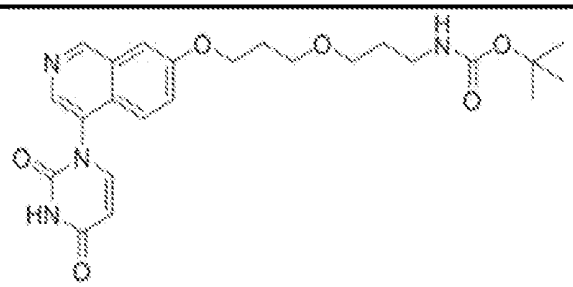
[01366] 1. Determinação de K_D

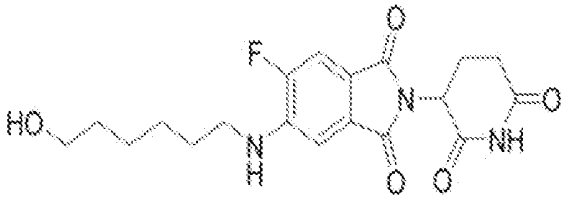
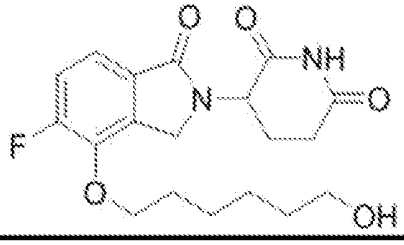
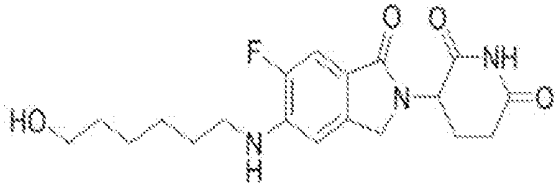
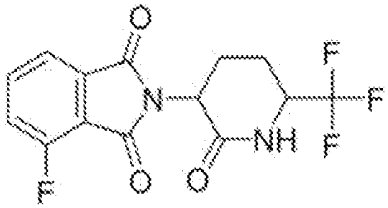
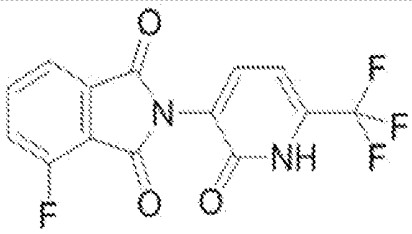
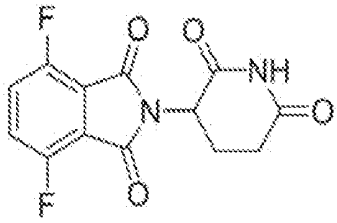
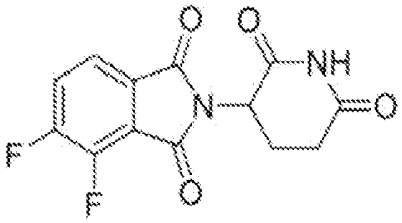
[01367] Os experimentos de ressonância plasmônica de superfície (SPR) foram realizados em um Biacore3000 (GE Healthcare). Cereblon marcado com Myc foi imobilizado em uma amina com superfície de dextrana carboximetilada (CM5) acoplada ao anticorpo anti-Myc para reconhecer o marcador de Myc. A proteína cereblon marcada com His foi imobilizada em uma superfície de dextrana carboximetilada com ácido nitriloacético (NTA), tirando vantagem da quelação com NTA/Ni^{2+}. A superfície preparada foi deixada equilibrar durante três horas em tampão de corrida (10mM tampão HEPES em pH 7,4, 150mM NaCl, 0,005% P20, 2% DMSO).

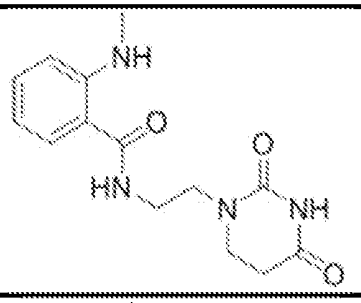
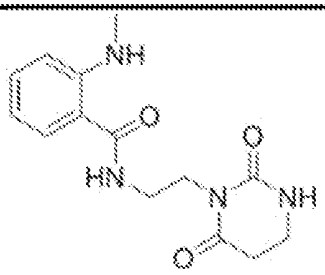
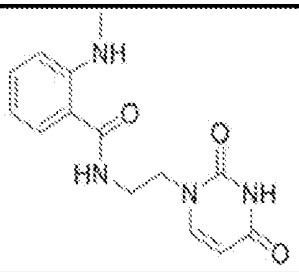
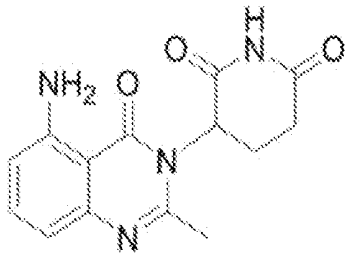
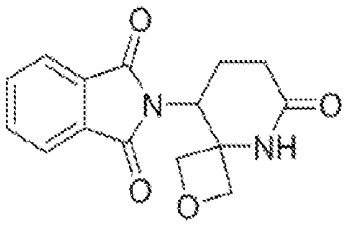
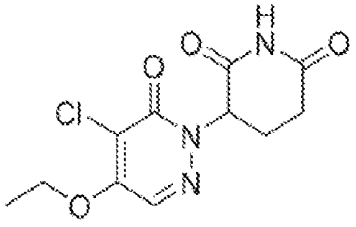
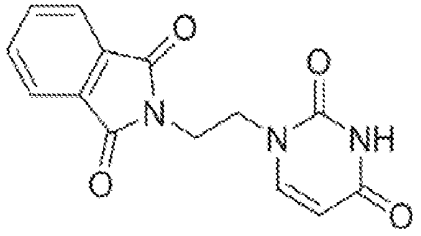
[01368] Todos os compostos foram preparados em placas de estoque de DMSO a 100% com uma concentração máxima de 5 mM em uma diluição em série de 3x. Os compostos foram transferidos da placa de estoque para a placa de ensaio e diluídos em tampão de corrida não contendo DMSO. Todos os compostos foram corridos como uma série de seis concentrações com uma concentração máxima de ensaio final de 100 μM.

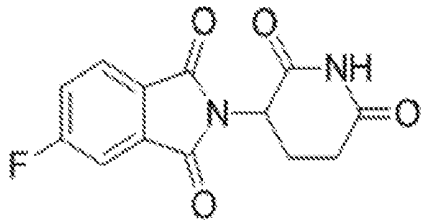
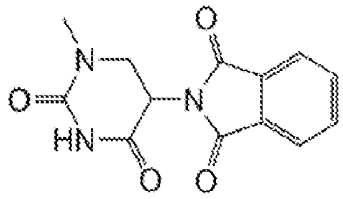
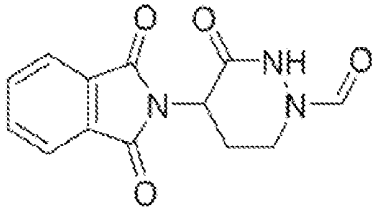
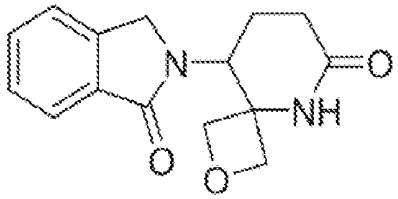
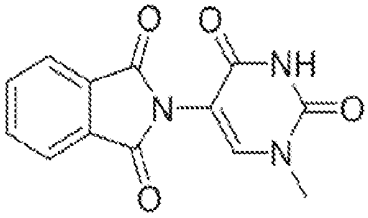
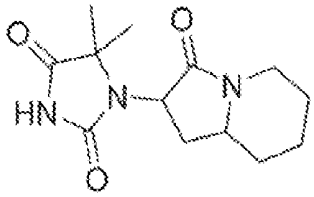
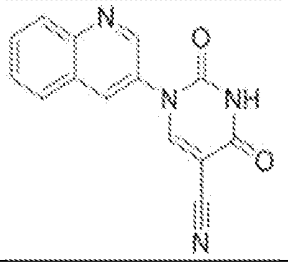
[01369] Análise de dados foi realizada em Scrubber 2 (software BioLogic, Campbell, Austrália). Os brancos foram subtraídos e os dados foram corrigidos para DMSO contra uma curva padrão de DMSO. Todos os valores de KD relatados representam uma média de pelo menos N=2 e foram obtidos pelo ajuste para um mínimo de cinco concentrações usando um algoritmo de ajuste de 1:1. Os dados são mostrados na Tabela 1 abaixo, em que "a" é um K_D de <1 μM, "b" representa um K_D de 1 μM a 10 μM, "c" representa um K_D de >10 μM a 100 μM e "d" representa um K_D de > 100 μM ou nenhuma resposta.

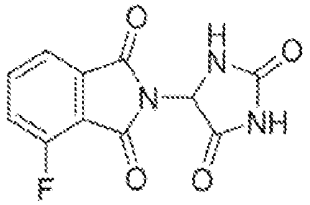
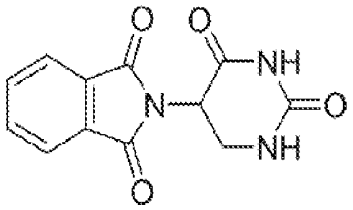
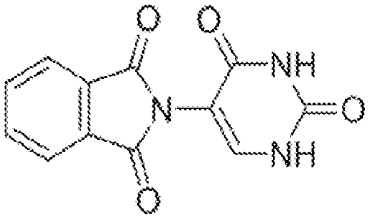
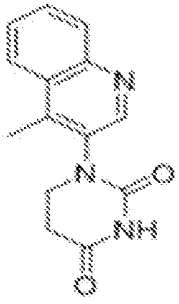
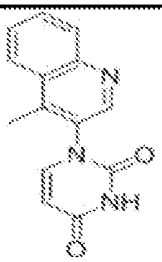
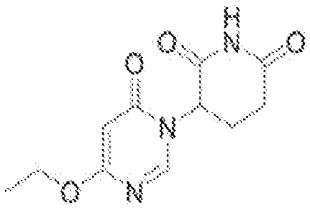
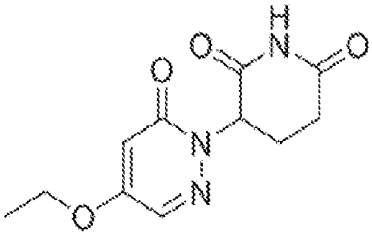
Tabela 1. Dados da Ressonância Plasmônica de Superfície para CLMs Exemplificativas

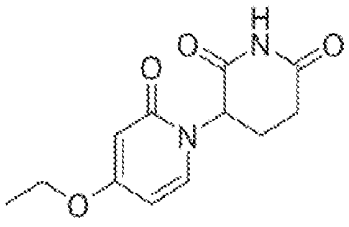
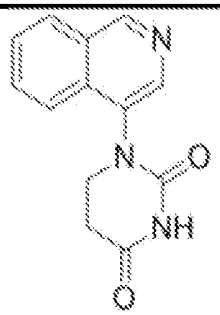
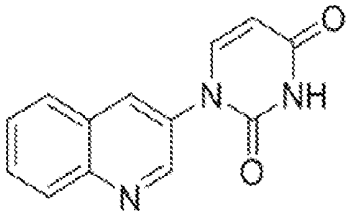
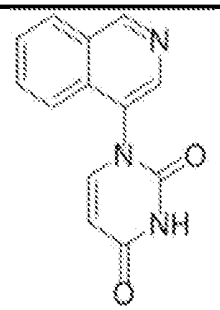
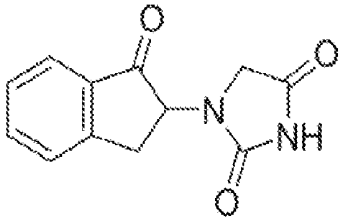
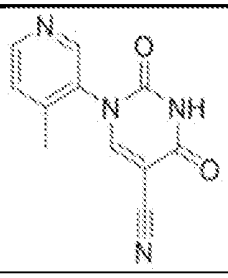
Número do exemplo	**Estrutura química**	**K_D Ligação à proteína CRBN imobilizada no ensaio de SPR**
Controle-1 (Pomalidomida)		a
Controle-2 (Lenalidomida)		a
1		b
2		b

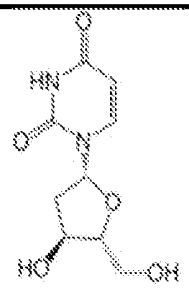
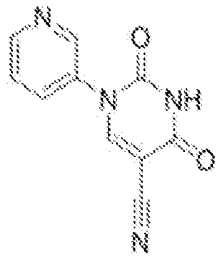
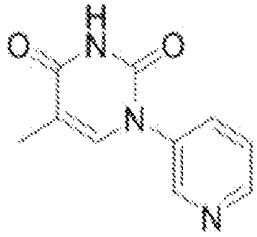
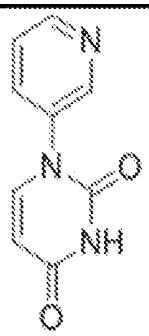
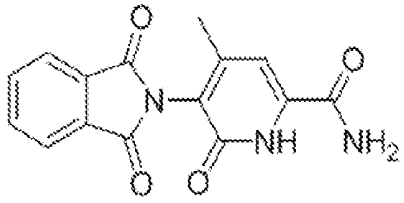
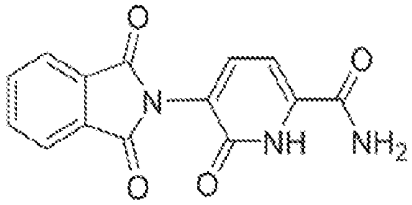
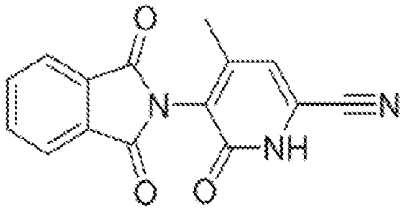
3		c
4		c
5		c
6		d
7		d
8		d
9		b

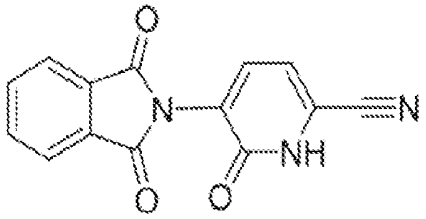
10		d
11		d
12		d
13		d
14		d
15		d
16		d

17		d
18		d
19		d
20		d
21		d
22		d
23		c

24		d
25		d
26		d
27		d
28		c
29		c
30		b

31		d
32		b
33		d
34		c
35		d
36		d

37		d
38		d
39		d
40		c
41		d
42		d
43		c

44		c

[01370] 2. Células e Reagentes

[01371] As células NAMALWA, Ramos, CA-46 e DAUDI foram compradas de ATCC e mantidas conforme as instruções. Os anticorpos contra BRD4 (#E2A7X), c-MYC (#D84C12), PARP (#46D11) foram comprados da Cell Signaling Technology. O anticorpo Actin (#A5441) foi comprado da SigmaAldrich. Os anticorpos secundários (#7074, #7076) foram comprados da Cell Signaling Technology. MG132 (#M7449) foi comprado da SigmaAldrich. Carfizomib (#S2853) foi comprado da Selleck.

[01372] 2. Análise por Western Blot

[01373] As células cultivadas foram coletadas em tampão de lise contendo 40 mM HEPES (pH 7,4), 140 mM NaCl, 2,5 mM EDTA, 1% NP-40, 0,1% SDS e coquetel de inibidor de protease. Após 10 minutos de centrifugação (14000 rpm), o sobrenadante foi coletado para a determinação da concentração de proteína pelo método BCA e submetido a immunoblotting pelo protocolo padrão. Os resultados do Western blot foram visualizados usando o substrato Bio-Rad Clarity ECL Western Blotting no sistema de geração de imagens Bio-Rad ChemiDocTM MP.

[01374] 3. RT-PCR

[01375] A extração de RNA foi realizada com o Total RNA Mini Kit Aurum™ (#732-6820) da Bio-Rad. O cDNA de primeira fita do RNA total foi sintetizado com o High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (#4368813) da Life Technologies de acordo com as instruções do fabricante. A PCR quantitativa foi realizada usando Bio-rad SsoAdvanced™ Universal SYBR® Green Supermix (#172-5271). Os seguintes primers foram usados:

[01376] 4. Ensaio de proliferação

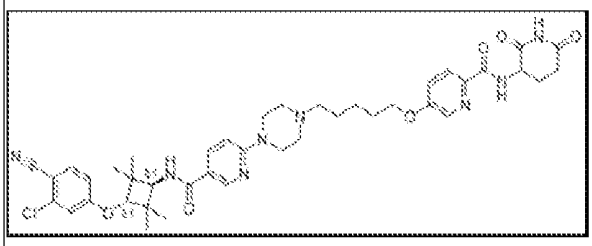
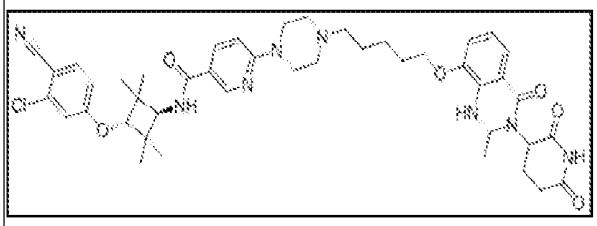
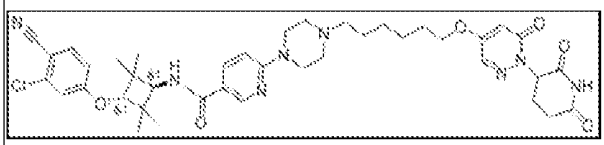
Primer	Sequência

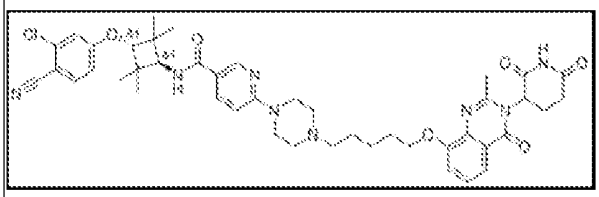
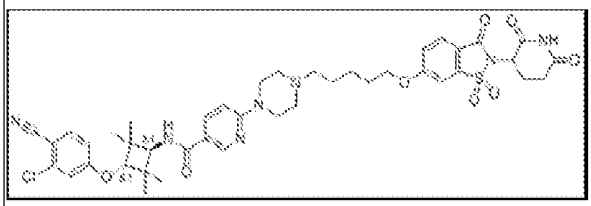
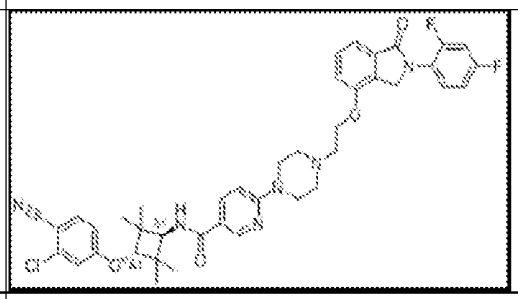
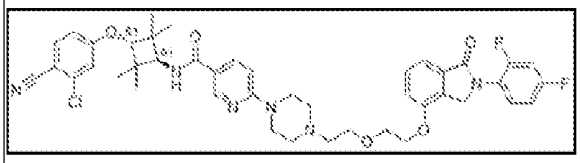
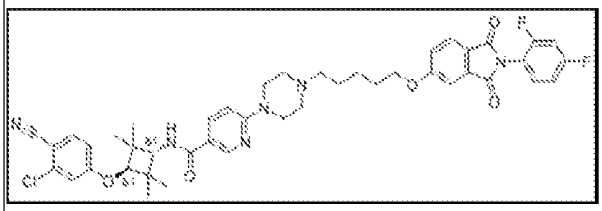
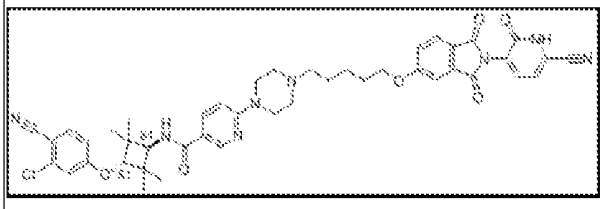
GAPDH-Forward	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC (SEQ ID NO: 6)
GAPDH-Reverse	GAAGATGGTGATGGGATTTC (SEQ ID NO: 7)
SLC19A1-Forward	ATGGCCCCCAAGAAGTAGAT (SEQ ID NO: 8)
SLC19A1-Reverse	GTCAACACGTTCTTTGCCAC (SEQ ID NO: 9)

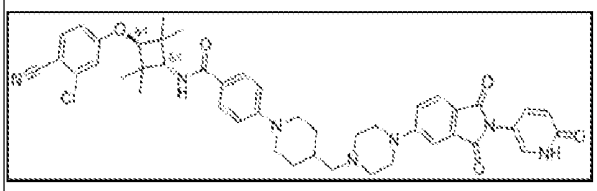
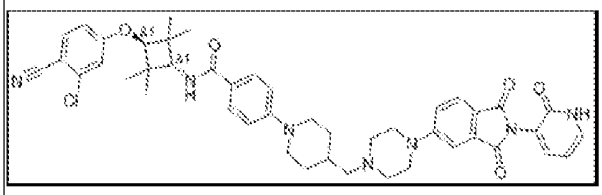
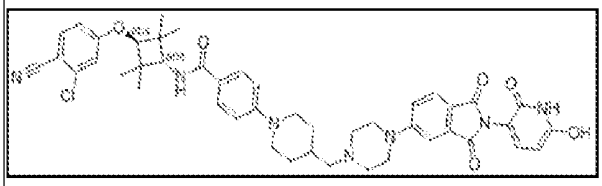
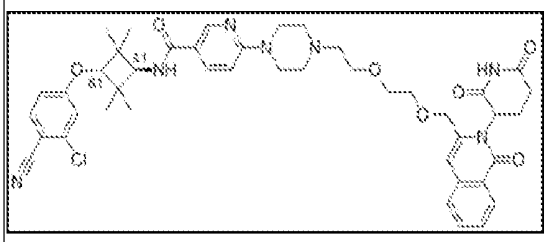
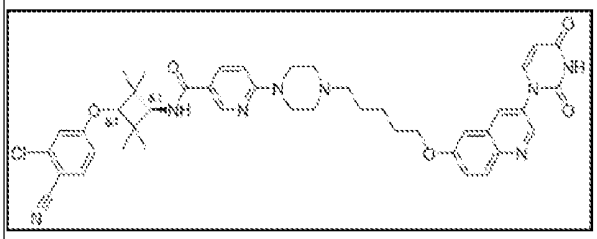
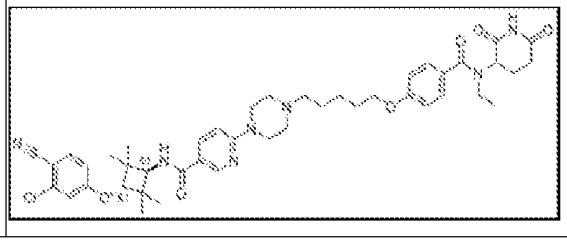
[01377] Para avaliar o efeito dos inibidores sobre a proliferação, as células (50.000/100 µl) foram semeadas em placas de cultura de tecido de 96 poços seguida pela adição do composto na concentração indicada. Após 72 horas, 100 µL por poço de reagente CellTiter-Glo (CTG) reconstituído (#G7572 da Promega) foram adicionados e lidos no leitor de imagens Cytation 3 da BioTek. O crescimento de células relativo foi determinado comparando-se as leituras do ensaio de células tratadas com as células tratadas com DMSO de controle.

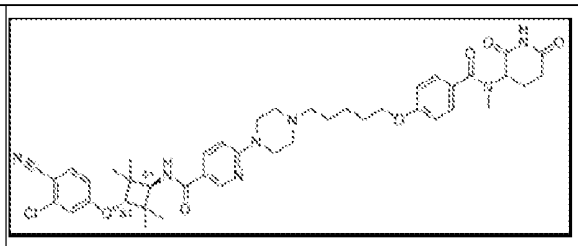
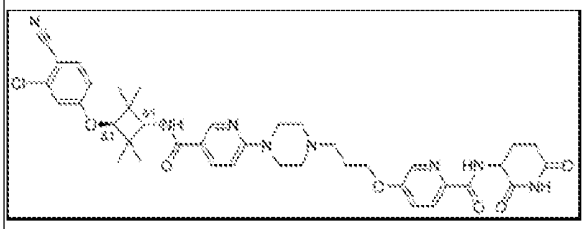
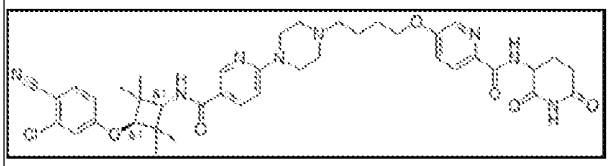
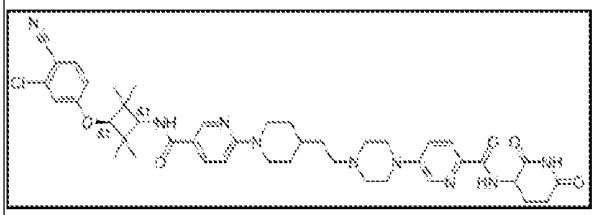
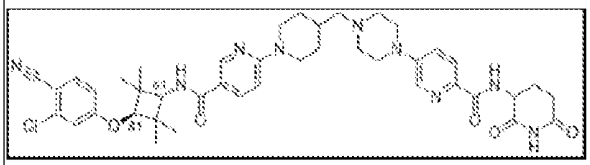
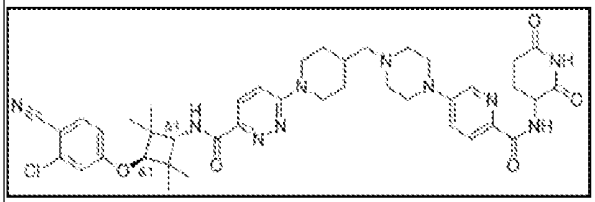
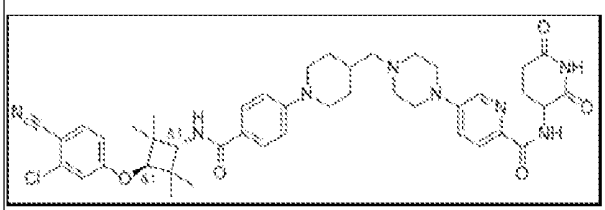
[01378]

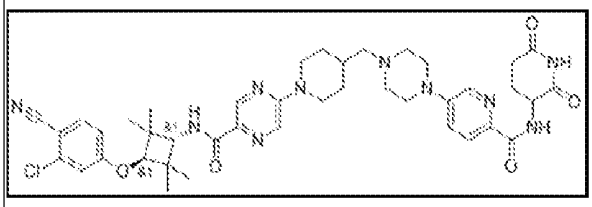
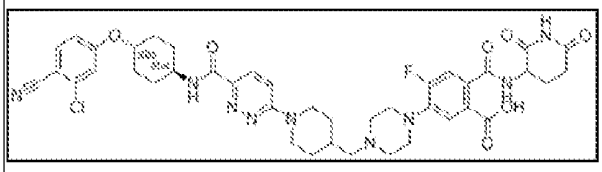
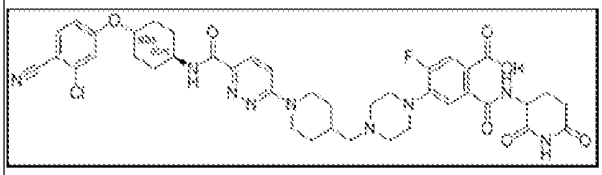
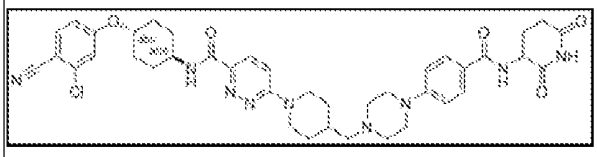
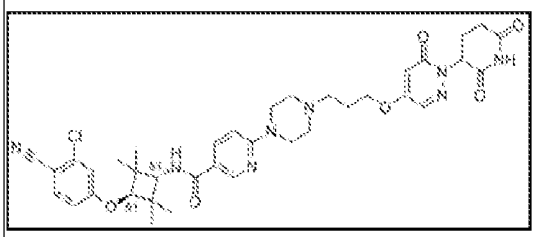
Tabela 2. PROTACs exemplificativos da presente divulgação

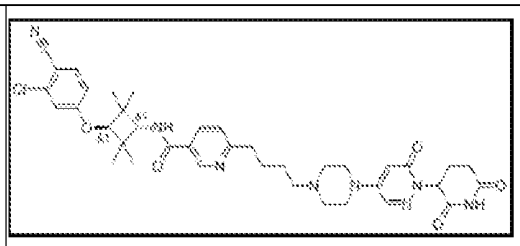
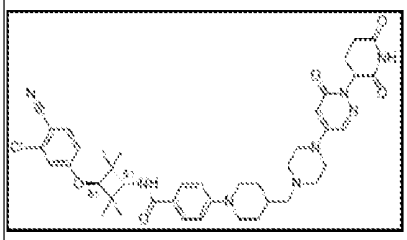
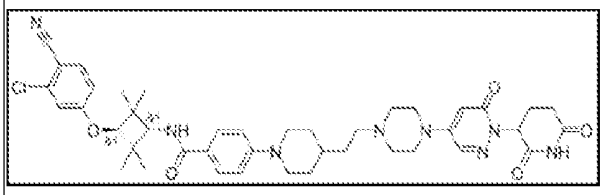
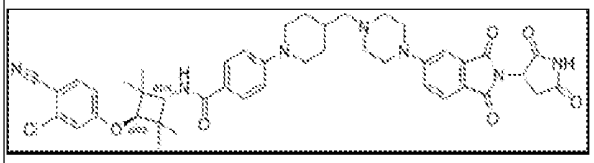
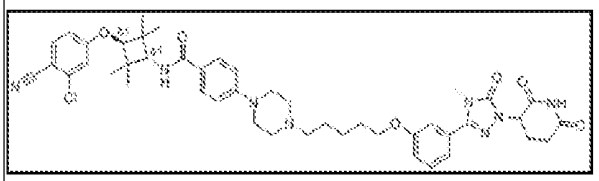
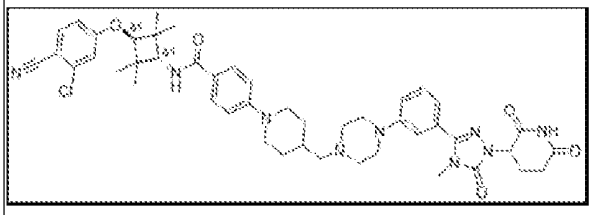
PROTAC-#	**Estrutura química**	**Nome**	**Síntese**
PROTAC-27		rac-5-((5-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 50
PROTAC-28		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Subproduto da síntese de PROTAC-30
PROTAC-29		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes

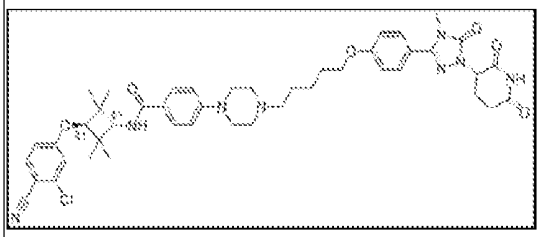
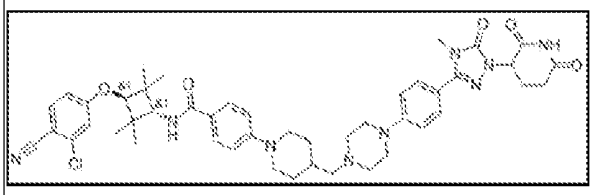
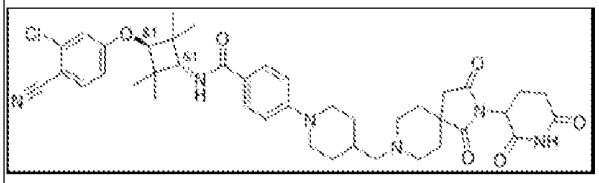
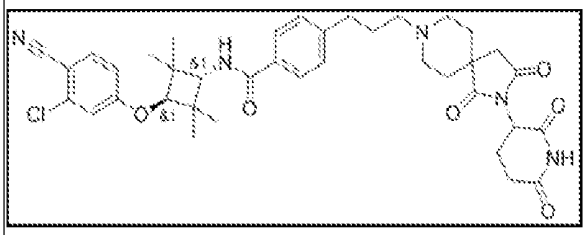
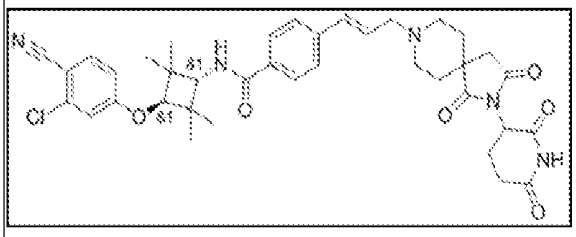
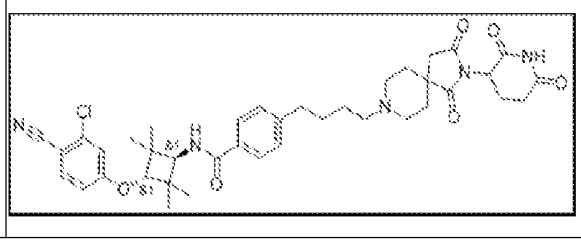
PROTAC-30		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-33		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-39		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-40		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-((2-(2,4-difluorofenil)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 40
PROTAC-41		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,4-difluorofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-42		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(6-ciano-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes

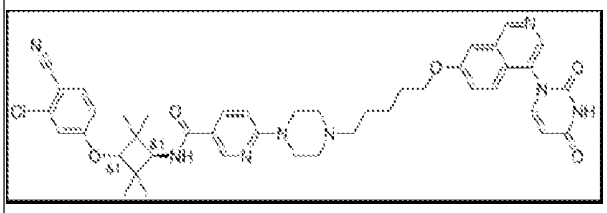
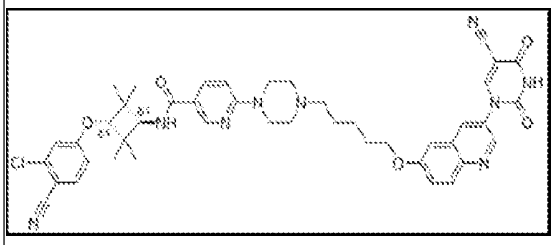
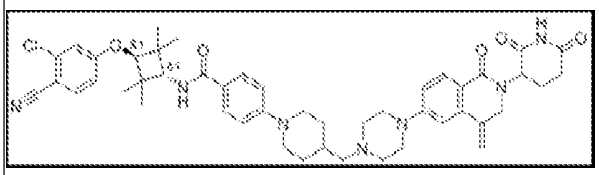
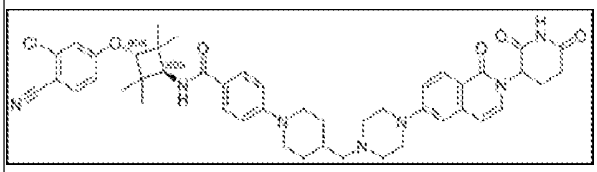
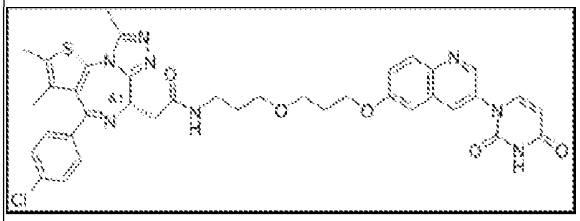
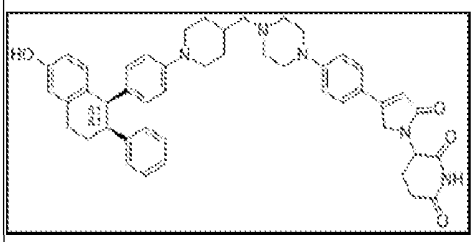
PROTAC-43		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito em detalhes
PROTAC-44		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1,3-dioxo-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)isoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 43
PROTAC-45		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(6-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 43 (usando HBr/HOAc para a etapa de desmetilação)
PROTAC-46		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-il)metoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-47		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-48		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes

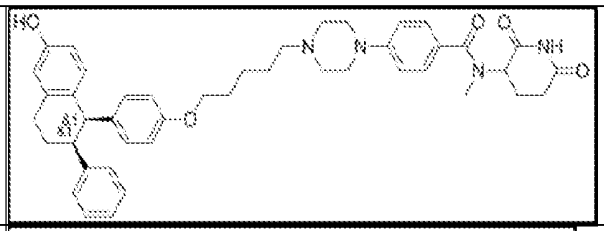
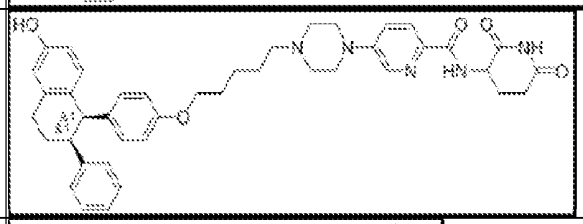
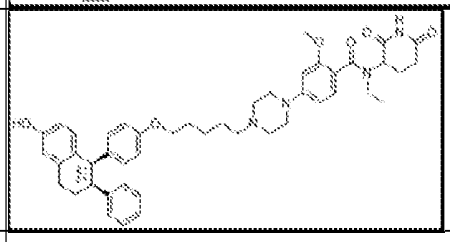
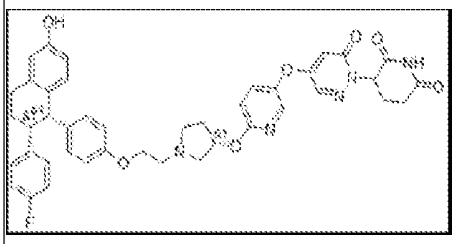
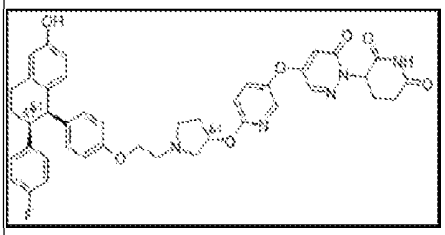
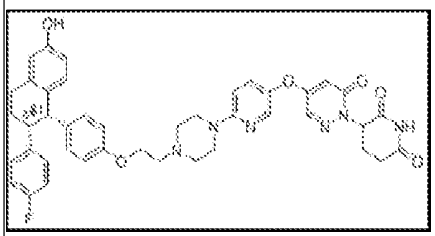
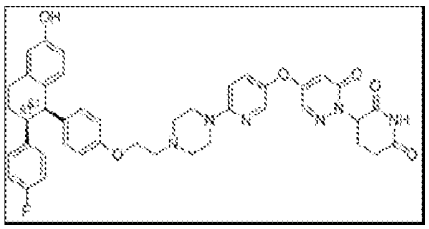
PROTAC-49		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(metil)carbamoil)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 48
PROTAC-50		rac-5-(3-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)propoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-51		rac-5-(4-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)butoxi)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 50
PROTAC-52		rac-5-(4-(2-(1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-53		rac-5-(4-((1-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-54		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-55		rac-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-	Seguindo a via descrita para PROTAC 53

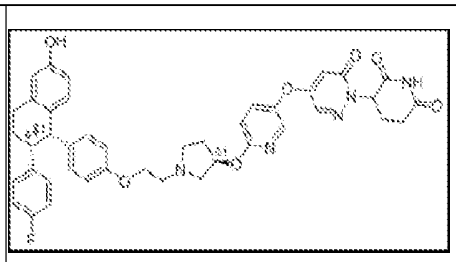
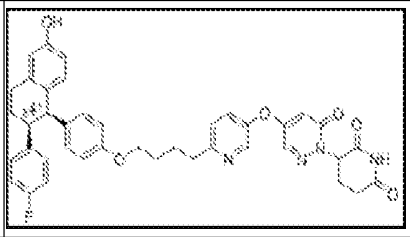
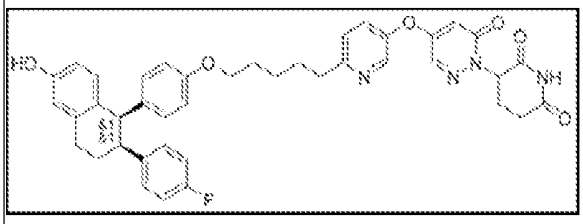
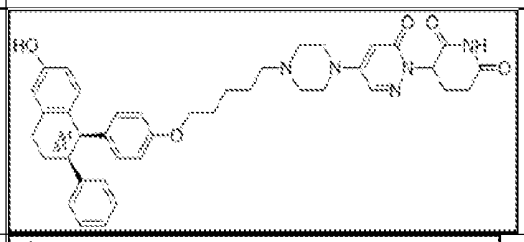
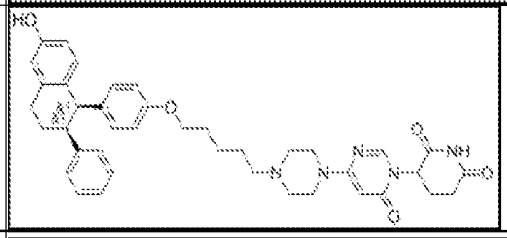
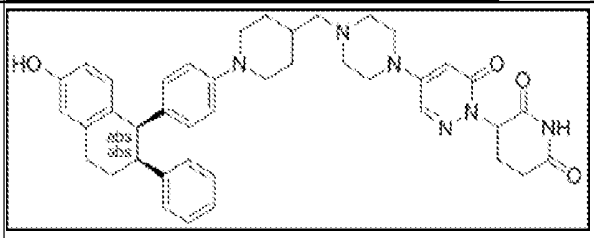
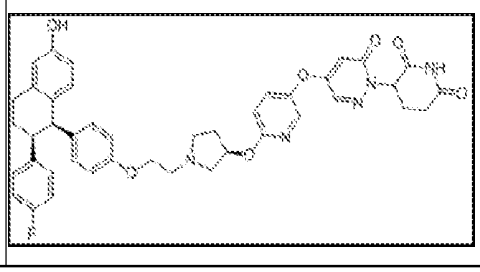
		il)picolinamida	
PROTAC-56		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-57		Ácido 5-(4-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)carbamoil)piridazin-3-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-4-fluorobenzoico	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-58		Ácido 4-(4-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)carbamoil)piridazin-3-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-5-fluorobenzoico	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-59		N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 53
PROTAC-60		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 29

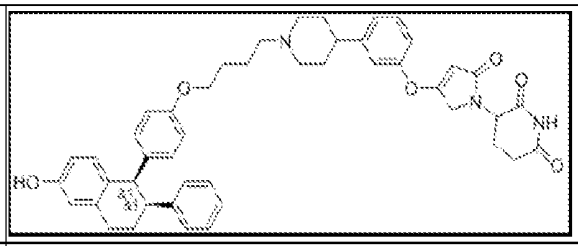
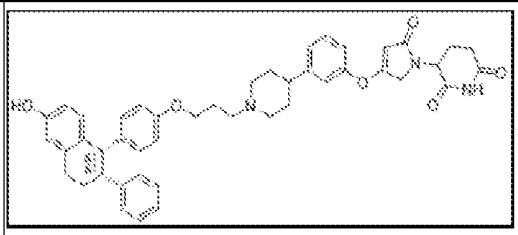
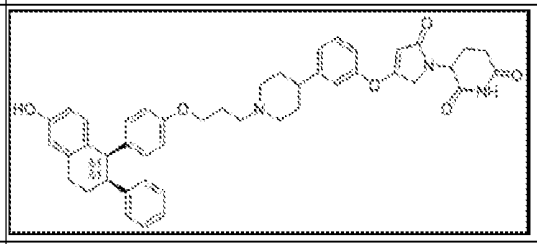
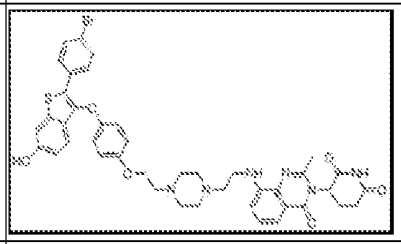
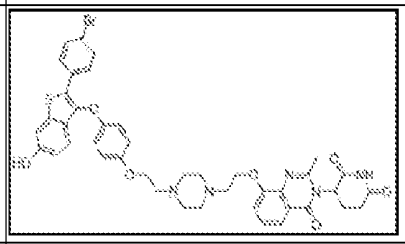
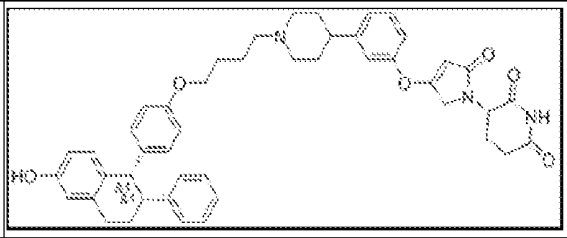
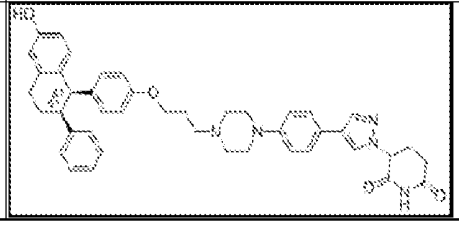
PROTAC-61		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-62		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 61
PROTAC-63		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 61
PROTAC-66		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 43, usando 3-aminopirrolidina-2,5-diona como matéria-prima
PROTAC-67		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 70
PROTAC-68		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-	Seguindo a via descrita para PROTAC 70

		il)metil)piperidin-1-il)benzamida	
PROTAC-69		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 70
PROTAC-70		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito em detalhes
PROTAC-75		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 53 e 112
PROTAC-76		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propil)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 61 e 112
PROTAC-77		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((E)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)prop-1-en-1-il)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 61 e 112
PROTAC-78		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)butil)benzamida	Seguindo a via descrita para PROTAC 61 e 112

PROTAC-79		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)isoquinolin-7-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-80		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((3-(5-ciano-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida	Descrito em detalhes
PROTAC-81		rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito em detalhes
PROTAC-82		N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	Descrito em detalhes
PROTAC-1		rac-(R)-2-(4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)-N-(3-(3-((3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)quinolin-6-il)oxi)propoxi)propil)acetamida	Descrito em detalhes
PROTAC-89		rac-3-(4-(4-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)fenil)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Descrito em detalhes; ver também Esquema 2-30, 3-58

PROTAC-90		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-N-metilbenzamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-91		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-92		rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-etil-4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-2-metoxibenzamida	Esquema 2-45, 3-10
PROTAC-93		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-94		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-95		rac-3-(4-((6-(4-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-41, 3-10
PROTAC-96		rac-3-(4-((6-(4-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-41, 3-10

PROTAC-97		rac-3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10
PROTAC-98		rac-3-(4-((6-(4-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-56
PROTAC-99		rac-3-(4-((6-(5-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-56
PROTAC-100		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-31, 3-10
PROTAC-101		rac-3-(4-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-46, 3-10
PROTAC-102		3-(4-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito em detalhes; ver também Esquema 2-31, 3-58
PROTAC-103		3-(4-((6-(((R)-1-(2-(4-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)etil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)oxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 2-40, 3-10

PROTAC-104		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Seguindo a via descrita para PROTAC 106
PROTAC-105		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Seguindo a via descrita para PROTAC 106
PROTAC-106		rac-3-(4-(3-(1-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Descrito em detalhes
PROTAC-107		3-(8-((2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etil)amino)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito em detalhes
PROTAC-108		3-(8-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona	Descrito em detalhes
PROTAC-109		rac-3-(4-(3-(1-(4-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)butil)piperidin-4-il)fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)piperidina-2,6-diona	Seguindo a via descrita para PROTAC 106
PROTAC-110		rac-3-(4-(4-(4-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-72

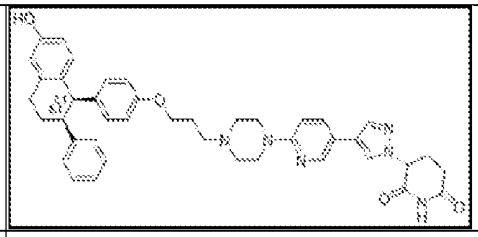
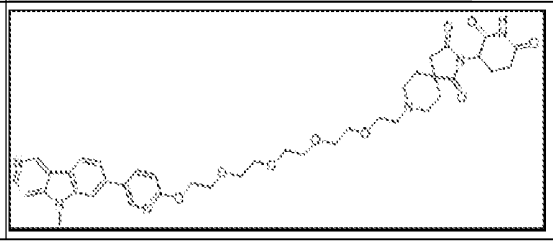
PROTAC-111		rac-3-(4-(6-(4-(3-(4-((1R,2S)-6-hidroxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-2,6-diona	Esquema 3-72
PROTAC-112		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-(14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil-2,8-diazaspiro[4.5]decano-1,3-diona	Síntese descrita em detalhes

Tabela 3. Características de PROTACs do receptor de androgênio exemplificativos

PROTAC-#	**AR DC50 (nM)***	**AR Dmáx %****	Sinal de MS 1 m/e+ $[M+H]^+$	**NMR**
PROTAC-27	B	B	785.06	^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 1,11 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,46-1,54 (4H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,33 (2H, t, *J* = 6,8),2,44 (5H, s), 2,75-2,83 (1H, m), 3,59 (1H, s), 4,03 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 4,15 (2H, t, *J* = 6,8), 4,30 (1H, s), 4,73-4,80 (1H, m), 6,86 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* = 2,8, 5,6 Hz,), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 2,4, 6,8 Hz,), 8,01 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,33(1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,62(1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,89(1H, d, *J* = 6,8 Hz), 10,87(1H, brs),
PROTAC-28	D	C	825.36	
PROTAC-29	A	B	773.33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,39-1,44 (2H, m), 1,49-1,62 (4H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,24-2,28 (1H, m), 2,36-2,43 (2H, m), 2,56 (4H, s), 2,70-2,81 (2H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,66-3,69 (4H, m), 4,00-4,04 (3H, m), 4,14 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,74 (1H, dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz), 6,07 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,40 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 6,66 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,71 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,16 (1H, brs), 8,58 (1H, d, *J* = 2,4 Hz),

PROTAC-30	D	C	823.34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,59-1,62 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,14-2,17 (1H, m), 2,70-2,79 (5H, m), 2,86-2,96 (6H, m), 3,15 (1H, dd, *J* = 14,8, 7,2 Hz), 3,88 (4H, s), 4,05 (1H, s), 4,13-4,20 (3H, m), 4,82 (1H, dd, *J* = 11,2, 5,6 Hz), 6,14 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,68 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,80 (1 H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,38 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,74 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,30 (1H, brs), 8,57 (1H, d, *J* = 2,0 Hz),
PROTAC-33	B	B	846.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,46-1,55 (4H, m), 1,79-1,80 (2H, m), 2,34-2,40 (3H, m), 2,45 (4H, s), 2,54-2,92 (3H, m), 3,59 (4H, s), 4,06 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,20-4,25 (2H, m), 4,30 (1H, s), 5,23-5,28 (0,5H, m), 5,98 (0,5H, t, *J* = 9,2 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,35-7,50 (1H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,81-7,83 (1H, m), 7,90-8,02 (3H, m), 8,62 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 11,19 (1H, t, *J* = 9,6 Hz),
PROTAC-39	D	0C	755.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,23 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 2,67-2,82 (m, 4H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,72 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 4,29-4,39 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 4H), 7,47-7,75 (m, 4H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,61 (s, 1H),
PROTAC-40	D	C	799.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,21 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 2,68-2,73 (m, 6H), 3,61 (br, 4H), 3,75-3,76 (m, 2H), 3,87-,89 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,33-4,34 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51-7,75 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H),
PROTAC-41	D	C	811.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,12 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,48-1,61 (m, 4H), 1,80-1,83 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 6H), 3,59 (br, 4H), 4,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,64 (br, 1H),
PROTAC-42	0C	C	817.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,42-1,60 (4H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,30-3,35 (4H, m), 3,58-3,66 (4H, m), 4,06(1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,21 (1H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,30 (1H, s), 6,88 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,38-7,41 (1H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,89-7,98 (4H, m), 8,63 (1H, d, *J* = 2,0 Hz),

PROTAC-43	D	C	802.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,91 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,41 Hz, 3H), 7,56 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,38 (d, *J* =1,96 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 2,05, 8,71 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,35, 8,80 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 6,41 (d, *J* =9,78 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 12,52 Hz, 2H), 3,45 (br, s,, 4H), 2,79 (t, *J* = 11,74 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 6,46 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 11,15 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)
PROTAC-44	D	C	802.57	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,76 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,96, 6,65 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 2,05, 8,71 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 2,45, 8,71 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 6,85 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 11,44 Hz, 2H), 2,55 - 2,66 (m, 4H), 2,30 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,91 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
PROTAC-45	D	C	818.56	
PROTAC-46	D	C	823.96	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,81 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,11-6,09 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 10H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 7H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,21 (s, 6H);
PROTAC-47	B	C	791.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,58-1,66 (4H, m), 1,90-1,94 (2H, m), 2,43-2,47 (2H, m), 2,56-2,58 (4H, m), 3,67-3,70 (4H, m), 4,04 (1H, s), 4,09-4,15 (3H, m), 5,93 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,07 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz), 8,05-8,07 (2H, m), 8,58 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 2,4 Hz),
PROTAC-48	D	C	812.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,10-1,13 (9H, m), 1,21 (6H, s), 1,44-1,53 (4H, m), 1,74-1,77 (2H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,31-2,34 (3H, m), 2,42-2,45 (5H, m), 2,67-2,68 (1H, m), 3,29-3,34 (3H, m), 3,58-3,59 (4H, m), 4,00-4,07 (3H, m), 4,30 (1H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,98-7,02 (3H, m), 7,22 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,31 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,62 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,78 (1H, s),

PROTAC-49	D	C	798.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,21-1,26 (8H, m), 1,45-1,53 (4H, m), 1,74-1,76 (2H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,33-2,44 (7H, m), 2,78-2,87 (4H, m), 3,58-3,59 (4H, m), 4,01-4,07 (3H, m), 4,30 (1H, s), 6,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,98-7,02 (3H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,41 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 8,62 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,89 (1H, s),
PROTAC-50	A	B	757.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,94-2,01 (3H, m), 2,18-2,22 (1H, m), 2,49-2,50 (6H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,99 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 3,61 (4H, s), 4,06 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,19-4,23 (2H, m), 4,31 (1H, s), 4,74-4,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,58 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 10,87 (1H, s),
PROTAC-51	A	C	771.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,62-1,66 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,18-2,22 (1H, m), 2,37-2,41 (2H, m), 2,46-2,50 (5H, m), 2,77-2,80 (1H, m), 3,60 (4H, s), 4,05 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,18 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,30 (1H, s), 4,74-4,79 (1H, m), 6,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,62 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 10,88 (1H, s),
PROTAC-52	A	B	810.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,42-1,43 (2H, m), 1,61-1,63 (1H, m), 1,75-1,78 (2H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,33-2,40 (3H, m), 2,45-2,49 (5H, m), 2,51-2,55 (5H, m), 2,85-2,91 (3H, m), 4,05 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 4,30 (1H, s), 4,41 (2H, d, *J* = 13,2 Hz), 4,72-4,76 (1H, m), 6,85 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,85-7,94 (3 H, m), 8,32 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,74 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 10,86 (1H, s),
PROTAC-53	A	A	796.59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 0,76-0,81 (1H, m), 1,15-1,21 (16H, m), 1,80-2,23 (5H, m), 2,53-2,59 (4H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,29 (3H, brs), 3,97 (1H, s), 4,07 (1H, d, *J* = 8 Hz), 4,38 (2H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,69-4,75 (1H, m), 5,98 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,60 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,14-7,17 (1H, m), 7,50 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,15 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 2,4 Hz),

PROTAC-54	B	B	797.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,23 (14H, m), 1,84-2,03 (4H, m), 2,16-2,23 (3H, m), 2,51-2,60 (5H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 3,02-3,08 (2H, m), 3,36 (4H, s), 4,01 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,46-4,52 (3H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 7,03 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,81-7,92 (3H, m), 8,24 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 10,85 (1H, s),
PROTAC-55	A	B	795.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (6H, s), 1,15-1,22 (8H, m), 1,80-1,83 (3H, m), 1,99-2,03 (1H, m), 2,16-2,23 (3H, m), 2,50-2,51 (5H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 3,36 (4H, s), 3,86 (2H, d, *J* = 12,4 Hz), 4,05 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,32 (1H, s), 4,71-4,78 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m), 7,21(1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,86-7,92 (2H, m), 8,32 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 10,85 (1H, s),
PROTAC-56	B	B	797.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (6H, s), 1,19 (6H, s), 1,83-1,86 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 2,16-2,23 (3H, m), 2,48-2,51 (6H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 2,99-3,05 (3H, m), 3,35 (4H, s), 3,96 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,43 (1H, s), 4,47-4,50 (2H, m), 4,71-4,78 (1H, m), 7,03 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz), 7,80-7,91 (3H, m), 8,33 (2H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,60 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,72 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 10,85 (1H, s),
PROTAC-57	B	A	830.53	
PROTAC-58	0C	B	830.53	
PROTAC-59	A	A	768.53	
PROTAC-60	D	C	731.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,92-2,08 (3H, m), 2,41-2,50 (7H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,83-2,91 (1H, m), 3,61 (4H, s), 4,05-4,13 (3H, m), 4,30 (1H, s), 5,65 (1H, dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz), 6,36 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 11,03 (1H, s),
PROTAC-61	A	B	729.53	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (7H, s), 1,21 (7H, s), 1,71-1,75 (2H, m), 2,13-2,16 (1H, m), 2,34-2,37 (2H, m), 2,45-2,47 (4H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,77-2,84 (3H, m), 3,25-3,28 (4H, m), 3,99 (1H, s), 4,09 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,63-5,68 (1H, m), 5,82 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,11 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,21 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 7,91 (1H, brs), 7,96 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 8,83 (1H, d, *J* = 1,6 Hz),

PROTAC-62	A	B	769.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,78-1,81 (3H, m), 1,97-2,01 (1H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,44 (6H, brs), 2,75-2,81 (3H, m), 3,35 (6H, brs), 3,85 (2H, d, *J* = 11,2 Hz), 4,05 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,32 (1H, s), 5,57-5,61 (1H, m), 5,87 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,73 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 10,98 (1H, s),
PROTAC-63	A	A	783.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,22-1,26 (8H, m), 1,39-1,44 (3H, m), 1,74-1,77 (2H, m), 1,98-2,00 (1H, m), 2,33-2,45 (8H, m), 2,72-2,85 (3H, m), 3,32-3,34 (4H, m), 3,83-3,86 (2H, m), 4,05 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,32 (1H, s), 5,58-5,61 (1H, m), 5,85-5,86 (1H, m), 6,95 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 10,97 (1H, s),
PROTAC-66	D	C	806.57	
PROTAC-67	B	C	837.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,46-1,54 (4H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,33-2,41 (3H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,22-3,28 (4H, m), 3,30-3,36 (7H, m), 4,03-4,07 (3H, m), 4,33 (1H, s), 5,21-5,25 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m), 7,45 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 11,1 (1H, s),
PROTAC-68	A	A	848.62	^{1}H NMR (400 MHz, D6-DMSO): δ 1,13 (s, 6H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,76-1,83 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47(d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H),,
PROTAC-69	A	B	837.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (6H, s), 1,22 (6H, s), 1,37-1,59 (4H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 2,09-2,13 (1H, m), 2,31-2,38 (3H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 2,80-2,93 (1H, m), 3,22-3,27 (4H, m), 3,30 (3H, m), 3,30-3,34 (4H, m), 4,02-4,08 (3H, m), 4,32 (1H, s), 5,18-5,22 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,51 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,75 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 11,03 (1H, s),

PROTAC-70	A	A	848.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (7H, brs), 1,21 (8H, brs), 1,79-1,82 (3H, m), 2,08-2,12 (1H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 2,41-2,45 (3H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,76-2,87 (3H, m), 3,26-3,27 (5H, m), 3,30 (3H, s), 3,84-3,87 (2H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,32 (1H, s), 5,18 (1H, dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz), 6,94-7,05 (5H, m), 7,20 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,73 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 11,0 (1H, s),
PROTAC-75	D	6C	757.55	
PROTAC-76	D	C	702.5	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,74 (dd, *J* = 8,51, 12,03 Hz, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,45, 8,71 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 5,48, 12,72 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,96 (d, *J* = 11,93 Hz, 2H), 2,66 - 2,82 (m, 6H), 2,61 (dd, *J* = 4,40, 13,40 Hz, 1H), 2,41 - 2,48 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 1,98 - 2,11 (m, 3H), 1,85 - 1,94 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,91 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
PROTAC-77	D	C	700.48	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,81 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,54 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,45, 8,71 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 15,85 Hz, 1H), 6,40 - 6,50 (m, 1H), 4,97 (dd, *J* = 5,58, 12,62 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,45 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 2,56 - 2,86 (m, 6H), 2,52 (br, s,, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 2H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 13,50 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,24 (s, 6H)
PROTAC-78	D	C	716.52	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,74 (dd, *J* = 8,51, 11,25 Hz, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,35, 8,80 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 5,48, 12,72 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,99 (d, *J* = 11,54 Hz, 2H), 2,67 - 2,86 (m, 6H), 2,61 (dd, *J* = 4,21, 13,21 Hz, 1H), 2,46 - 2,54 (m, 2H), 2,25 (t, *J* = 11,25 Hz, 2H), 1,97 - 2,12 (m, 3H), 1,65 - 1,75 (m, 4H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
PROTAC-79	B	C	791.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,49-1,57 (4H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,31-2,40 (5H, m), 2,67-2,68 (1H, m), 3,58-3,60 (4H, m), 4,05(1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,17-4,20 (2H, m), 4,30 (1H, s), 5,76(1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,86(1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,99-7,02 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,50-7,52 (1H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,70-7,76 (3H, m), 7,90-7,97 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,62 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 9,31 (1H, s),
PROTAC-80	D	C	816.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 (6H, s), 1,21 (6H, s), 1,50-1,57 (4H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 2,45-2,50 (4H, m), 3,59 (4H, s), 4,05 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,15 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,30 (1H, s), 6,86 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,00 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,95 (1H,

				dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,37 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,62 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,78 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,96 (1H, s), 12,28 (1H, brs),
PROTAC-81	A	A	832.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,88(s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,78-7,72(m, 3H), 7,50-7,47 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09-6,94(m, 5H), 5,75 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,15-4,95(m, 1H), 4,32(s, 1H), 4,21-4,04 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 7H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,40-1,16 (m, 9H), 1,16-1,09 (m, 6H);
PROTAC-82	A	A	818.59	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,07 - 10,90 (m, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,58 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 7,01 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,56 - 6,37 (m, 1H), 6,56 - 6,37 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Hz, 3H), 3,87 (br d, J=12,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 4H), 3,00 - 2,76 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 3H), 1,55 - 1,30 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)

*DC50(nM) e IC50(nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmáx (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabela 4. Características de PROTACs de BDR4 exemplificativos

PROTAC-#	**IC_{50} Myc (nM)***	**$I_{Máx}$ Myc (%)****	**Sinal de MS 1 m/e+ $[M+H]^+$**	**NMR**
PROTAC-1	>1D	40C	753.35	

*DC50(nM) e IC50(nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmáx (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabela 5. Características de PROTACs do receptor de estrogênio exemplificativos

PROTAC-#*	IC_{50} do envolvimento do alvo de ER (nM)*	DC_{50} da degradação de ER (nM)*+	$D_{máx}$ da degradação de ER (%)**	Sinal de MS 1 m/e+ $[M+H]^+$	NMR
PROTAC-89	B	B	8A	750.6	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,95 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,47 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,19 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,91 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,49 - 3,48 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04 - 2,79 (m, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,52 (d, J=2,0 Hz, 2H), 2,47 (b s, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,18 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,59 (m, 4H), 1,22 - 1,06 (m, 2H),
PROTAC-90	B	B	A	715.58	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,42 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,69 - 6,57 (m, 2H), 6,56 - 6,44 (m, 3H), 6,26 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,13 - 4,56 (m, 1H), 4,17 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,81 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 7H), 3,05 - 2,70 (m, 9H), 2,55 (d, J=12,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,18 - 1,92 (m, 2H), 1,77 -

					1,61 (m, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H)
PROTAC-91	B	B	A	702.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 6,82 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,55 - 6,46 (m, 3H), 6,25 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 4,17 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 4H), 2,46 - 2,27 (m, 4H), 2,24 - 1,96 (m, 4H), 1,77 - 1,58 (m, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 2H)
PROTAC-92		D	C	759.62	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,69 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 2H), 6,54 - 6,42 (m, 5H), 6,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,06 (m, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 5H), 3,23 - 3,04 (m, 6H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,50 (s, 5H), 2,31 (d, J=1,6 Hz, 2H), 2,15 - 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,07 (br s, 1H), 0,97 (t, J=6,8 Hz, 2H)
PROTAC-93	C		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,06 (s, 1H), 10,93 - 10,63 (m, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 3H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,69 - 6,58 (m, 4H), 6,50-6,48 (m, 1H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,61 - 5,45 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 3H), 3,74 (d, J = 18,1

					Hz, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 3H), 3,40 - 3,22 (m, 1H), 3,05 - 2,82 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,33 - 1,90 (m, 4H), 1,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H),
PROTAC-94	A		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,28 - 10,91 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 4H), 6,51-6,49 (m, 1H), 6,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,69-6,57 (m, 1H), 5,61 - 5,45 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 3H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 3,45 - 3,27 (m, 3H), 3,07 - 2,80 (m, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 4H), 2,28 - 1,94 (m, 4H), 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H),
PROTAC-95	D		C	745.52	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (br s,1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (t, J=2,6 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=2,9, 9,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,85 (dd, J=5,8, 8,5 Hz, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 4H), 6,49 (dd, J=2,5, 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,81 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,67 (br dd, J=5,2, 12,2 Hz, 1H), 4,17 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 3,98 (br t, J=5,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,49 (br s, 3H), 3,33 (br dd, J=3,2, 12,7 Hz, 1H), 3,17 - 2,80 (m, 4H), 2,70 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 4H) , 2,19 - 1,94 (m, 2H), 1,70 (br d, J=7,0 Hz, 1H),
PROTAC-96	A		C	745.52	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 9,19 (br s,1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (t, J=2,6 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=2,9, 9,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,85 (dd, J=5,8, 8,5 Hz, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 4H), 6,49 (dd, J=2,5, 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,81 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,67 (br dd,

					J=5,2, 12,2 Hz, 1H), 4,17 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 3,98 (br t, J=5,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,49 (br s, 3H), 3,33 (br dd, J=3,2, 12,7 Hz, 1H), 3,17 - 2,80 (m, 4H), 2,70 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 4H) , 2,19 - 1,94 (m, 2H), 1,70 (br d, J=7,0 Hz, 1H),
PROTAC-97	C		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11,06 (s, 1H), 10,95 - 10,67 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=2,8, 8,9 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 6,85 (dd, J=5,7, 8,4 Hz, 2H), 6,66 - 6,60 (m, 4H), 6,49 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,86 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=5,0, 12,2 Hz, 1H), 5,60 - 5,46 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 3H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 3H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,57 - 2,5 (m, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 3H), 1,71 - 1,69 (m, 1H)
PROTAC-98	B		C	689.47	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ 11,06 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 4,6, 12,0 Hz, 1H), 4,16 (br d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,86 (br t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,05 - 2,87 (m, 3H), 2,82 (br t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 (br s, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,06 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,80 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,70 (br d, J = 6,4 Hz, 3H)

PROTAC-99	C		C	703.49	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ 11,07 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,51 - 8,38 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 6,67 - 6,59 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,69 (br dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,82 (br t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 5H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H)
PROTAC-100	B	B	B	676.54	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,81 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 2H), 6,57 - 6,42 (m, 4H), 6,28 - 6,22 (m, 2H), 5,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,16 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,02 - 2,77 (m, 4H), 2,59 - 2,50 (m, 5H), 2,44 - 2,39 (m, 4H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 3H), 1,50 - 1,31 (m, 4H)
PROTAC-101	B	B	B	676.54	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10,93 (s, 1 H) 9,13 (br s, 1 H) 8,22 (d, J=3,51 Hz, 2 H) 7,09 - 7,19 (m, 3 H) 6,83 (br d, J=6,53 Hz, 2 H) 6,65 (d, J=8,68 Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,46 - 6,57 (m, 3 H) 6,26 (d, J=8,66 Hz, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 5,87 - 5,94 (m, 1 H) 4,18 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 3,81 (br t, J=6,40 Hz, 2 H) 3,56 (br s, 3 H) 3,30 (br s, 1 H) 2,76 - 3,03 (m, 3 H) 2,56 - 2,58 (m, 1 H) 2,58 (br d, J=17,69 Hz, 1 H) 2,35 - 2,41 (m, 1 H) 2,29 (br t,

					J=7,03 Hz, 4 H) 1,99 - 2,21 (m, 3 H) 1,56 - 1,77 (m, 3 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,38 (br d, J=7,15 Hz, 2 H)
PROTAC-102	B	B	A	687.55	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 6,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,47 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,84 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,02 - 2,79 (m, 3H), 2,57 (d, J=4,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J=2,0 Hz, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,42 (d, J=4,8 Hz, 5H), 2,20 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,73 (d, J=14,0 Hz, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 2H)
PROTAC-103	A		C	746.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11,33 - 10,84 (m, 2H), 8,20 (t, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=2,9, 8,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 6,85 (dd, *J*=5,7, 8,3 Hz, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 4H), 6,49 (dd, *J*=2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,72 - 5,62 (m, 1H), 5,60 - 5,46 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 3H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 1H), 3,46 - 3,21 (m, 4H), 3,06 - 2,80 (m, 3H), 2,61 (d, *J*=3,2 Hz, 3H), 2,61 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,18 - 1,96 (m, 2H), 1,69 (d, *J*=7,7 Hz, 1H)
PROTAC-104	6B	D	C	740.58	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 10,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 6H), 6,83 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 6,56 - 6,45 (m, 3H), 6,27 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,94 - 4,85 (m, 2H), 4,20 - 4,00 (m, 3H), 3,84 (d, *J*=5,6

					Hz, 2H), 3,37 - 3,23 (m, 2H), 2,96 (d, *J*=8,0 Hz, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 4H), 2,15 - 1,86 (m, 4H), 1,80 - 1,53 (m, 9H)
PROTAC-105	B	D	C	726.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,07 (m, 6H), 6,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 6,56 - 6,45 (m, 3H), 6,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,94 - 4,84 (m, 2H), 4,20 - 3,99 (m, 3H), 3,86 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,04 - 2,84 (m, 5H), 2,59 - 2,53 (m, 3H), 2,41 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,28 (dd, J=4,8, 13,6 Hz, 1H), 2,13 - 1,60 (m, 11H)
PROTAC-106	A	B	C	726.56	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 9,48 - 8,87 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 6H), 6,82 (d, J=6,8 Hz, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 2H), 6,55 - 6,44 (m, 3H), 6,25 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 2H), 4,18 - 3,97 (m, 3H), 3,84 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 3,02 - 2,82 (m, 5H), 2,55 - 2,52 (m, 3H), 2,39 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,26 (dd, J=4,8, 13,6 Hz, 1H), 2,11 - 1,58 (m, 11H)
PROTAC-107	C	D	C	837.14	*1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ:* 11,01 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,62 (s, 4H), 7,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,01 (br d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,92 (q, *J*=8,8 Hz, 4H), 6,85 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,68 - 3,45 (m, 14H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 5H), 2,19 - 2,10 (m, 1H)
PROTAC-108	B	D	C	838.12	*1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ:* 11,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,15

					(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 4H), 6,84 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,56 - 3,49 (m, 10H), 2,82 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 5H), 2,21 - 2,14 (m, 1H)
PROTAC-109	D	D	C	740.58	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ : 10,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 6H), 6,80 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,55 (m, 2H), 6,53 - 6,43 (m, 3H), 6,23 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,91 - 4,80 (m, 2H), 4,17 - 3,97 (m, 3H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,25 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 3,01 - 2,79 (m, 5H), 2,55 - 2,50 (m, 3H), 2,39 - 2,23 (m, 4H), 2,11 - 1,85 (m, 4H), 1,75 - 1,51 (m, 8H)
PROTAC-110	A	A	B	696.54	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,08 (s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,83 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 6,54 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,48 (dd, J=2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,35 (dd, J=5,1, 11,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,87 (br t, J=6,3 Hz, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 4H), 3,13 (br s, 4H), 3,04 - 2,76 (m, 3H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,45 (br s, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 1H)
PROTAC-111	A		C	697.54	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,08 (br s, 1H), 9,40 - 8,74 (m, 1H), 8,37 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J=2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 6,88 - 6,77 (m, 3H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 6,57 - 6,45 (m, 3H), 6,26 (br d, J=8,4 Hz, 2H), 5,37 (br dd, J=5,0, 11,9 Hz, 1H), 4,17

					(br d, J=4,8 Hz, 1H), 3,87 (br t, J=6,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 4H), 3,32 - 3,30 (m, 4H), 3,00 - 2,74 (m, 5H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,70 (br d, J=7,2 Hz, 1H)

+PROTACS 93-97, 103, 107 e 108 exemplificativos foram avaliados em células MCF7 com uma incubação de 3 dias; PROTACs 89-91, 98-102, 110 e 111 exemplificativos foram avaliados em células MCF7 com uma incubação de 5 dias; e PROTACs 92, 104-106 e 109 exemplificativos foram avaliados em T47D com uma incubação de 5 dias.

*DC50(nM) e IC50(nM):

A<1

1<=B<10

10<=C<100

D>=100

**Dmáx (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

Tabela 6. Características de um PROTAC de Tau exemplificativo

PROTAC-#	% DMáx de degradação de Tau**	Sinal de MS 1 m/e+ $[M+H]^+$	NMR
PROTAC-112	C	757.57	HNMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11,03 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 6H), 3,51 - 3,47 (m, 7H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,67 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 4H), 2,03 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,52 - 1,49 (m, 2H).

**Dmáx (% degradado)

A>75

50<B<=75

C<=50

[01379] 5. Aplicabilidade Industrial

[01380] Uma nova molécula bifuncional, que contém um BRD4 ou uma fração de recrutamento do receptor de androgênio e uma fração de

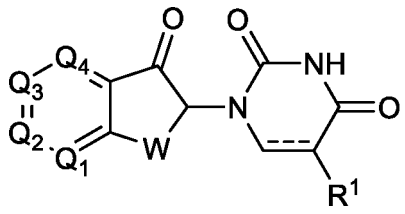
recrutamento da Ligase E3, Cereblon, através da tecnologia PROTAC é descrita. As moléculas bifuncionais da presente divulgação degradam ativamente a BRD4, levando à supressão de MYC a jusante significativa e persistente e à supressão da proliferação celular robusta e indução da apoptose. A degradação proteica mediada por PROTAC fornece uma estratégia promissora no direcionamento das proteínas patológicas "resistentes à modulação por fármacos" por abordagens tradicionais.

[01381] Os conteúdos de todas as referências, patentes, pedidos de patentes pendentes e patentes publicadas, citados por todo este pedido, estão expressamente incorporados por referência neste documento.

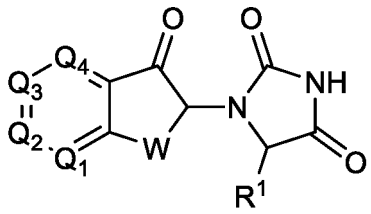
[01382] Os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar, usando não mais do que os experimentos rotineiros, muitos equivalentes às modalidades específicas descritas neste documento. Tais equivalentes destinam-se a ser abrangidos pelas reivindicações a seguir. Entende-se que os exemplos detalhados e as modalidades descritas neste documento são dados a título de exemplo para fins ilustrativos apenas e não são considerados como sendo limitativos à invenção. Várias modificações ou alterações à luz destas serão sugeridas a indivíduos versados na técnica e estão incluídas no espírito e na visão deste pedido e são consideradas dentro do escopo das reivindicações anexas. Por exemplo, as quantidades relativas dos ingredientes podem ser variadas para otimizar os efeitos desejados, ingredientes adicionais podem ser adicionados e/ou ingredientes semelhantes podem ser substituídos por um ou mais dos ingredientes descritos. Características e funcionalidades vantajosas adicionais associadas aos sistemas, métodos e processos da presente divulgação serão aparentes a partir das reivindicações anexas. Além disso, os versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar, usando não mais do que os experimentos rotineiros, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descrita neste documento. Tais equivalentes destinam-se a ser abrangidos pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

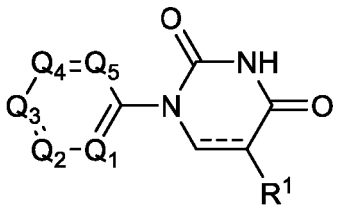
1. Composto de ligação à ubiquitina ligase E3 de cereblon tendo uma estrutura química selecionada dentre:



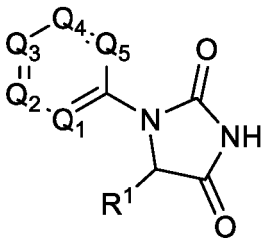
(a)



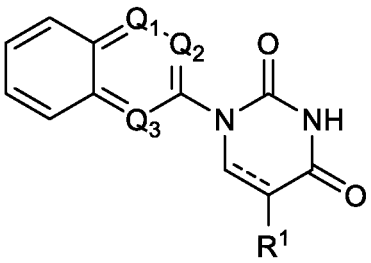
(b)



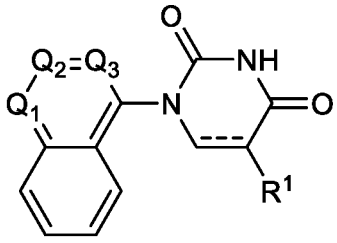
(c)



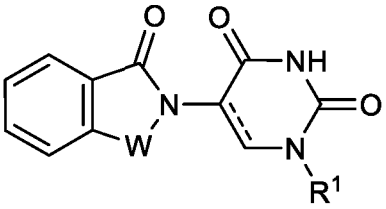
(d)



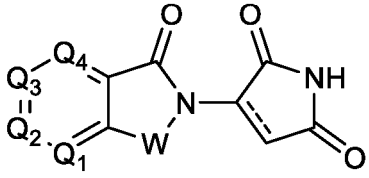
(e)



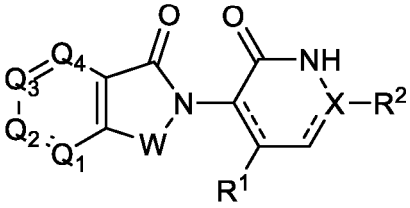
(f)



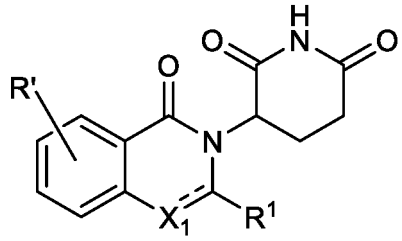
(g)



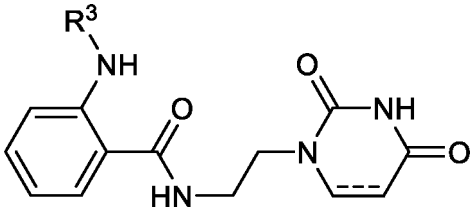
(h)



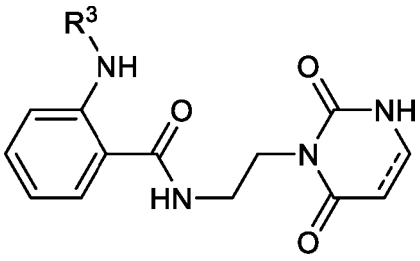
(i)



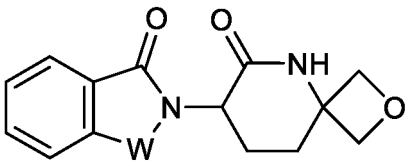
(j)



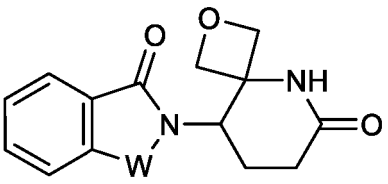
(k)



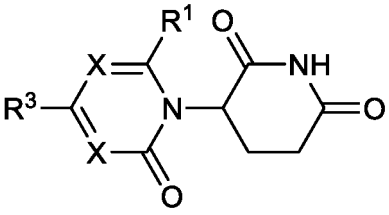
(l)



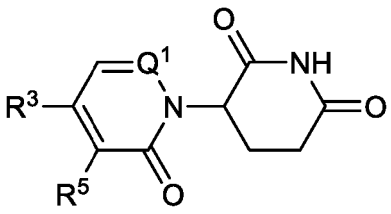
(m)



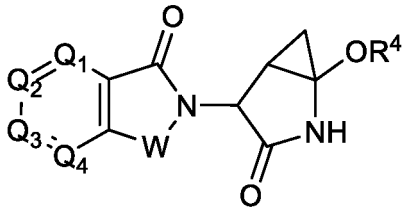
(n)



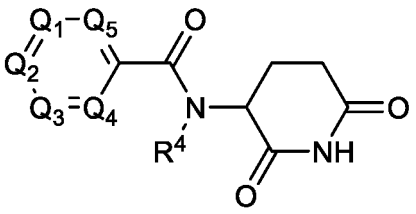
(o)



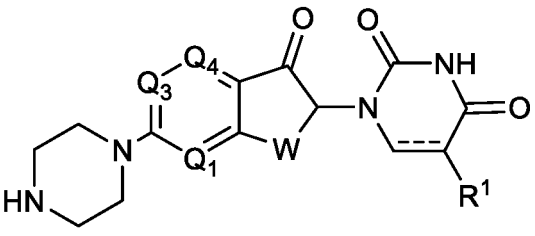
(p)



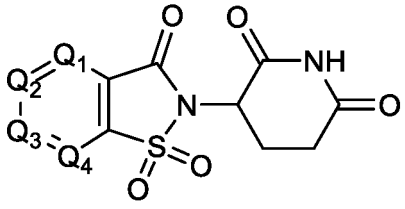
(q)



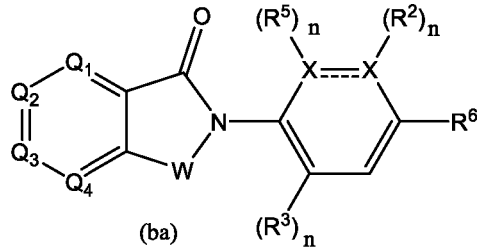
(r)



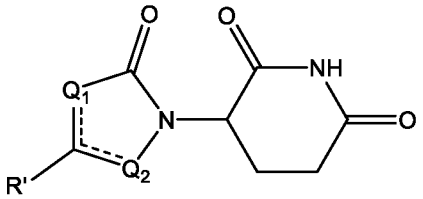
(s)



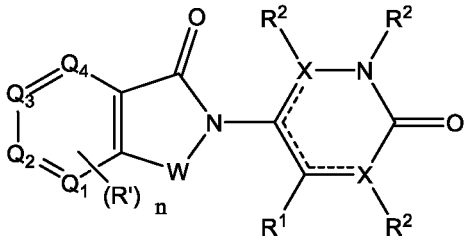
(t)



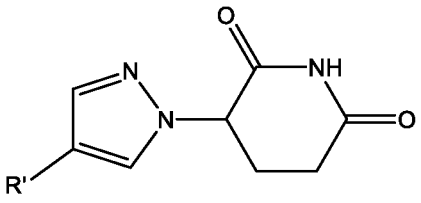
(ba)



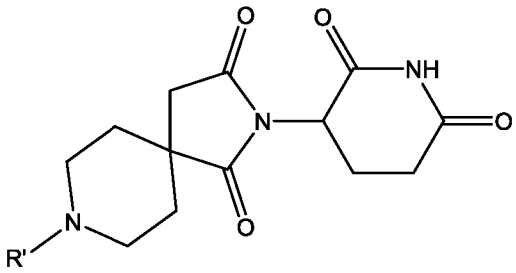
(bc)



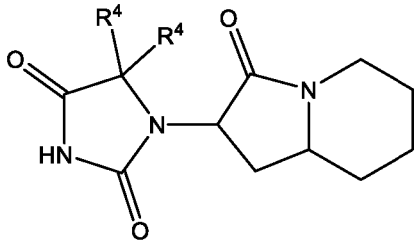
(bb)



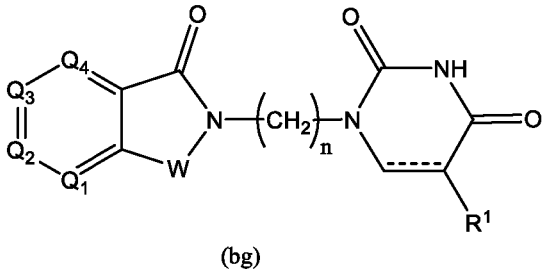
(bd)



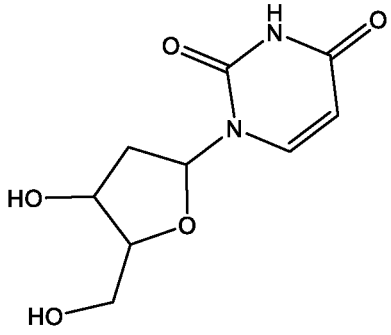
(be)



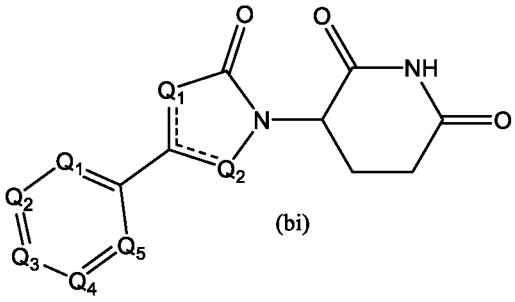
(bf)



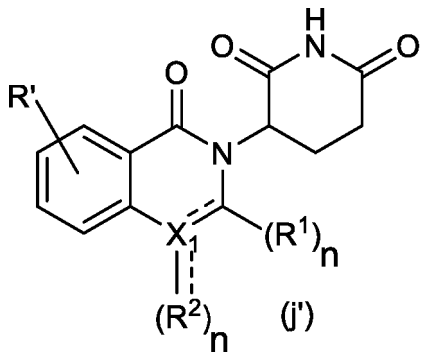
(bg)



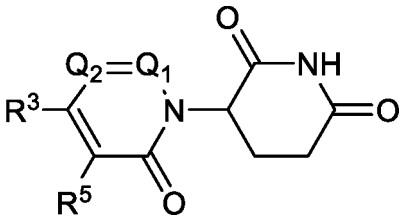
(bh)



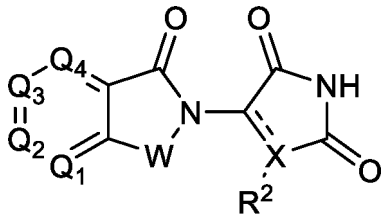
(bi)



(j')



(p')



(h')

caracterizado pelo fato de que:

W é independentemente selecionado dentre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 são, cada um, independentemente um carbono C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre R', N ou N-óxido;

R^1 é selecionado dentre ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, C=O;

R^2 é selecionado do grupo ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 é selecionado dentre ausente, H, alquil (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil substituído);

R^4 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente H, halogênio, C(=O)R'; CN, OH, CF_3;

X é C, CH, C=O, ou N;

X_1 é C=O, N, CH, ou CH_2;

R' é selecionado dentre H, halogênio, amina, alquil (por exemplo, C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C3 alcoxil substituído), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenil opcionalmente substituído;

n é 0-4; e

// é uma ligação simples ou dupla.

2. Composto bifuncional **caracterizado** pelo fato de que tem a estrutura química:

CLM—L—PTM,

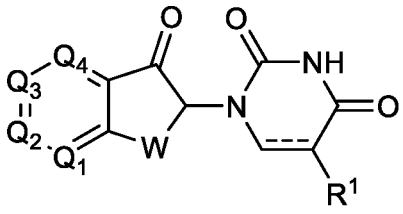
ou um sal, enantiômero, estereoisômero, solvato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

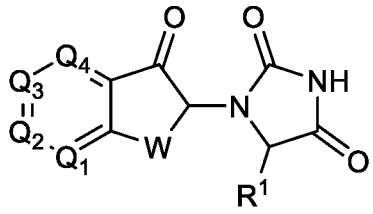
a PTM é uma molécula pequena compreendendo uma fração de direcionamento de proteína;

o L é uma ligação ou uma fração de ligação química que acopla covalentemente a CLM e a PTM; e

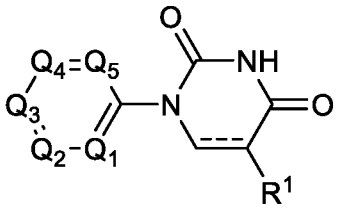
a CLM é uma fração de ligação da ubiquitina ligase E3 de cereblon de molécula pequena que liga ou visa uma ubiquitina ligase E3 de cereblon e tem uma estrutura química selecionada do grupo consistindo em:



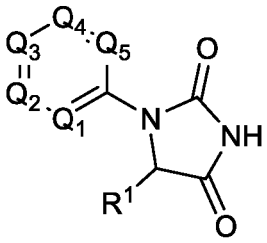
(a)



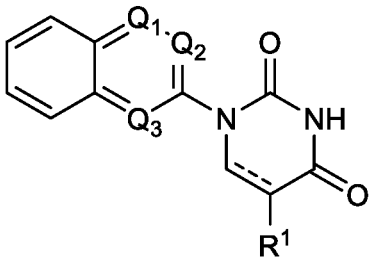
(b)



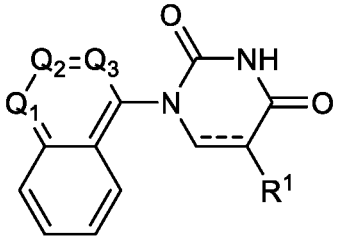
(c)



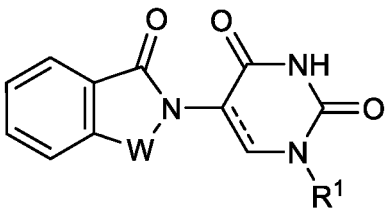
(d)



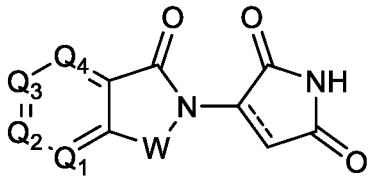
(e)



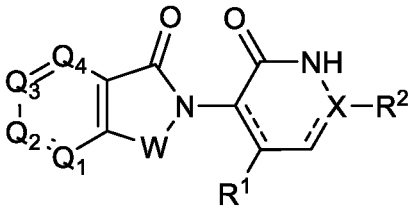
(f)



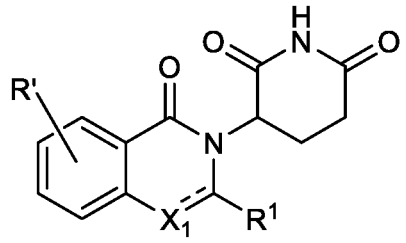
(g)



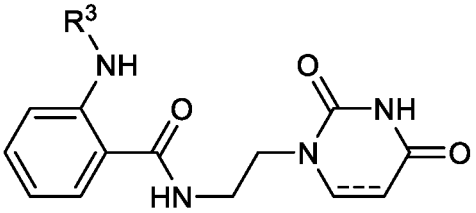
(h)



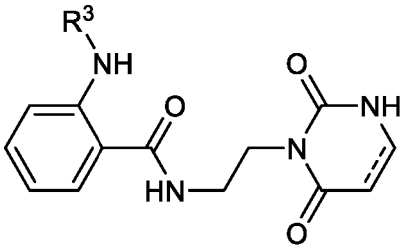
(i)



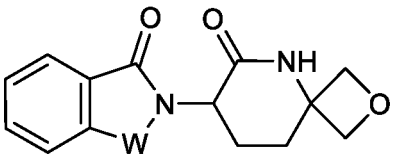
(j)



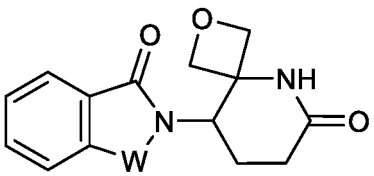
(k)



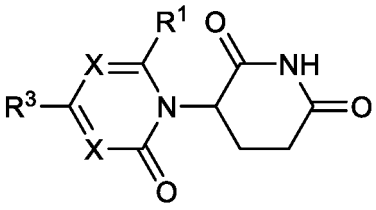
(l)



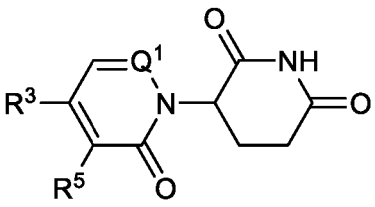
(m)



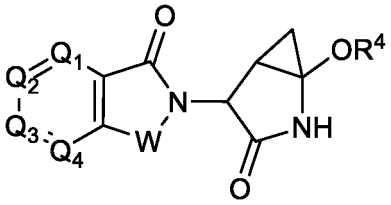
(n)



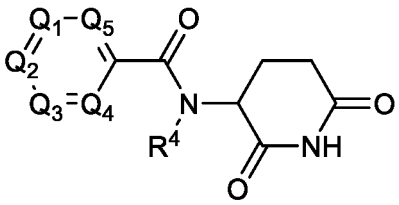
(o)



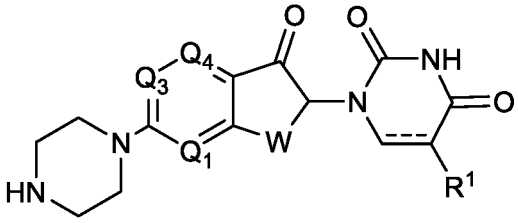
(p)



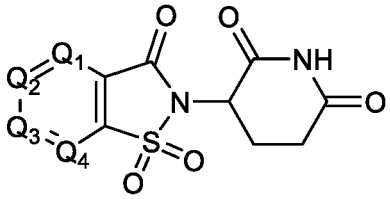
(q)



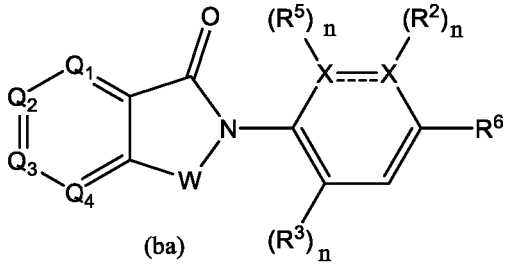
(r)



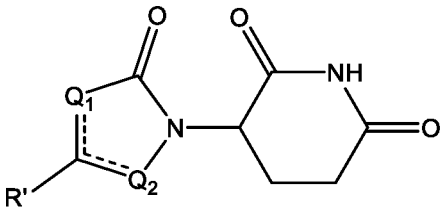
(s)



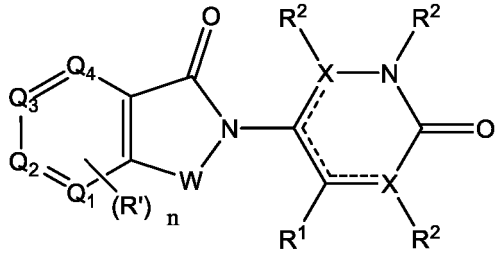
(t)



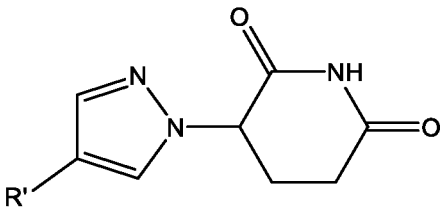
(ba)



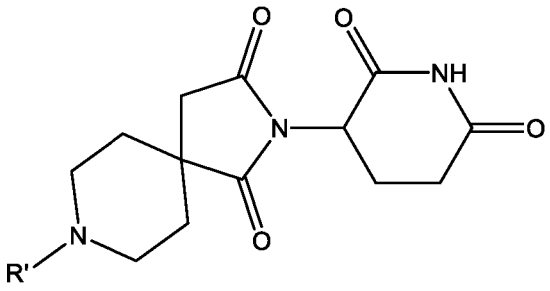
(bc)



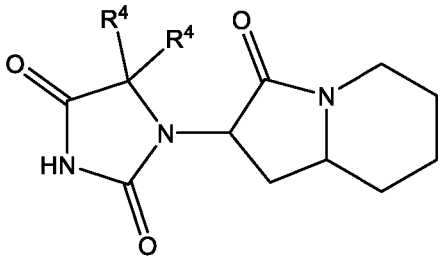
(bb)



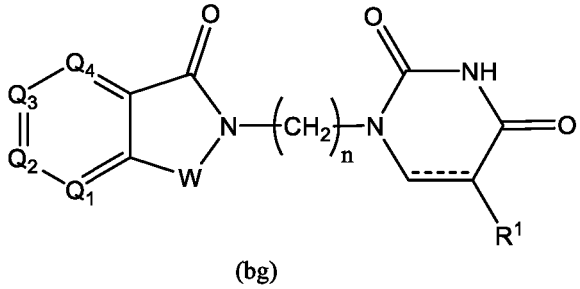
(bd)



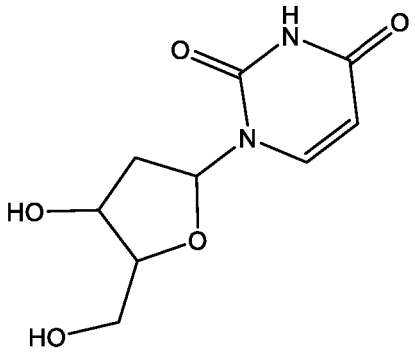
(be)



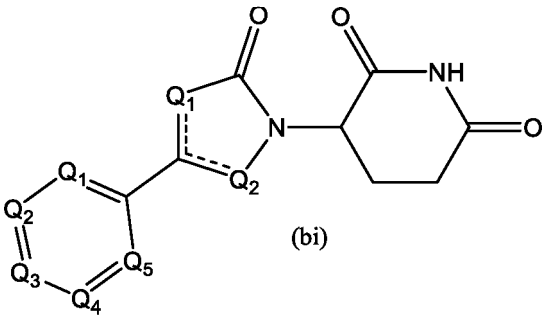
(bf)



(bg)

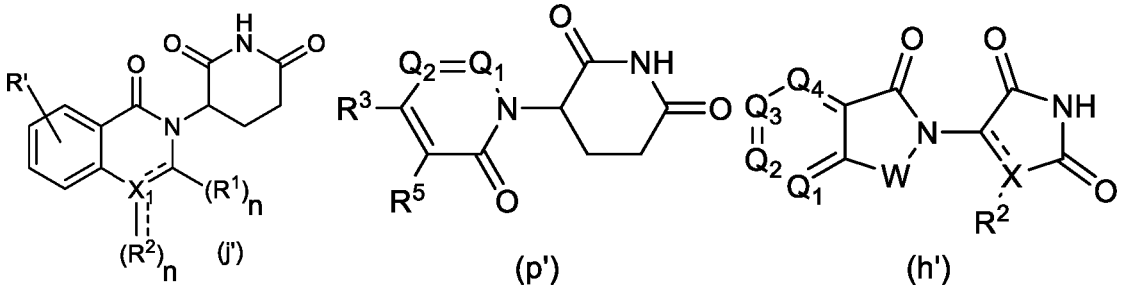


(bh)



(bi)

,



em que:

W é independentemente selecionado dentre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH e N-alquil;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 são, cada um, independentemente um carbono C ou N substituído por um grupo independentemente selecionado dentre R', N ou N-óxido;

R^1 é selecionado dentre ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquil, C=O;

R^2 é selecionado dentre grupo ausente, H, OH, CN, C1-3 alquil, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 é selecionado dentre ausente, H, alquil (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C6 ou C1-C3 alcoxil substituído);

R^4 é selecionado dentre H, alquil, alquil substituído;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente H, halogênio, C(=O)R'; CN, OH, CF_3 ;

X é C, CH, C=O, ou N;

X_1 é C=O, N, CH, ou CH_2;

R' é selecionado dentre H, halogênio, amina, alquil (por exemplo, C1-C3 alquil), alquil substituído (por exemplo, C1-C3 alquil substituído), alcóxi (por exemplo, C1-C3 alcoxil), alcóxi substituído (por exemplo, C1-C3 alcoxil substituído), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenil opcionalmente substituído;

n é 0-4; e

// é uma ligação simples ou dupla

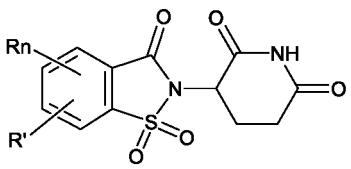
3. Composto bifuncional, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a CLM é ligada à PTM, o grupo de ligante peptídico químico (L), ou uma combinação deste através de W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, e Q_5.

4. Composto bifuncional, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que a PTM é uma fração que se liga a Brd4, Proteína Tau, Receptor de Estrogênio (ER), ou Receptor de Androgênio (AR).

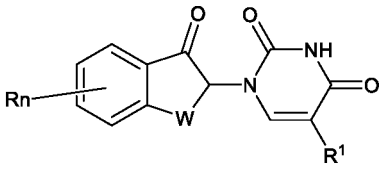
5. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-4, **caracterizado** pelo fato de que o composto compreende ainda uma segunda fração de ligação da ubiquitina ligase E3 acoplada através de um grupo de ligante peptídico.

6. Composto bifuncional, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a segunda fração de ligação da ubiquitina ligase E3 se liga ou visa uma ubiquitina ligase E3 selecionada do grupo consistindo em Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), duplo-minuto homólogo 2 de camundongo (MLM) e inibidores de proteínas de apoptose (ILM).

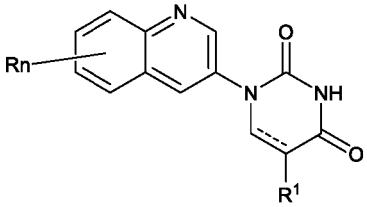
7. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-6, **caracterizado** pelo fato de que a CLM é representada por uma estrutura química selecionada do grupo consistindo em:



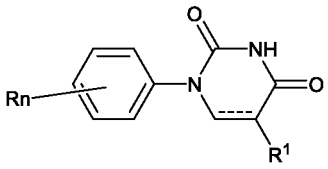
(v)



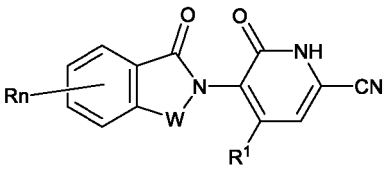
(w)



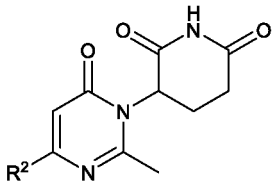
(x)



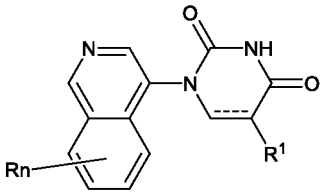
(y)



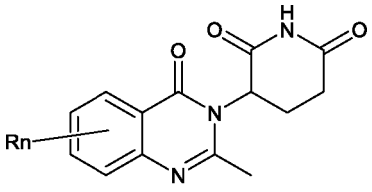
(z)



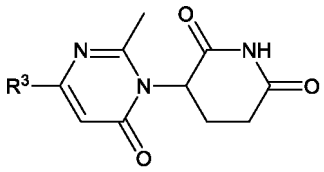
(aa)



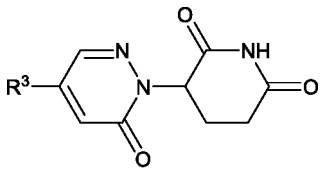
(ab)



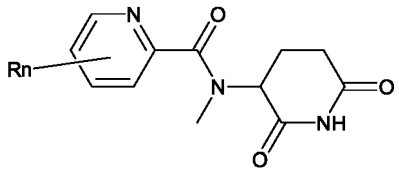
(ac)



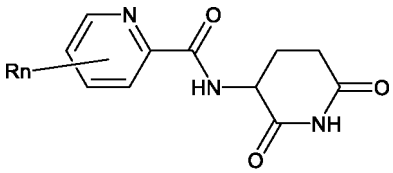
(ad)



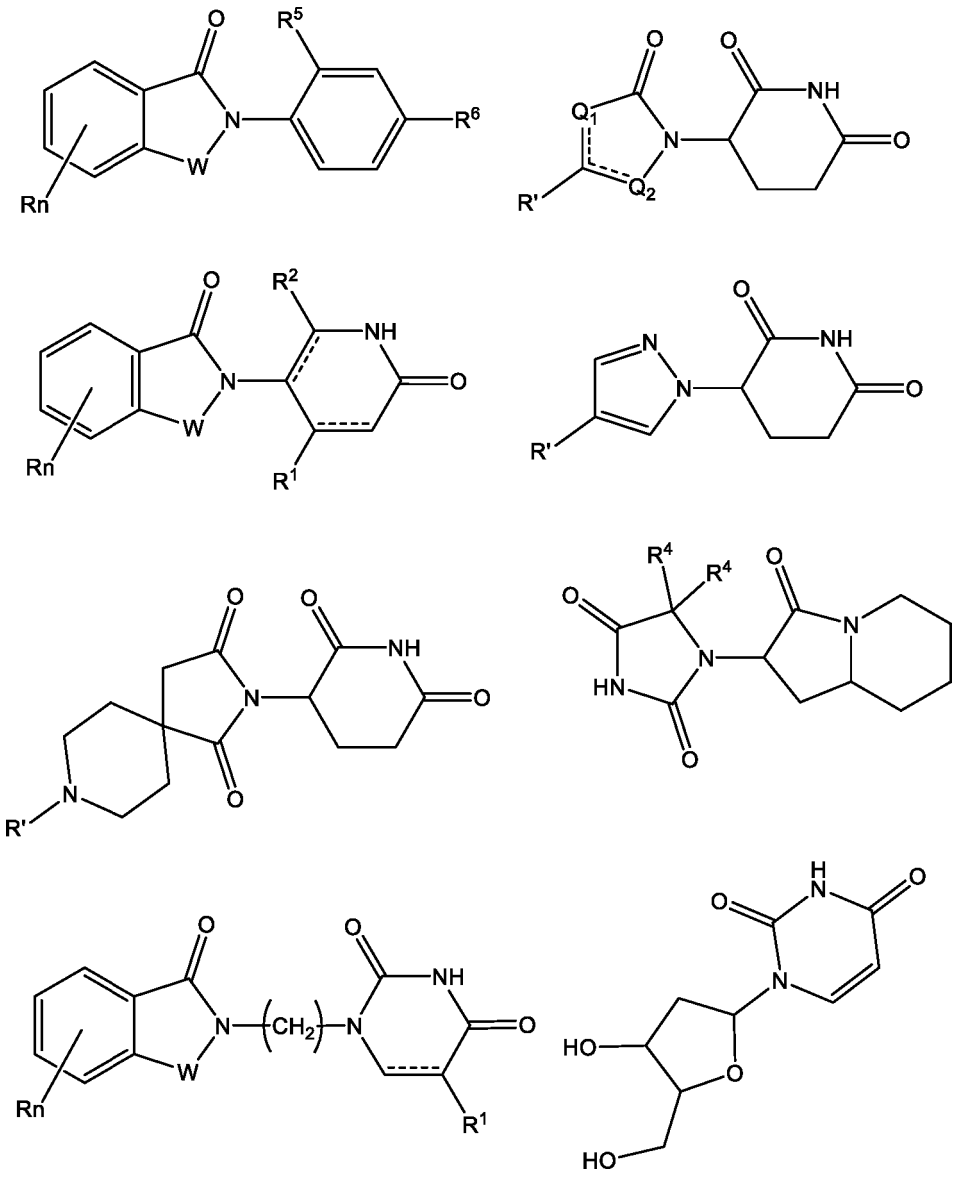
(ae)



(af)



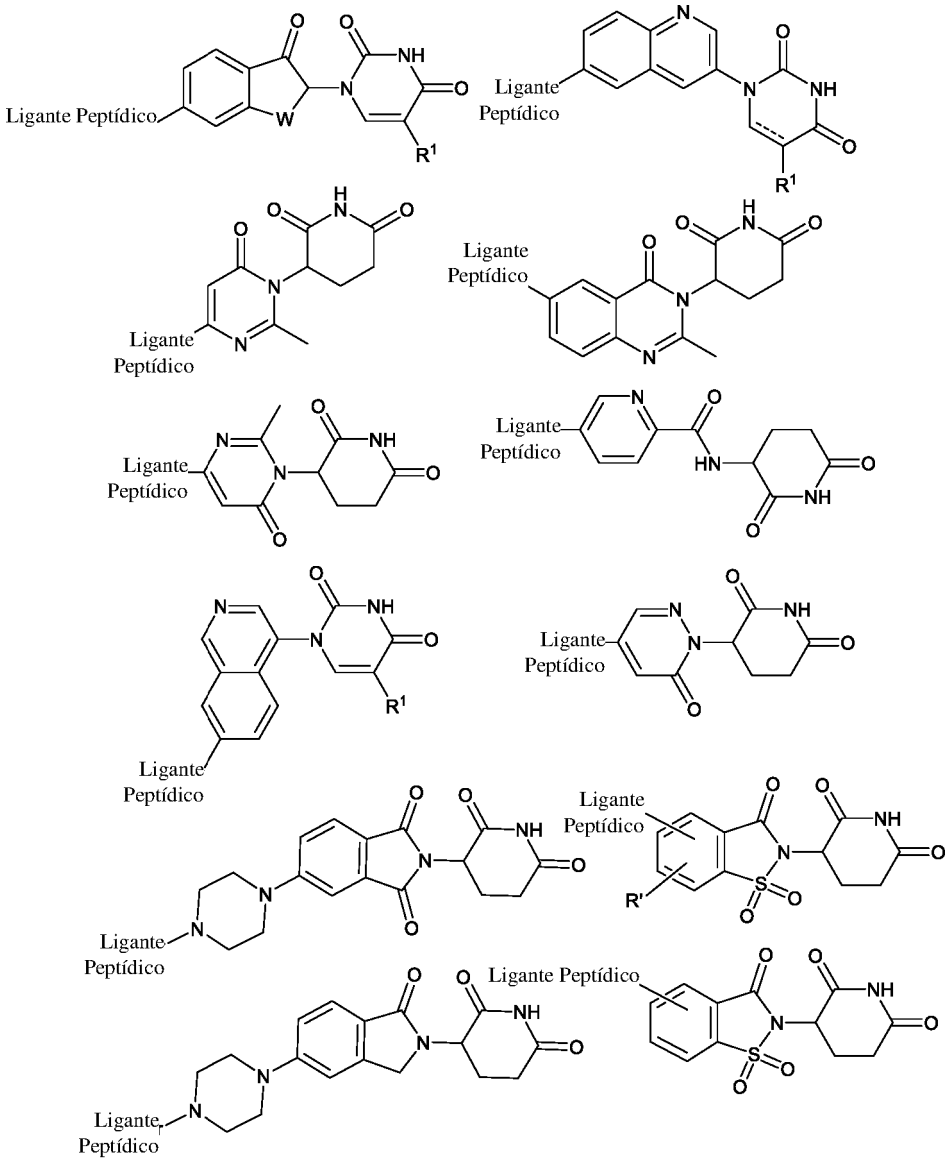
(ag)

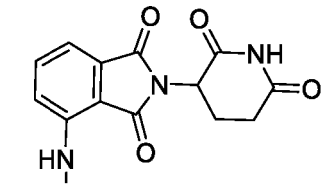


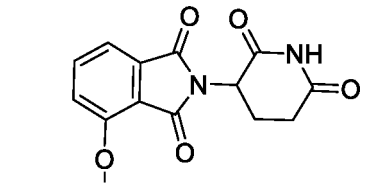
,

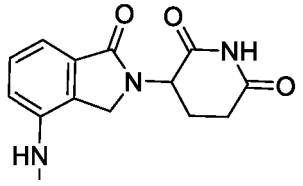
em que Rn compreende um grupo funcional ou um átomo.

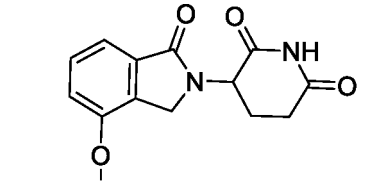
8. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-7, **caracterizado** pelo fato de que a CLM é representada por uma estrutura química selecionada por:

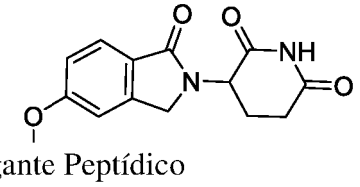

Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico
Ligante Peptídico

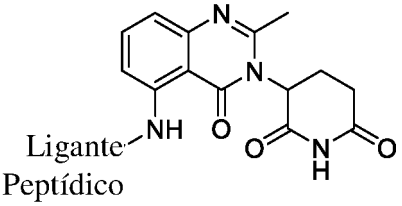


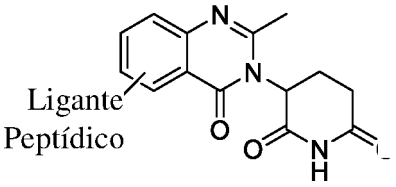


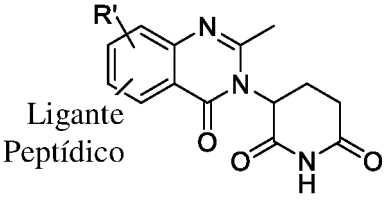


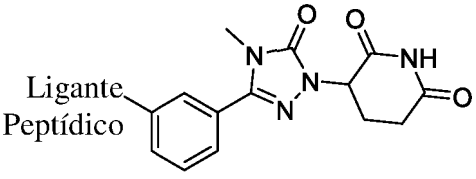


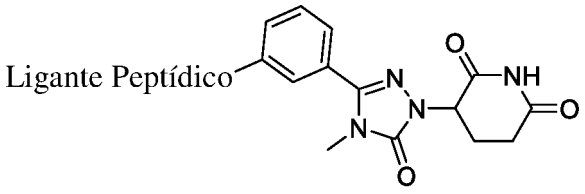


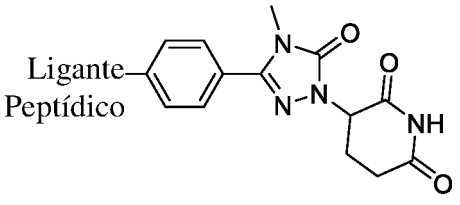


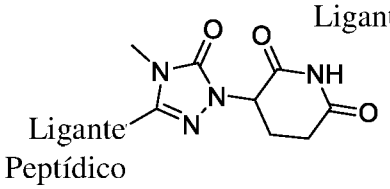


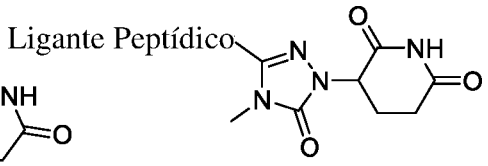


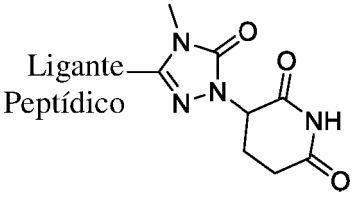












.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-8, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) compreende uma unidade química estrutural representada pela fórmula:

$-(A^L)q-$

em que:

$(A^L)_q$ é um grupo que está ligado a pelo menos um dentre CLM, PTM, ou a uma combinação destas;

q é um número inteiro maior ou igual a 1;

cada A^L é independentemente selecionado do grupo consistindo em uma ligação, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11}cicloalquil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, C_{3-11}heteociclil opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, aril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, heteroaril opcionalmente substituído por 0-6 grupos R^{L1} e/ou R^{L2}, onde R^{L1} ou R^{L2} são, cada um, independentemente, opcionalmente ligados a outros grupos para formar frações de cicloalquil e/ou heterociclil, opcionalmente substituídas por 0-4 grupos R^{L5}; e

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} e R^{L5} são, cada um, independentemente, H, halo, C_{1-8}alquil, OC_{1-8}alquil, SC_{1-8}alquil, NHC_{1-8}alquil, $N(C_{1-8}alquil)_2$, C_{3-11}cicloalquil, aril, heteroaril, C_{3-11}heterociclil, OC_{1-8}cicloalquil, SC_{1-8}cicloalquil, NHC_{1-8}cicloalquil, $N(C_{1-8}cicloalquil)_2$, $N(C_{1-8}cicloalquil)(C_{1-8}alquil)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquil, $P(O)(OC_{1-8}alquil)(C_{1-8}alquil)$, $P(O)(OC_{1-8}alquil)_2$, CC-C_{1-8}alquil, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquil)$, $C(C_{1-8}alquil)=CH(C_{1-8}alquil)$, $C(C_{1-8}alquil)=C(C_{1-8}alquil)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquil)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquil)_2$, COC_{1-8}alquil, CO_2H, halogênio, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquil, $SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, $SONHC_{1-8}$alquil, $SON(C_{1-8}alquil)_2$, $CONHC_{1-8}$alquil, $CON(C_{1-8}alquil)_2$, $N(C_{1-8}alquil)CONH(C_{1-8}alquil)$, $N(C_{1-8}alquil)CON(C_{1-8}alquil)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquil)$, $NHCON(C_{1-8}alquil)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquil)SO_2NH(C_{1-8}alquil)$, $N(C_{1-8}alquil)$ $SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquil)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquil)_2$, NH SO_2NH_2.

10. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que L é selecionado do grupo consistindo em:

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

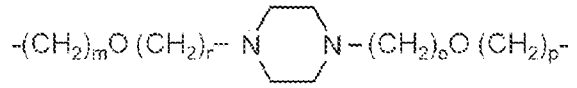
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

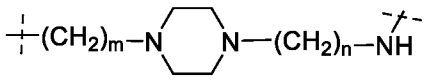
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

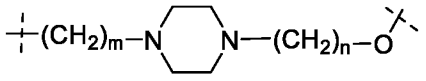
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

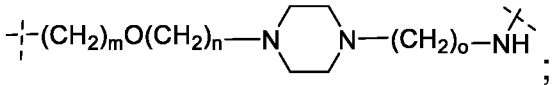
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

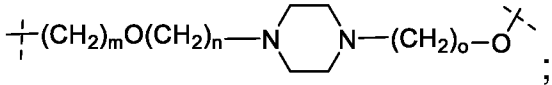
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

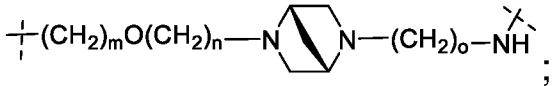

;

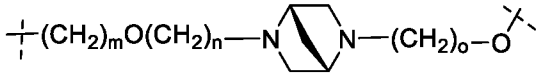

;

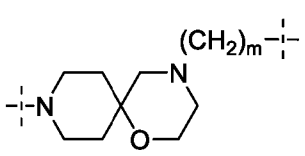

;

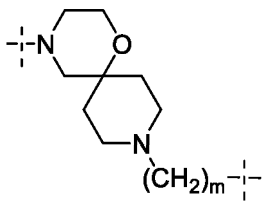

;

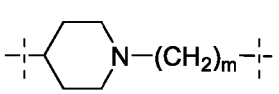

;

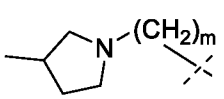

;

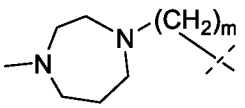


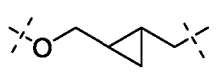

;

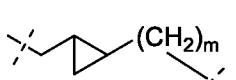

;

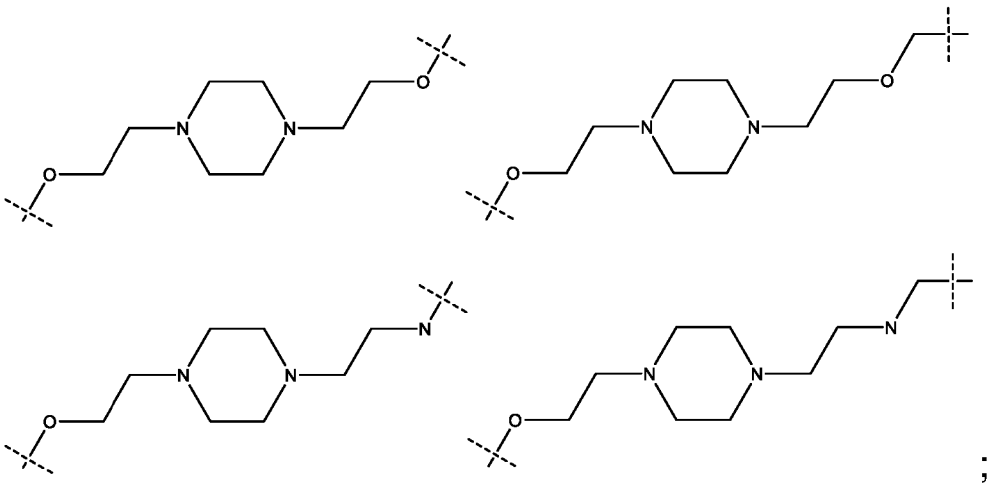

;

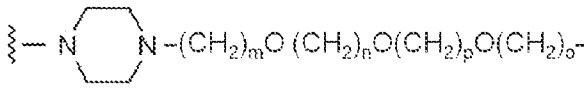

;

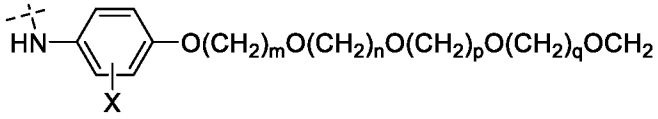


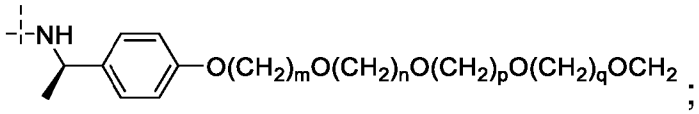

;

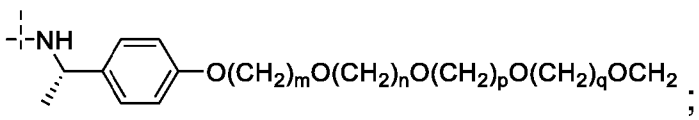

;

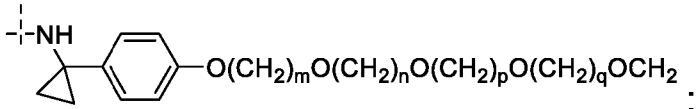

;

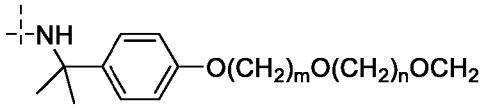

;

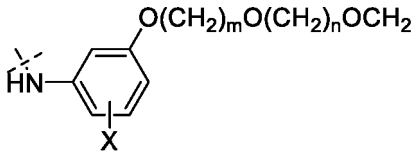

;

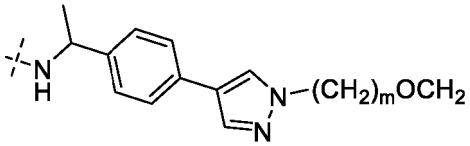

;


;


;


;


; e

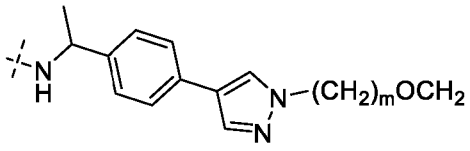

; em que

m, n, o, p, q, e r do ligante peptídico são independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20;

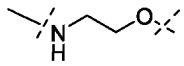
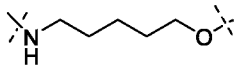
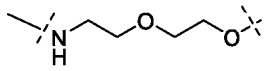
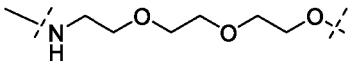
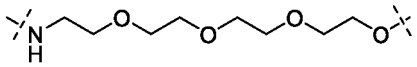
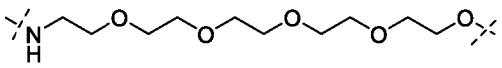
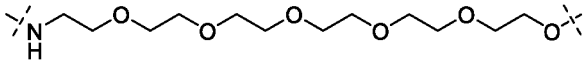
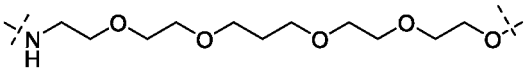
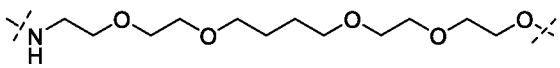
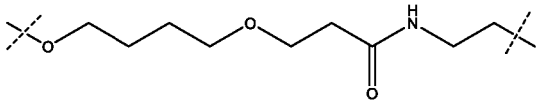
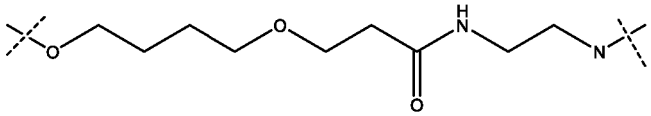
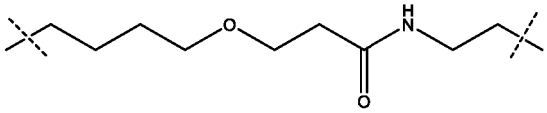
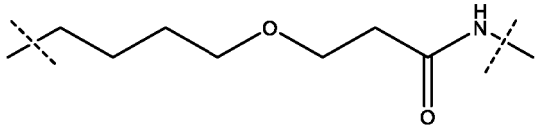
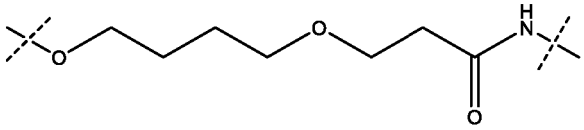
quando o número for zero, não há ligação N-O ou O-O

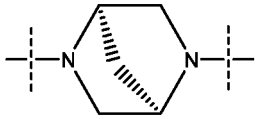
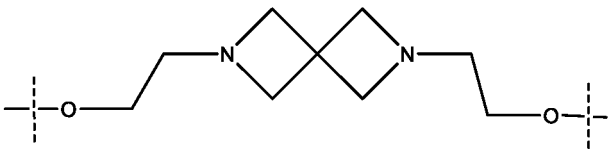
R do ligante peptídico é H, metil e etil;

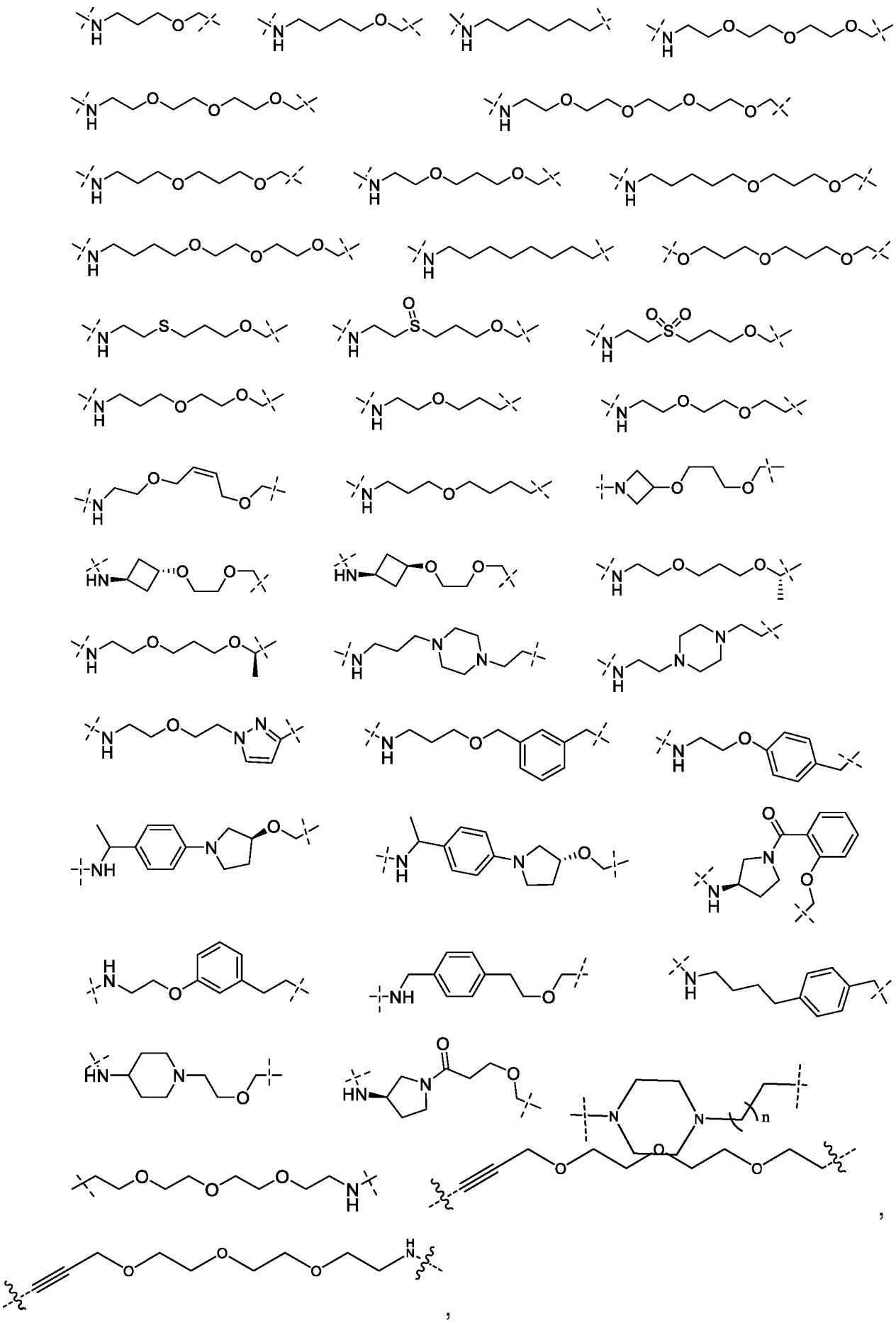
X do ligante peptídico é H e F

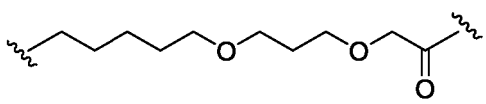
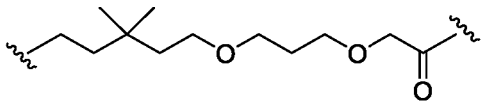
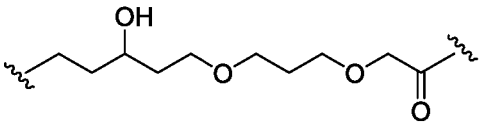
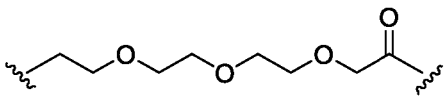
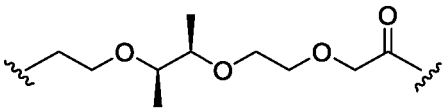
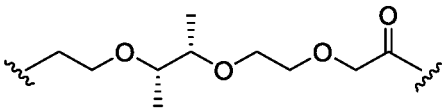
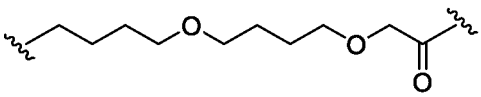
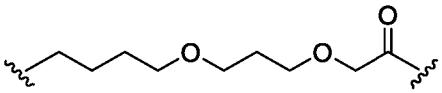
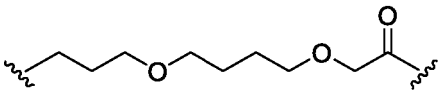
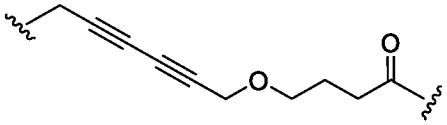
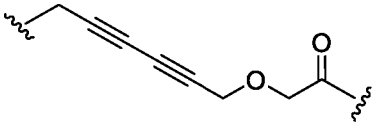
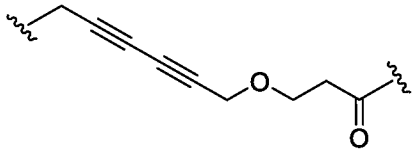
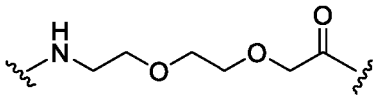


onde m do ligante peptídico pode ser 2, 3, 4, 5

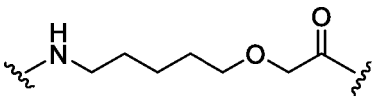





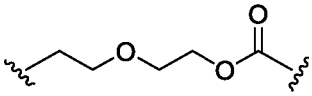
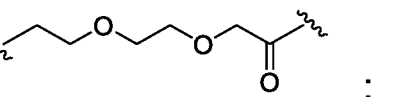
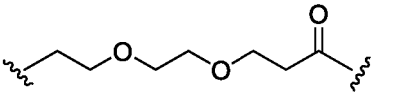
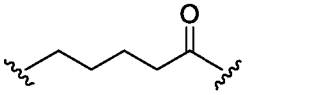
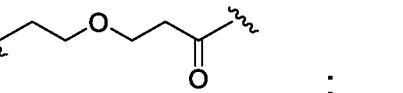
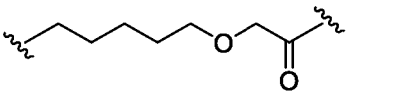
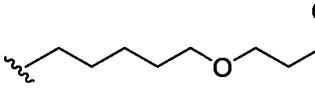
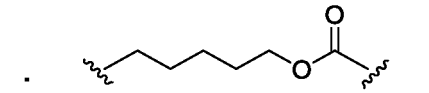
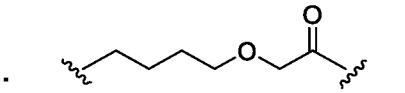
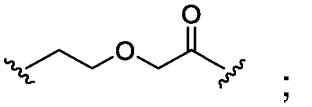
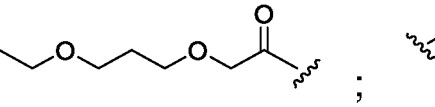
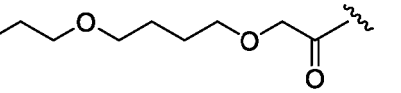

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

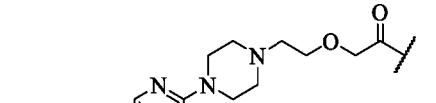
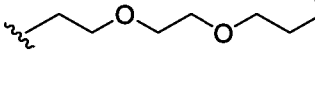
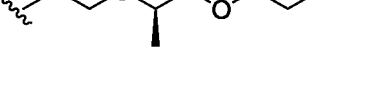
;

;

;

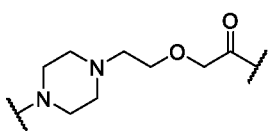
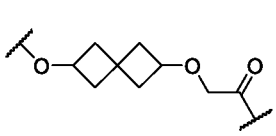
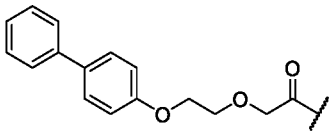
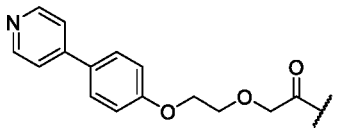
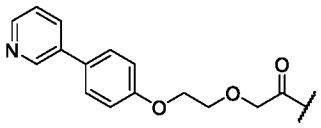
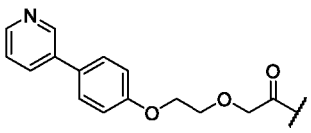
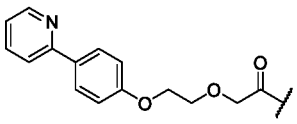
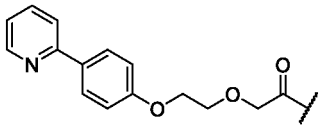
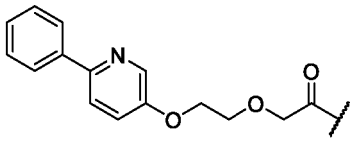
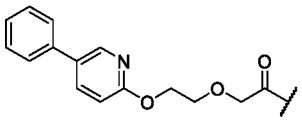
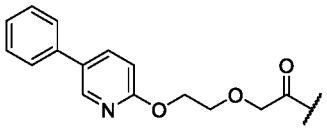
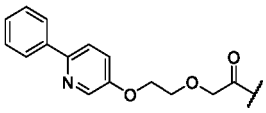
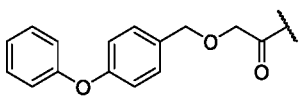
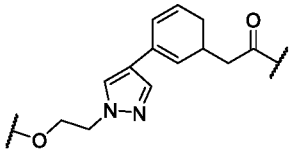
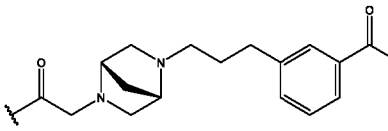
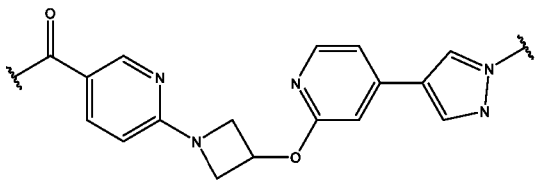
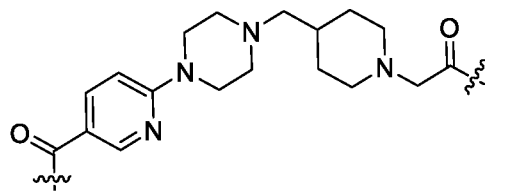
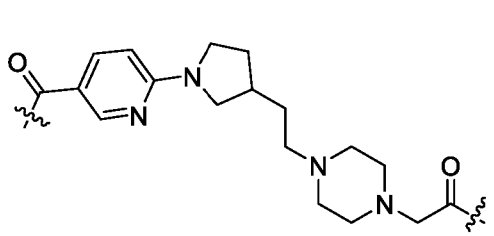
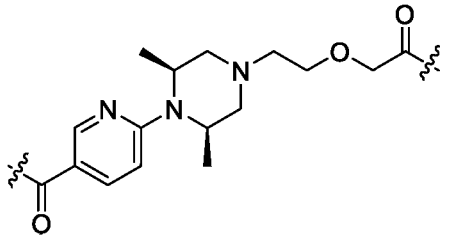
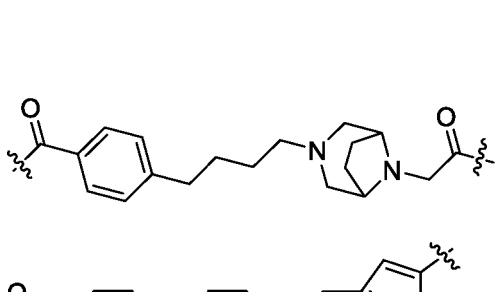
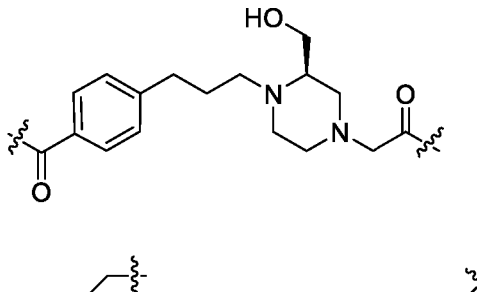
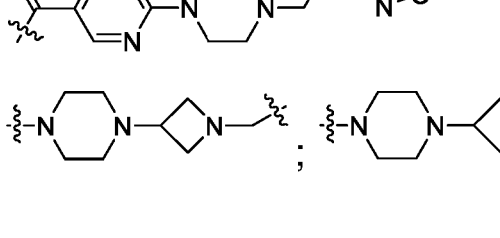
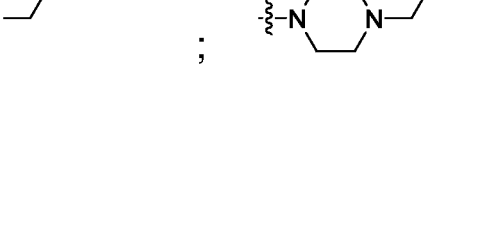
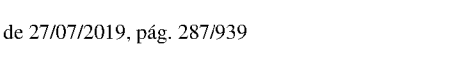
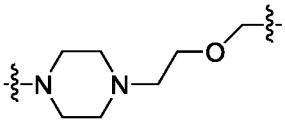
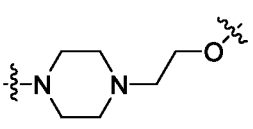
;

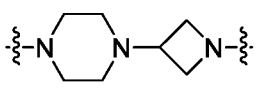
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

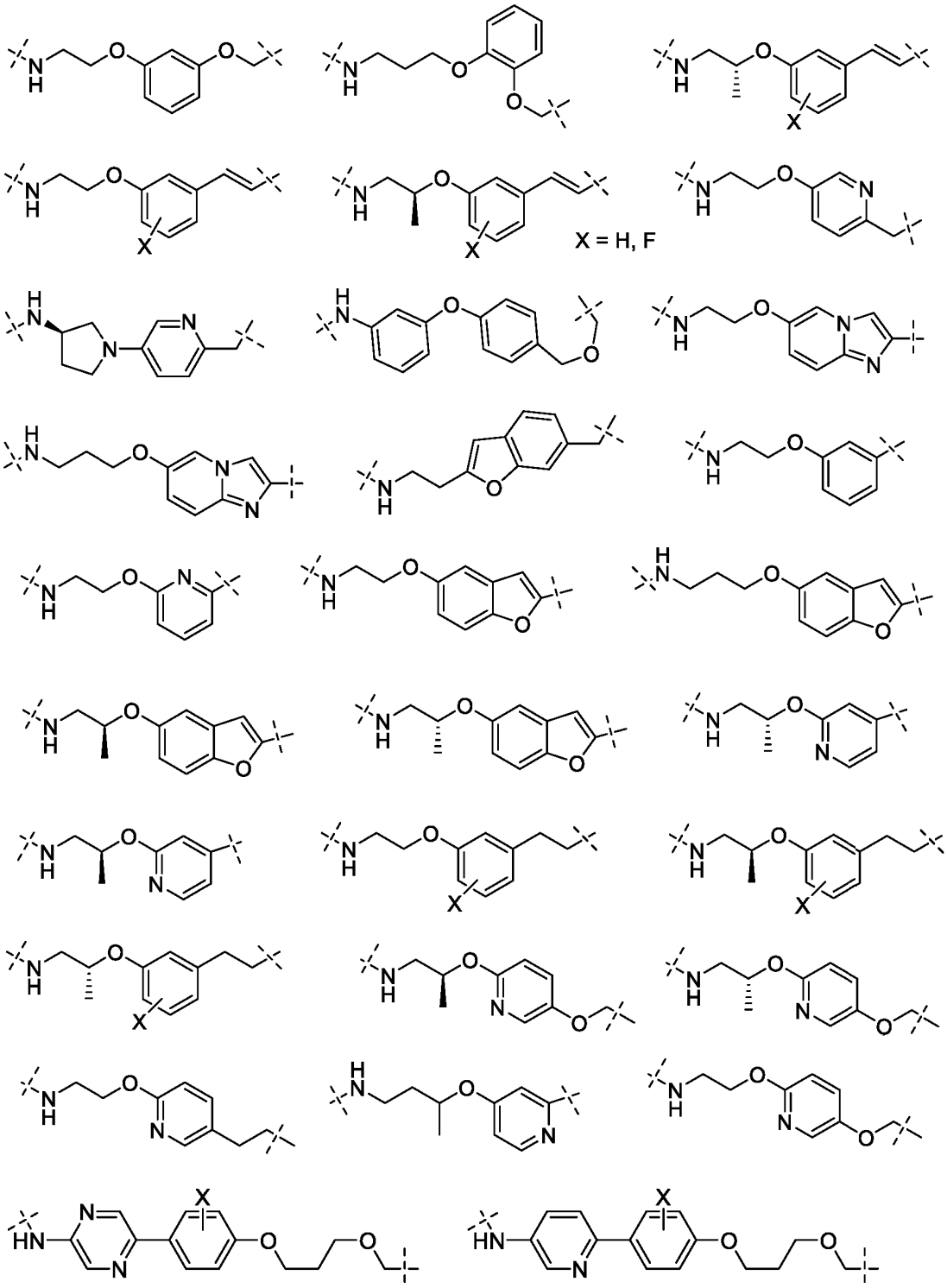
;

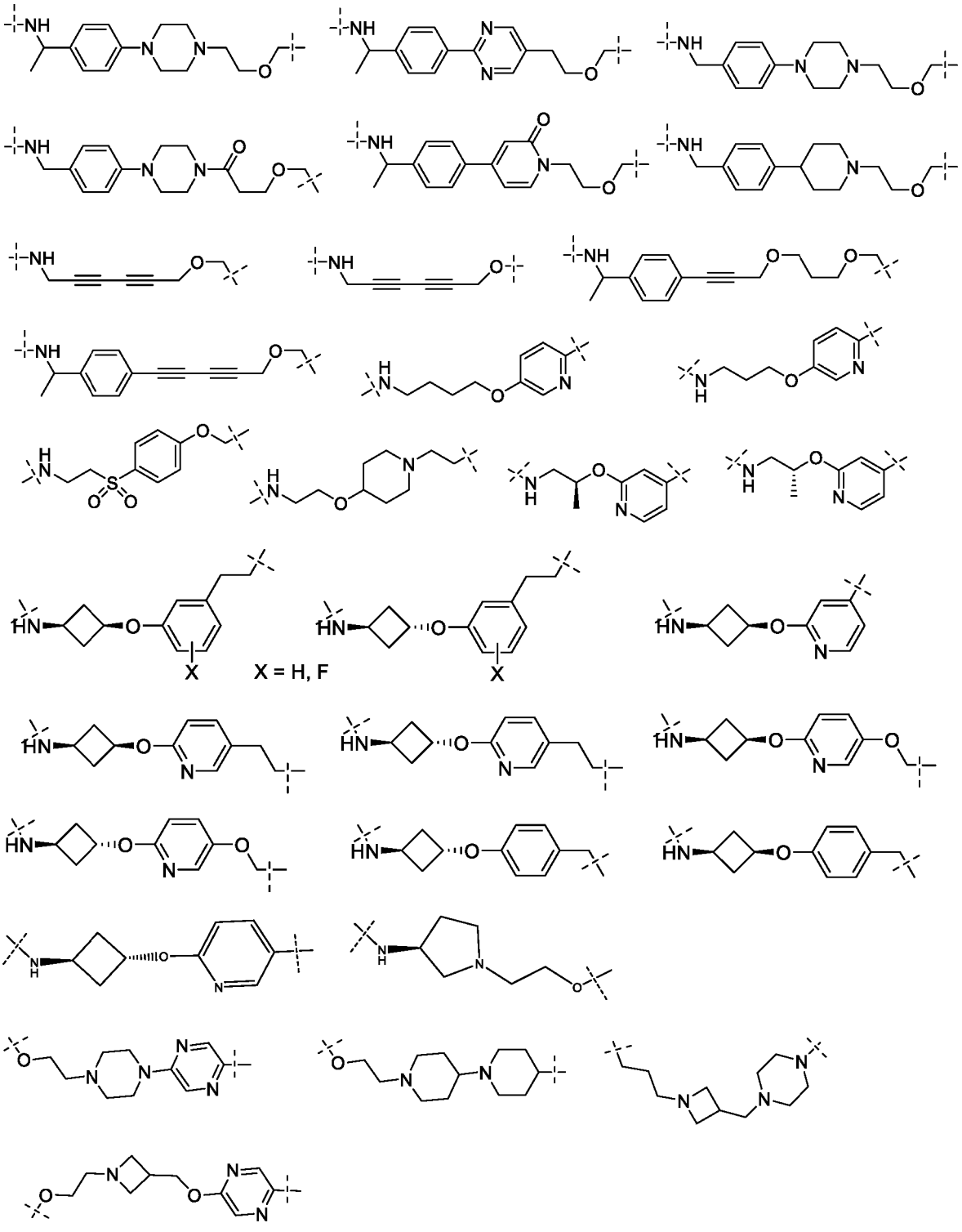
;

;

;

;

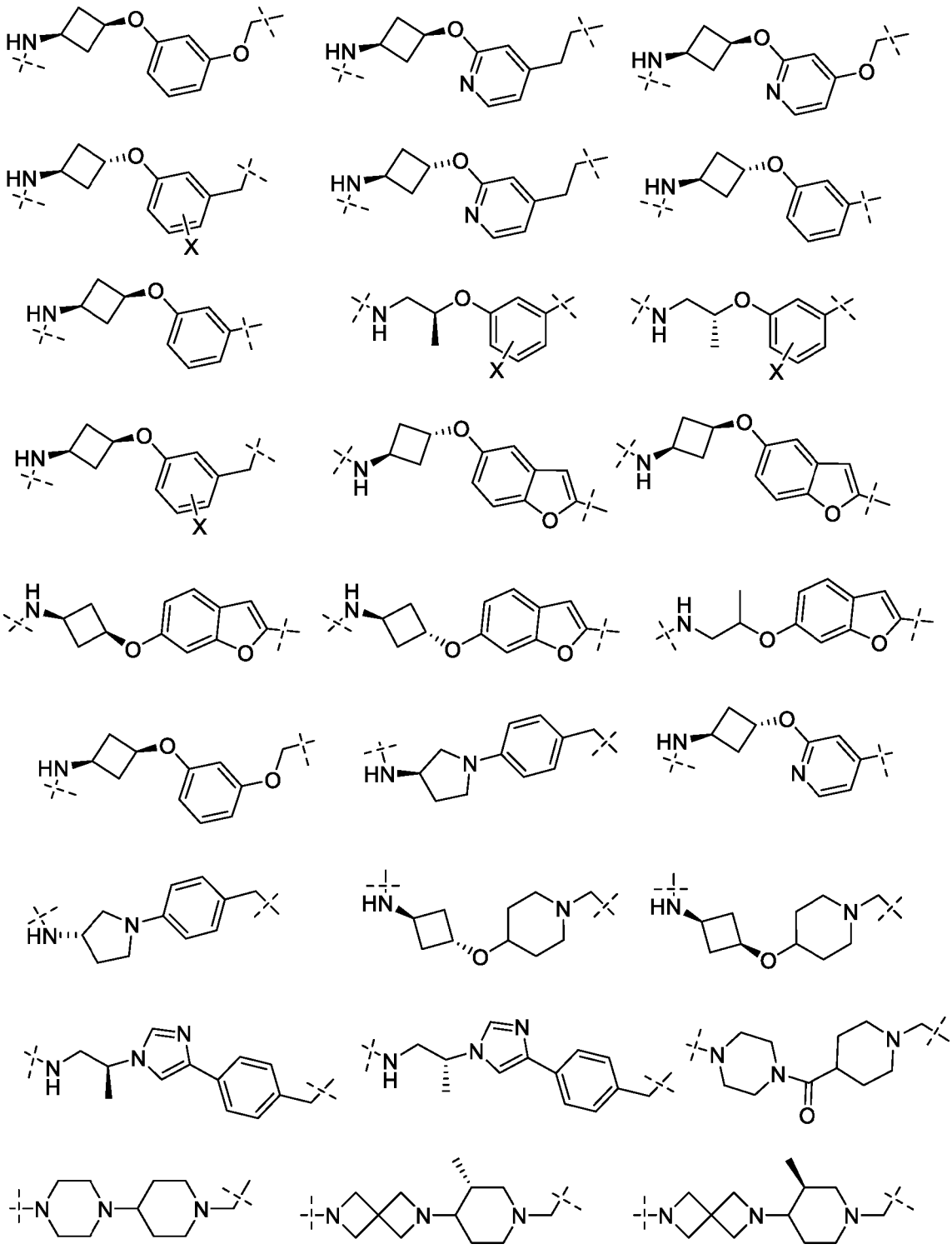
;

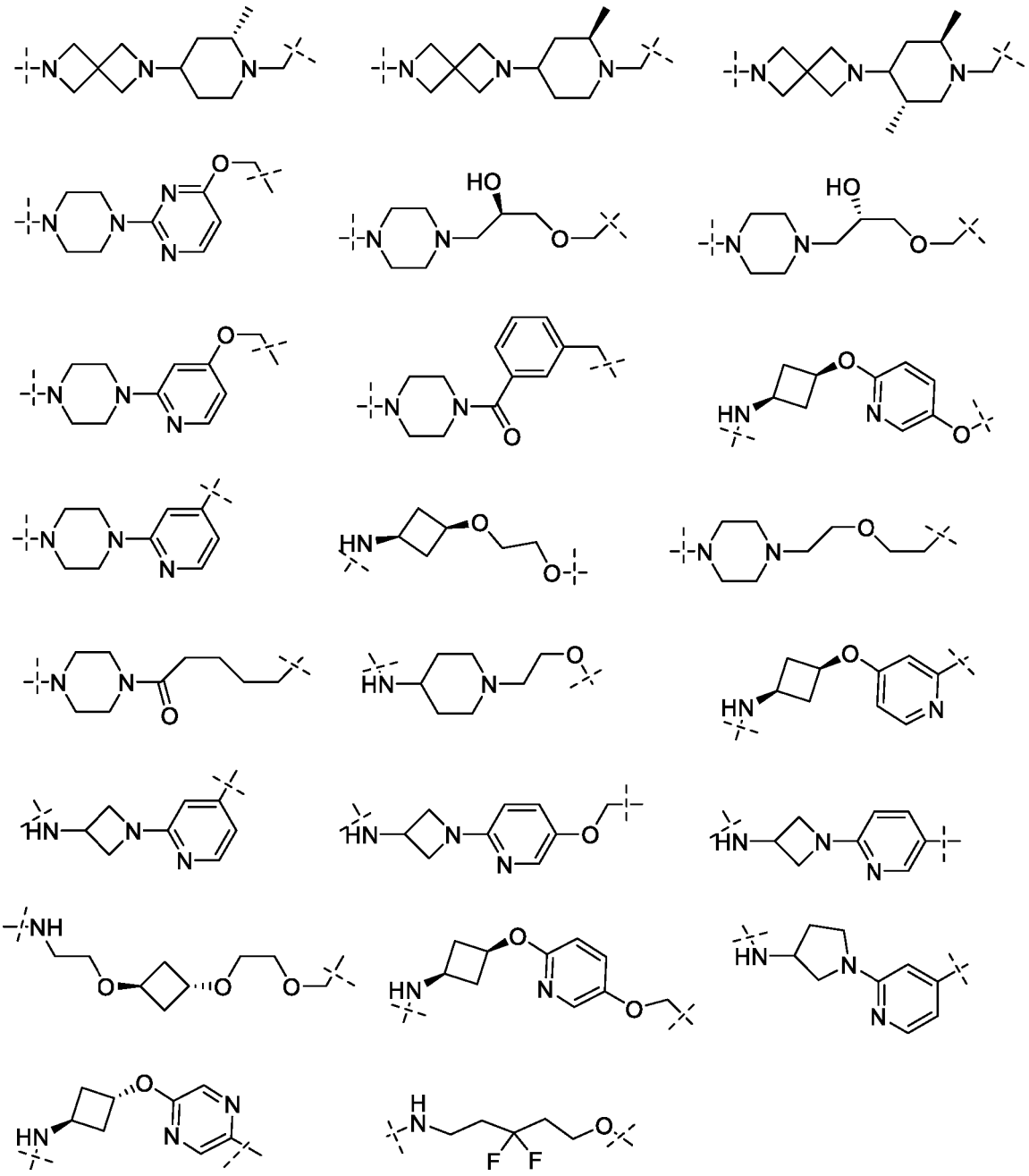

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


X = H, F


X = H, F

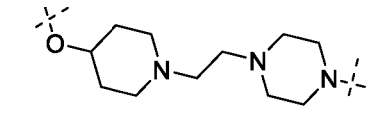
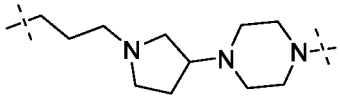
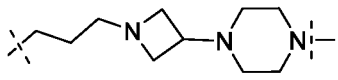
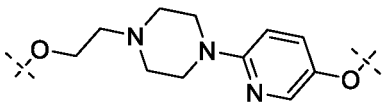
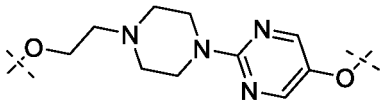
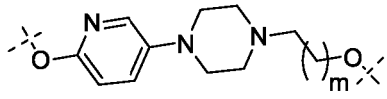
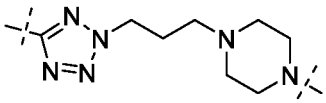
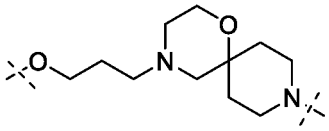
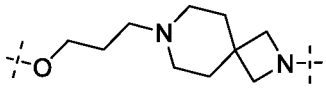
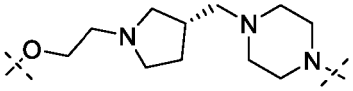
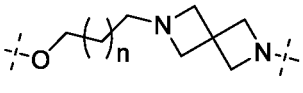
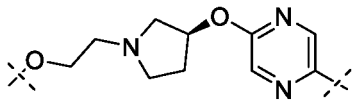
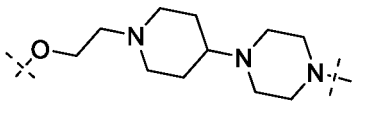
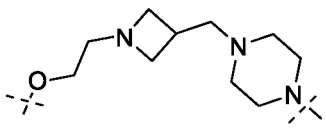
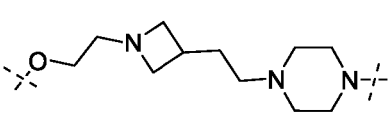
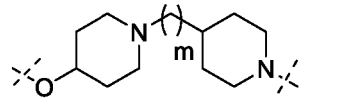
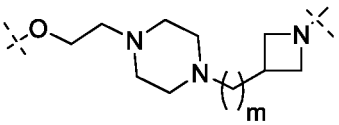
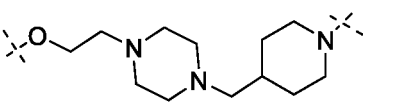
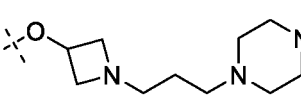
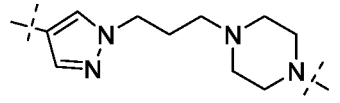
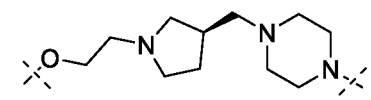
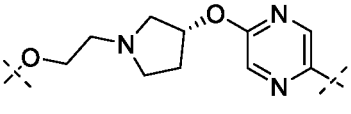
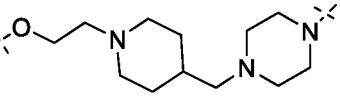
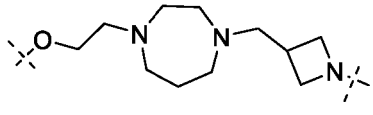
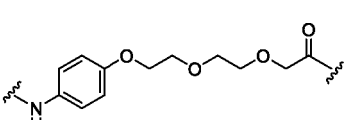
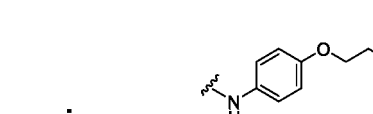
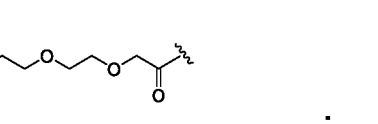
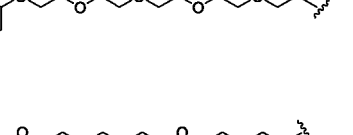
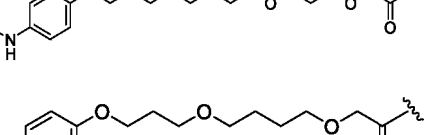


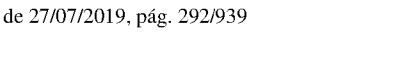


,

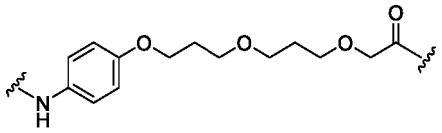
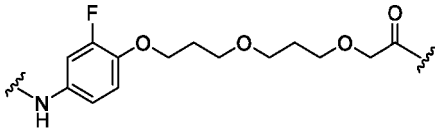
onde cada n e m do ligante peptídico pode ser, independentemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

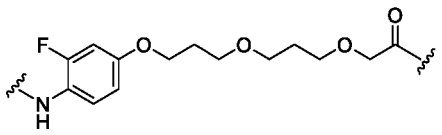
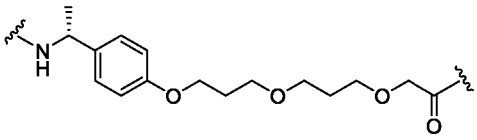
11. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que L é selecionado do grupo consistindo em:

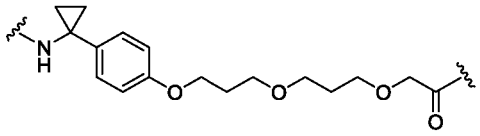
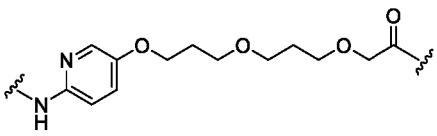






























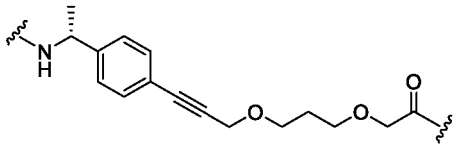
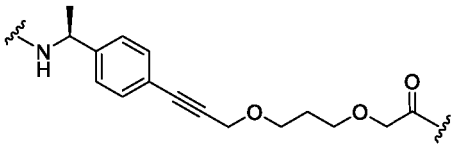



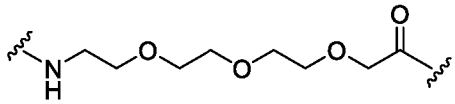
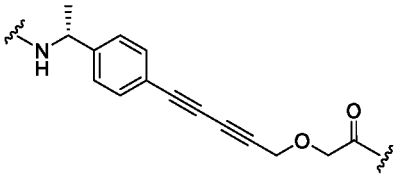
Petição 870190071942, de 27/07/2019, pág. 292/939

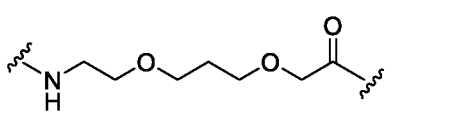
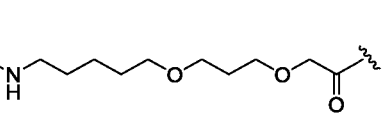

;

;

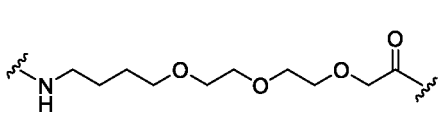
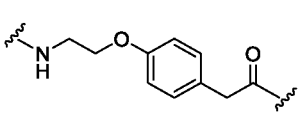
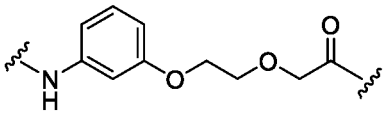

;

;

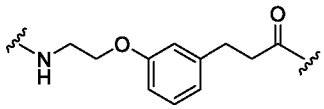
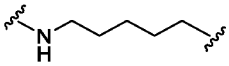
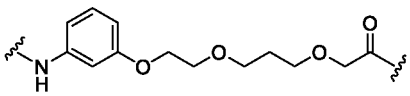

;

;

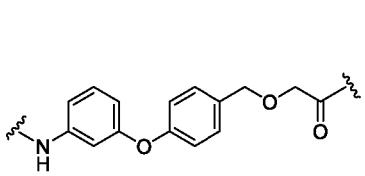
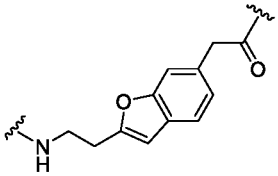
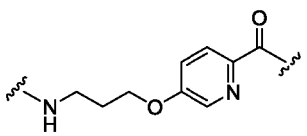

;

;

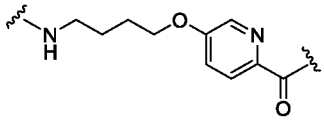
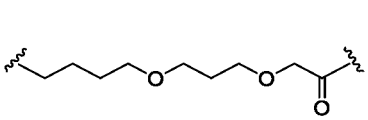
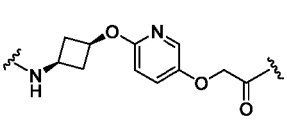

;

;

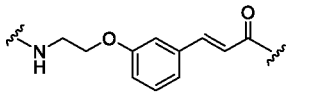
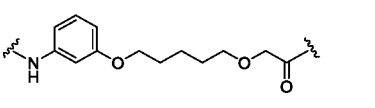
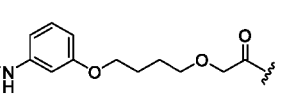

;

;

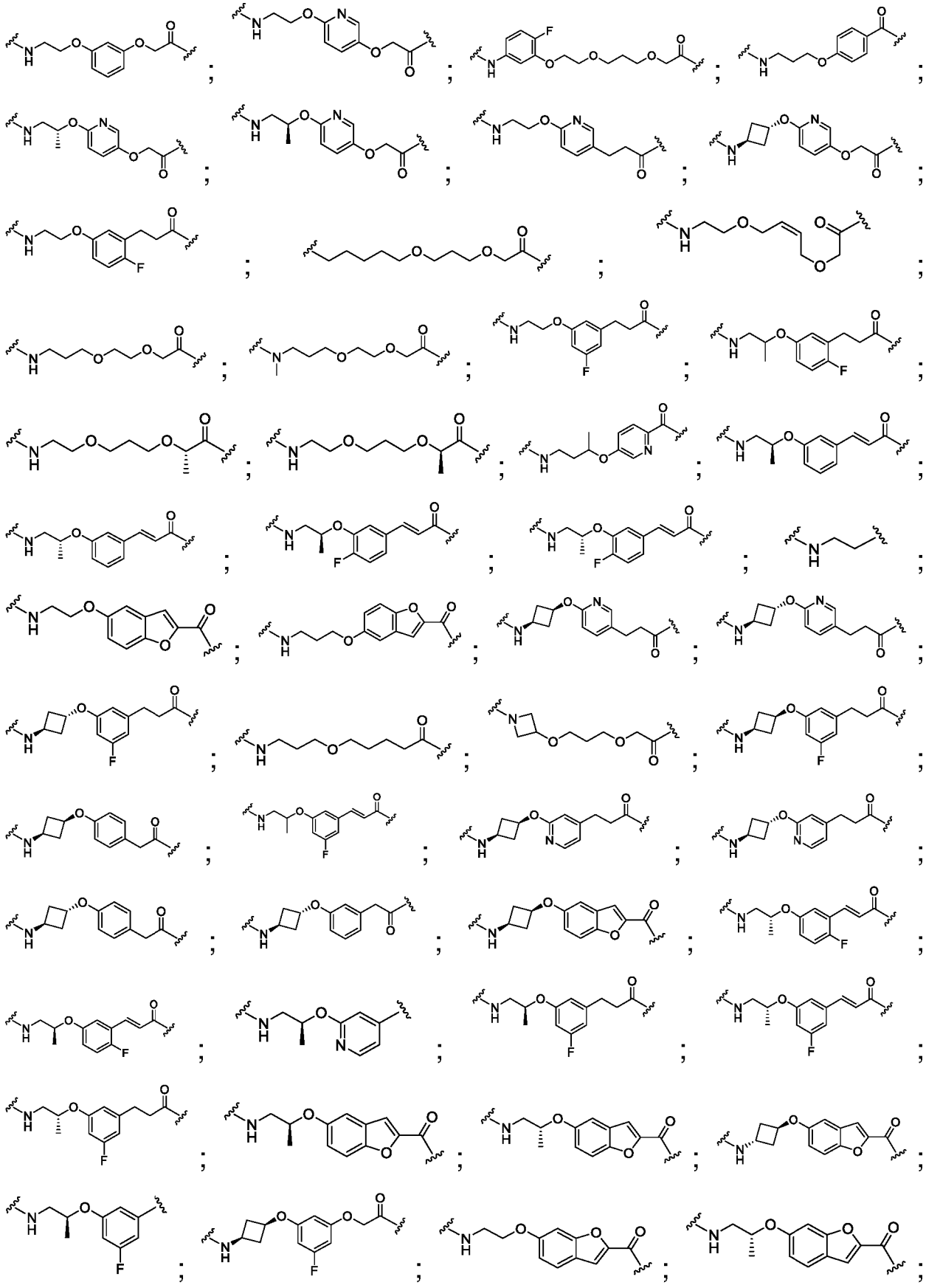

;

;

;

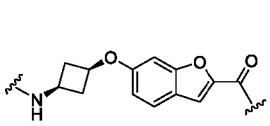
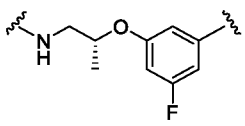
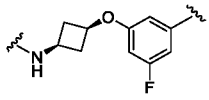
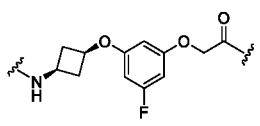
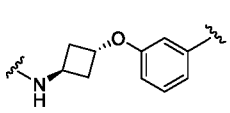
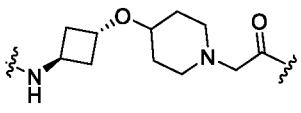
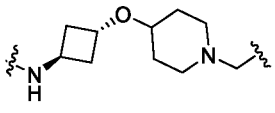
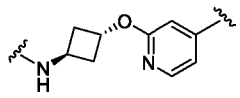

;

;

;


;

;

;

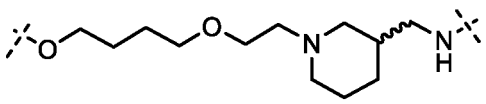
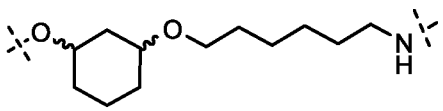

;

;

;

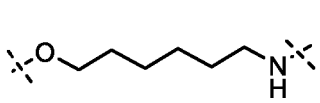
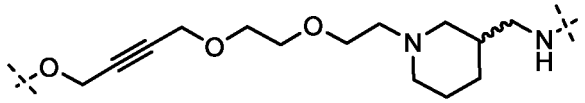

;

;

;

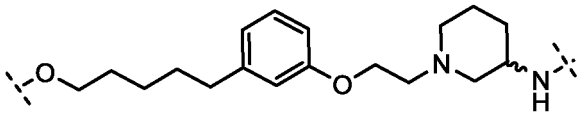


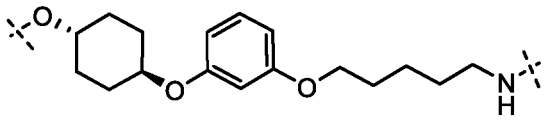
 ;  ;  ;  ;  ;  ;  e  , em que cada m e n é independentemente selecionado dentre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

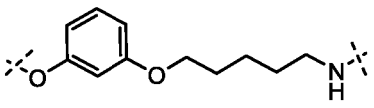
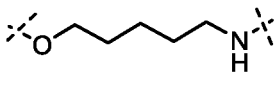
12. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

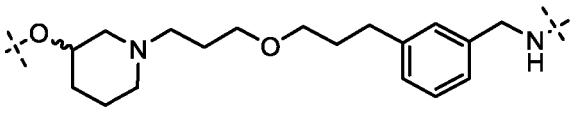
 ;  ;

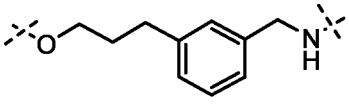
 ; 

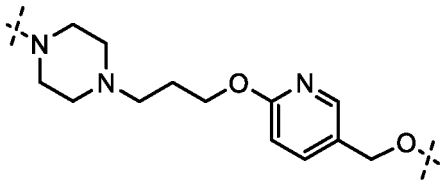
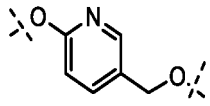
 ;

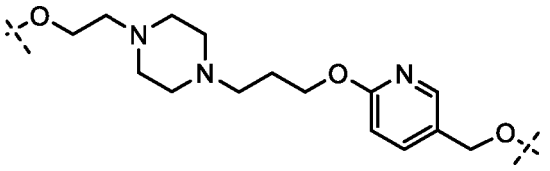
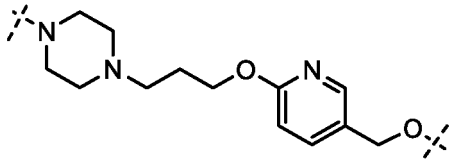
 ;

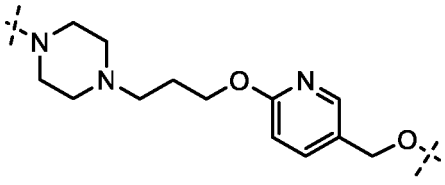
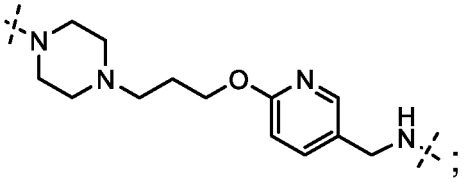
 ;  ;

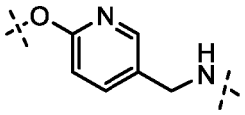
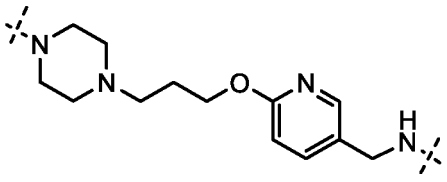
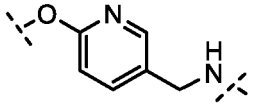
 ;

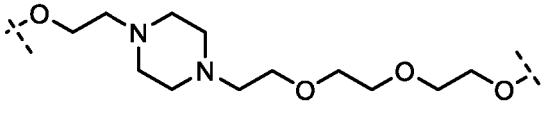
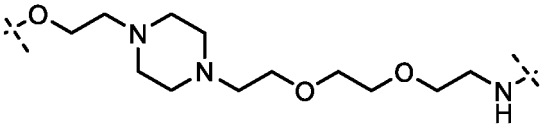
 ;

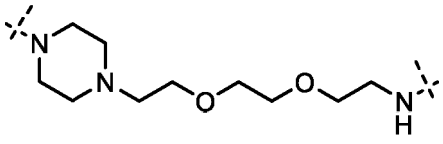
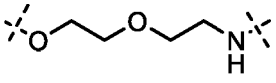

;

;

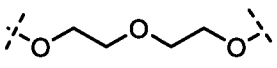

;

;

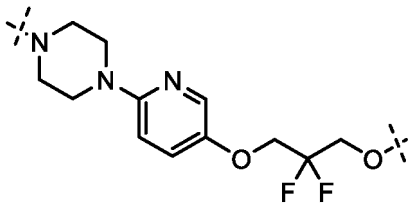
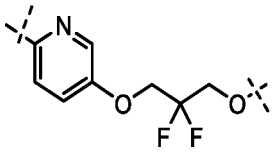
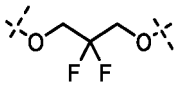

;

;

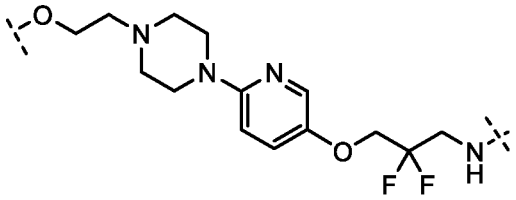
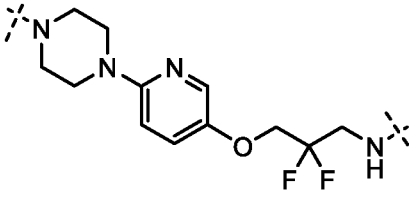

;

;

;

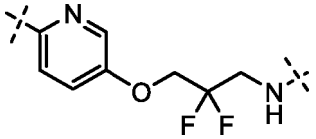

;

;


;

;

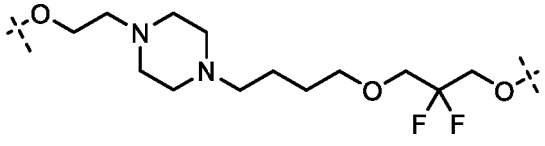


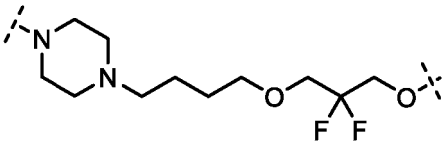
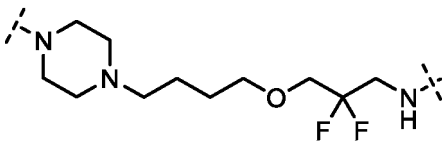

;

;

;

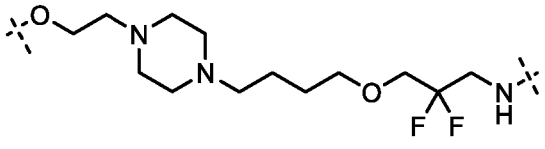
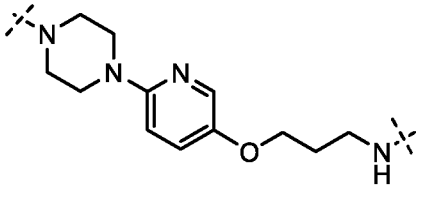

;

;

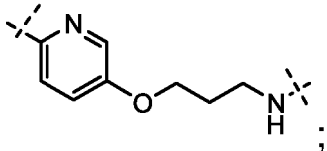
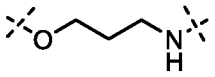

;

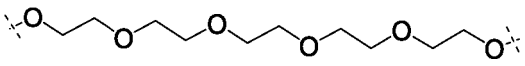
;

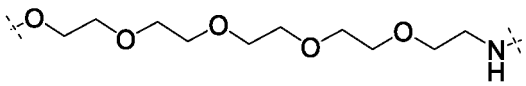

;

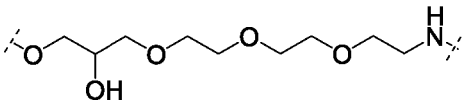
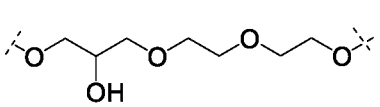

;

;

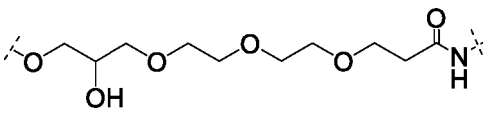
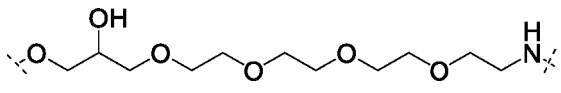

;

;

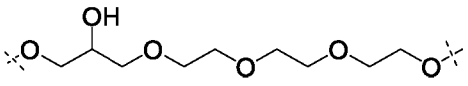
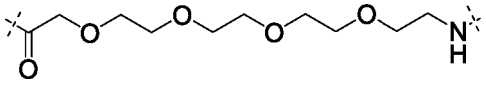

;

;

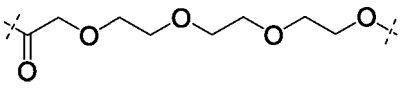
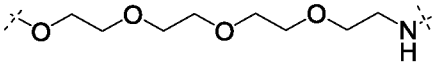

;

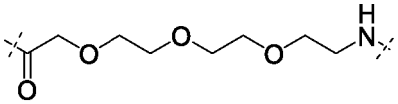
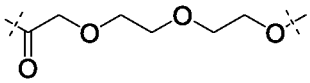


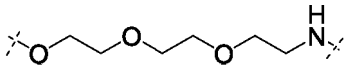

;

;

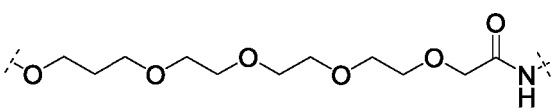
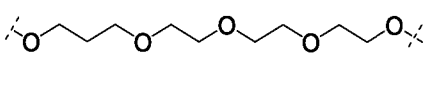

;

;

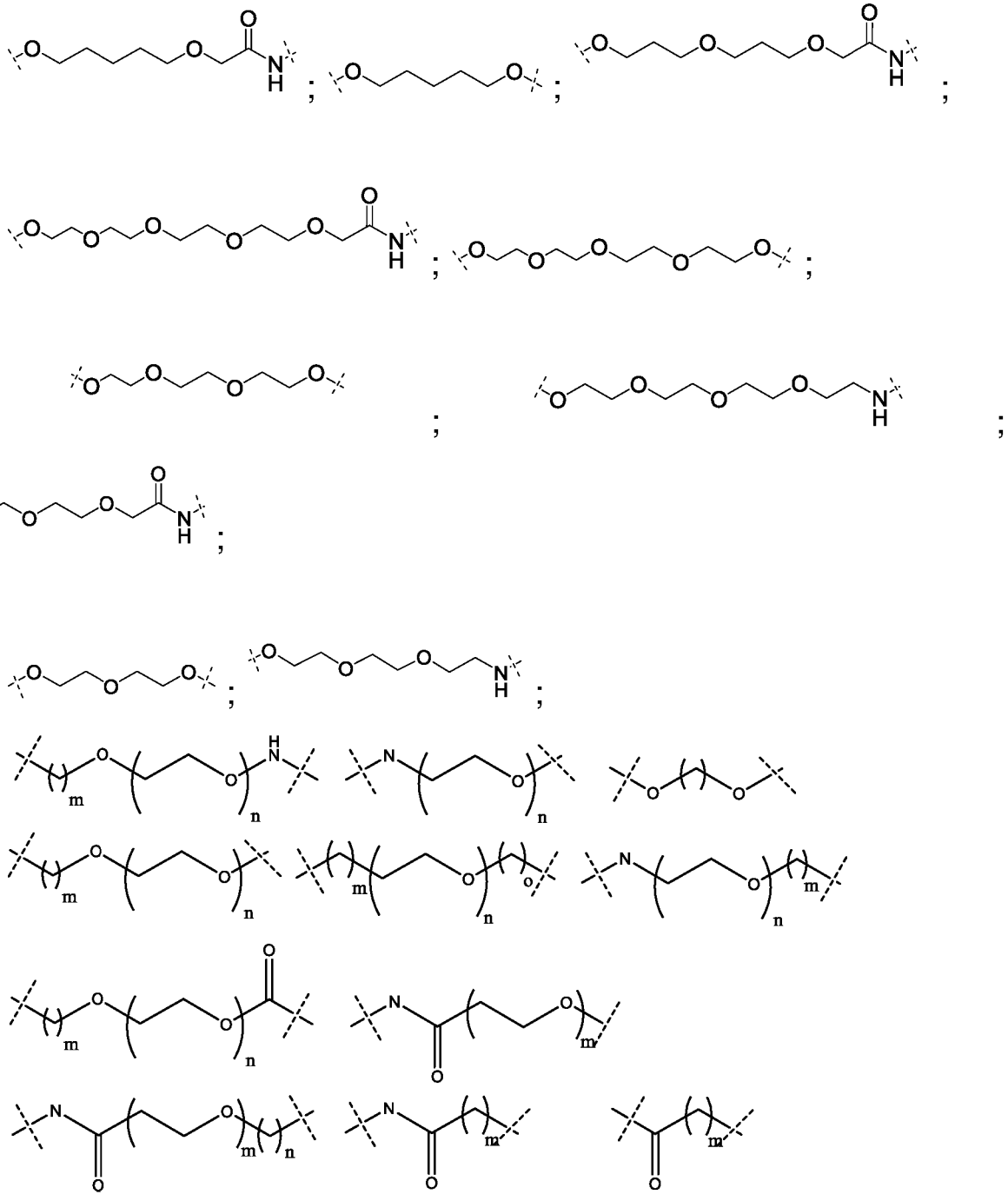

;

;

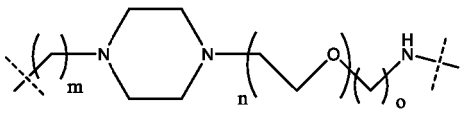

;

;

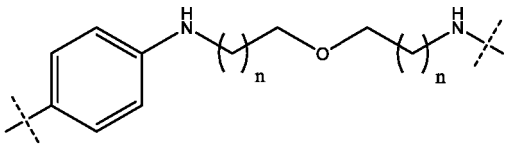

;

;

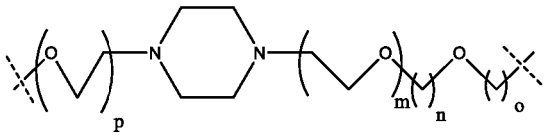

;

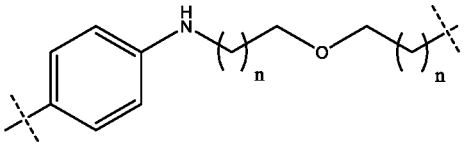

;

;

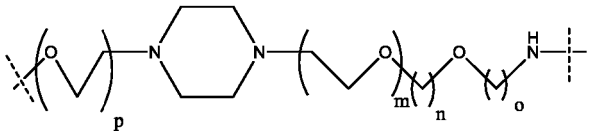


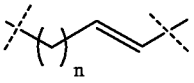


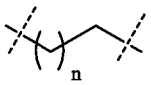


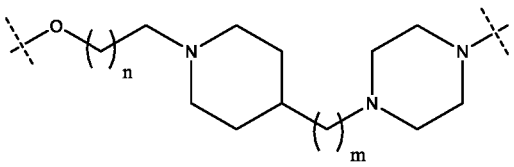


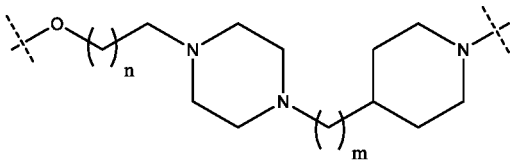


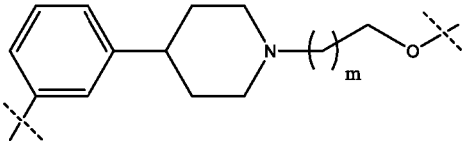


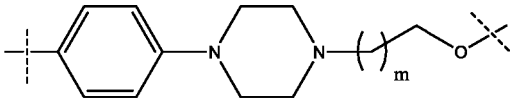


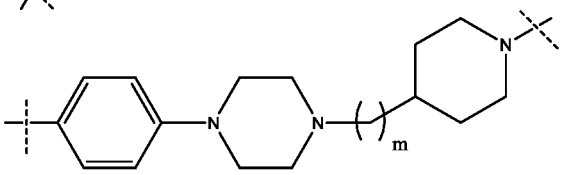


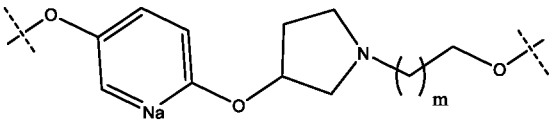


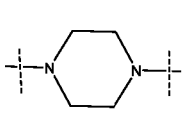


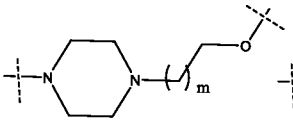


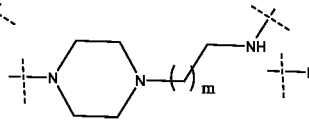


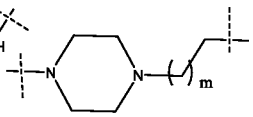


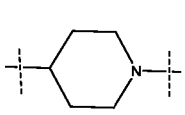


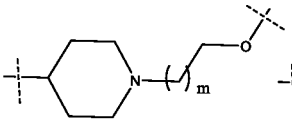


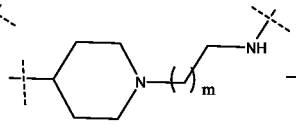


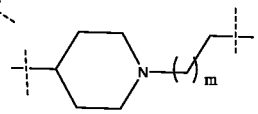


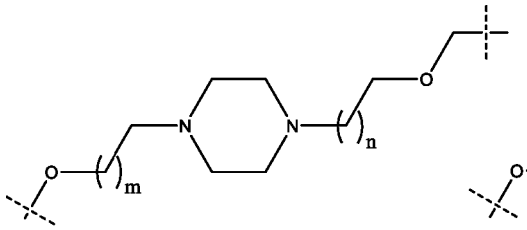


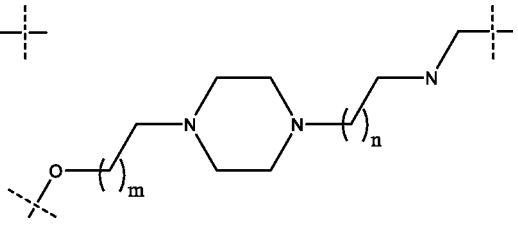


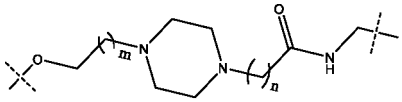


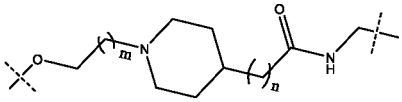


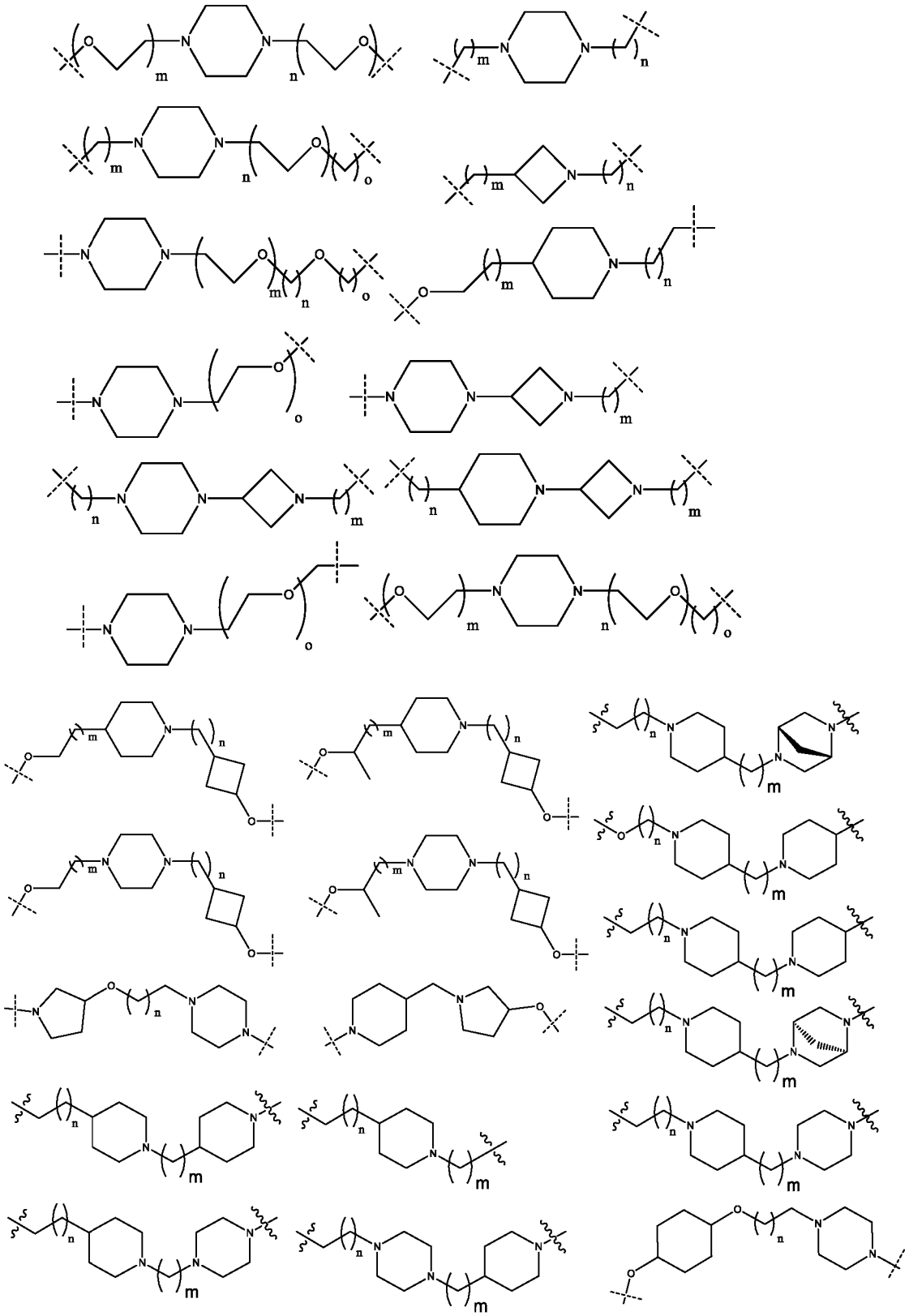


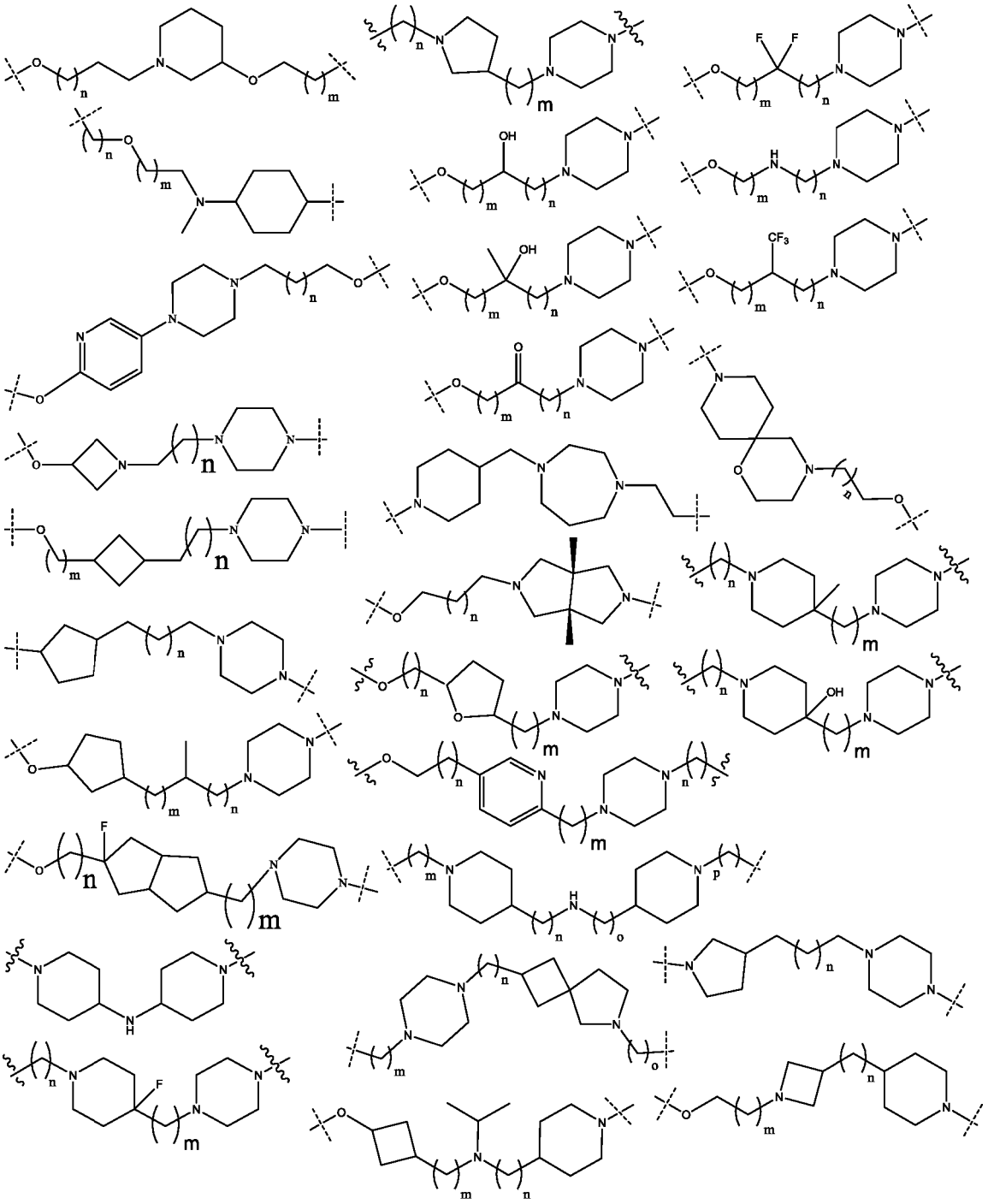


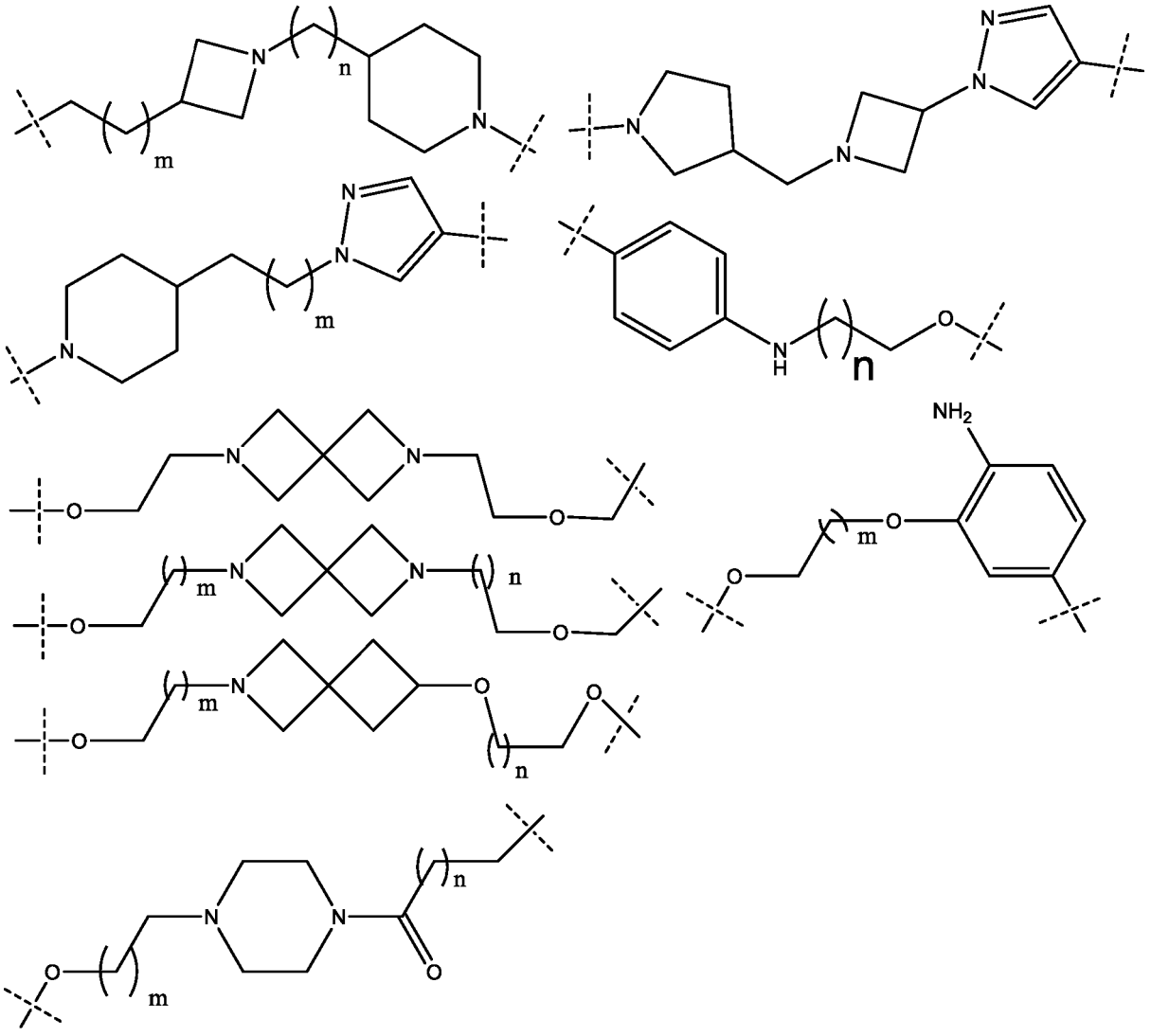


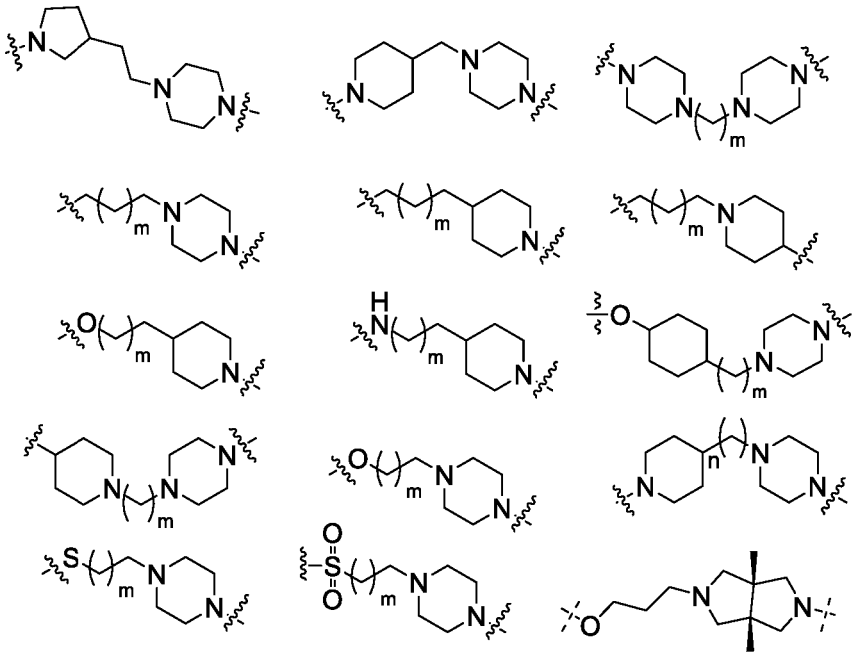


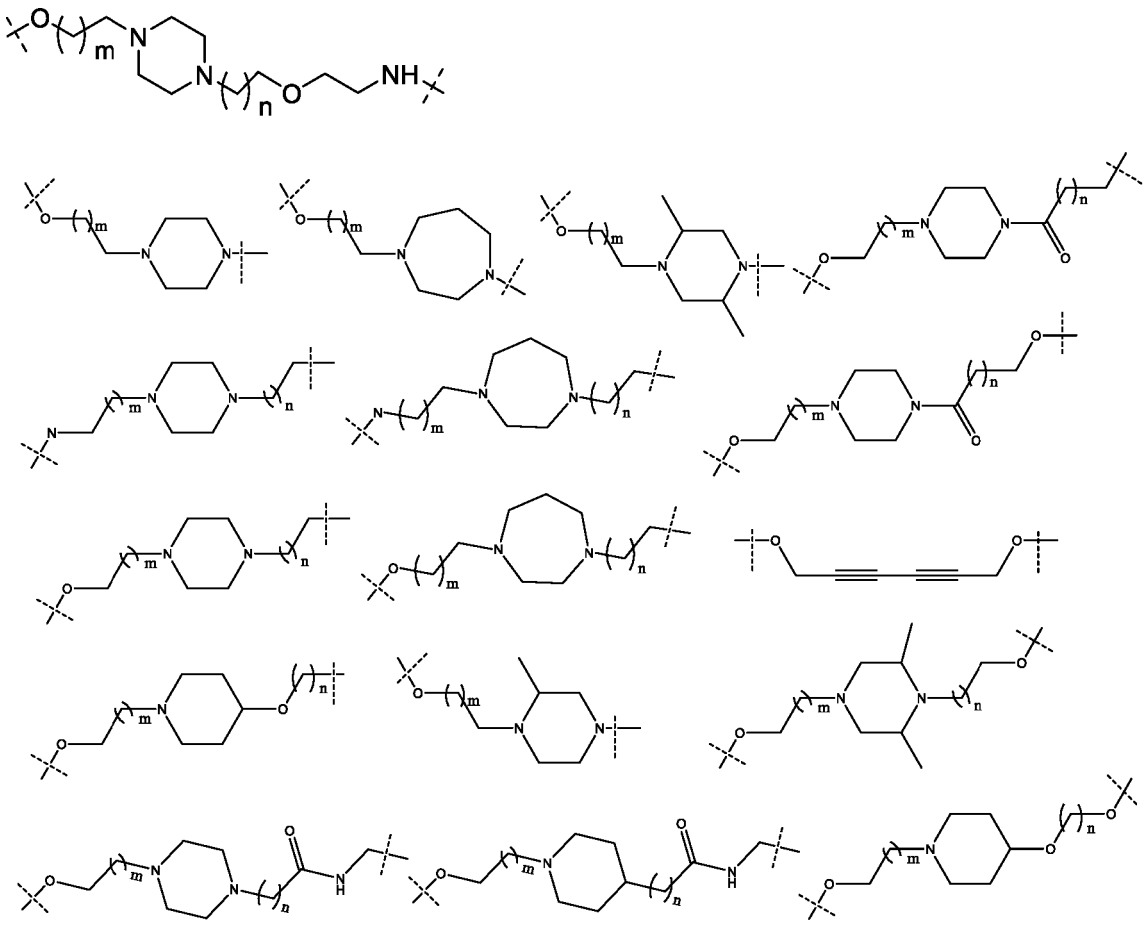


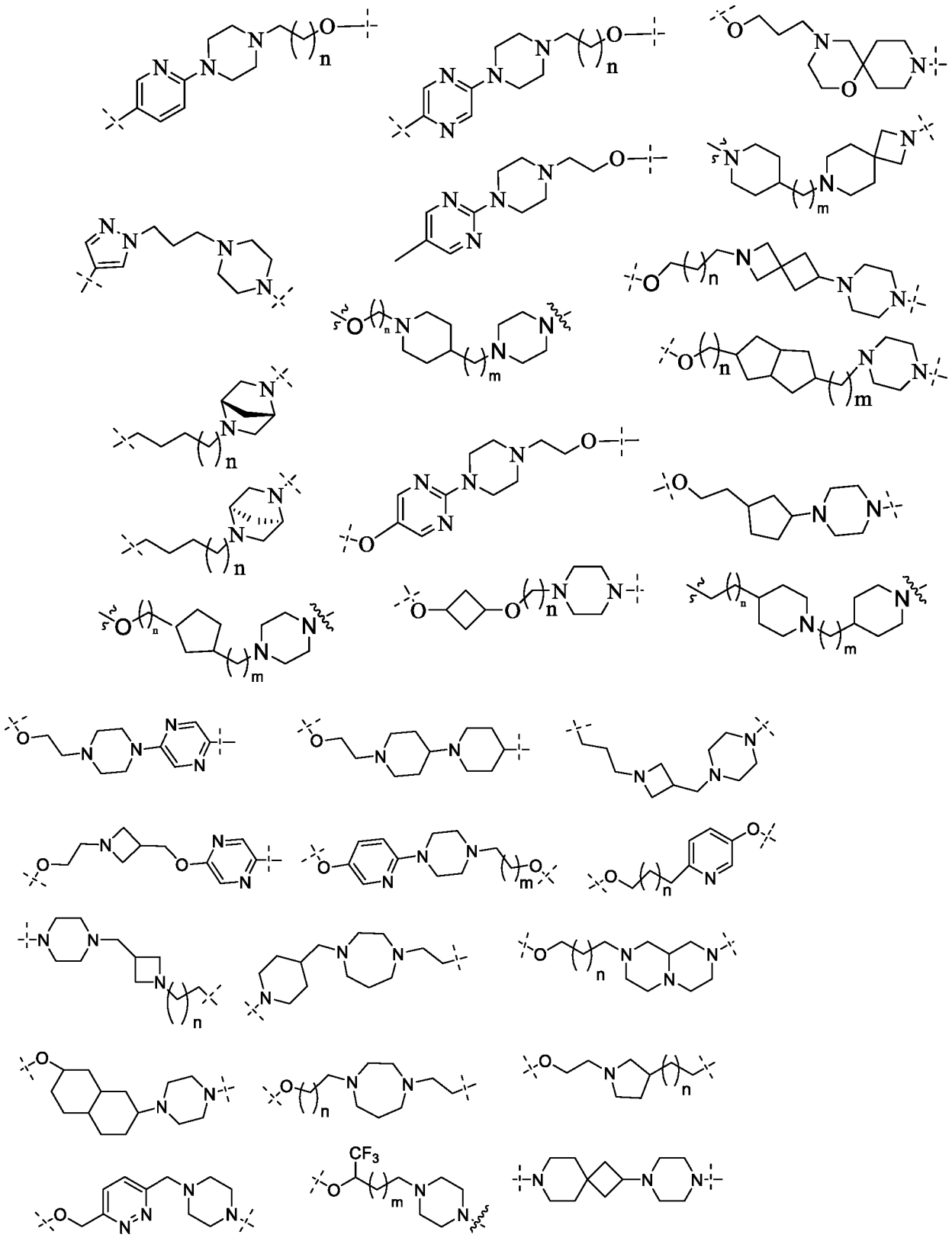


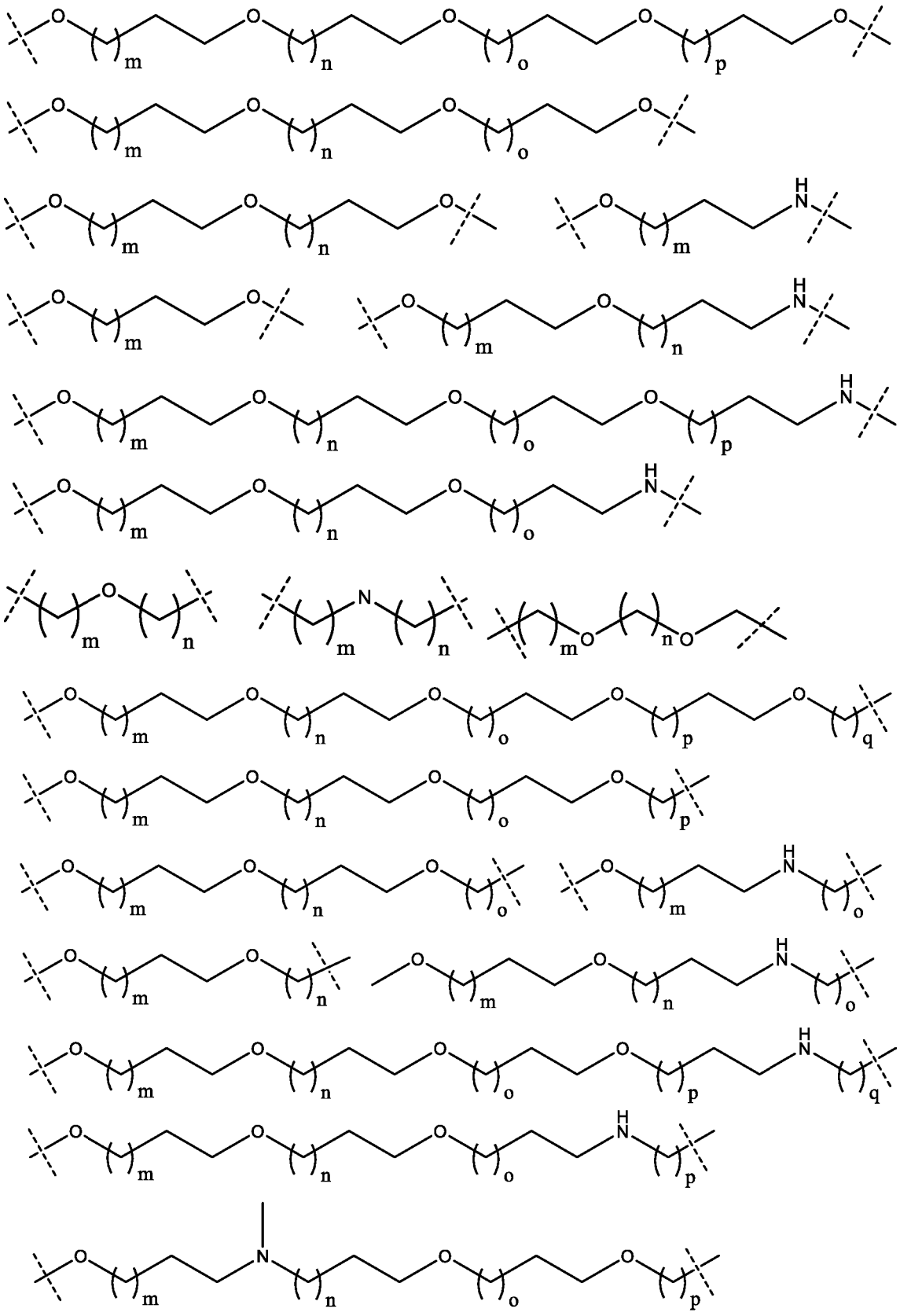


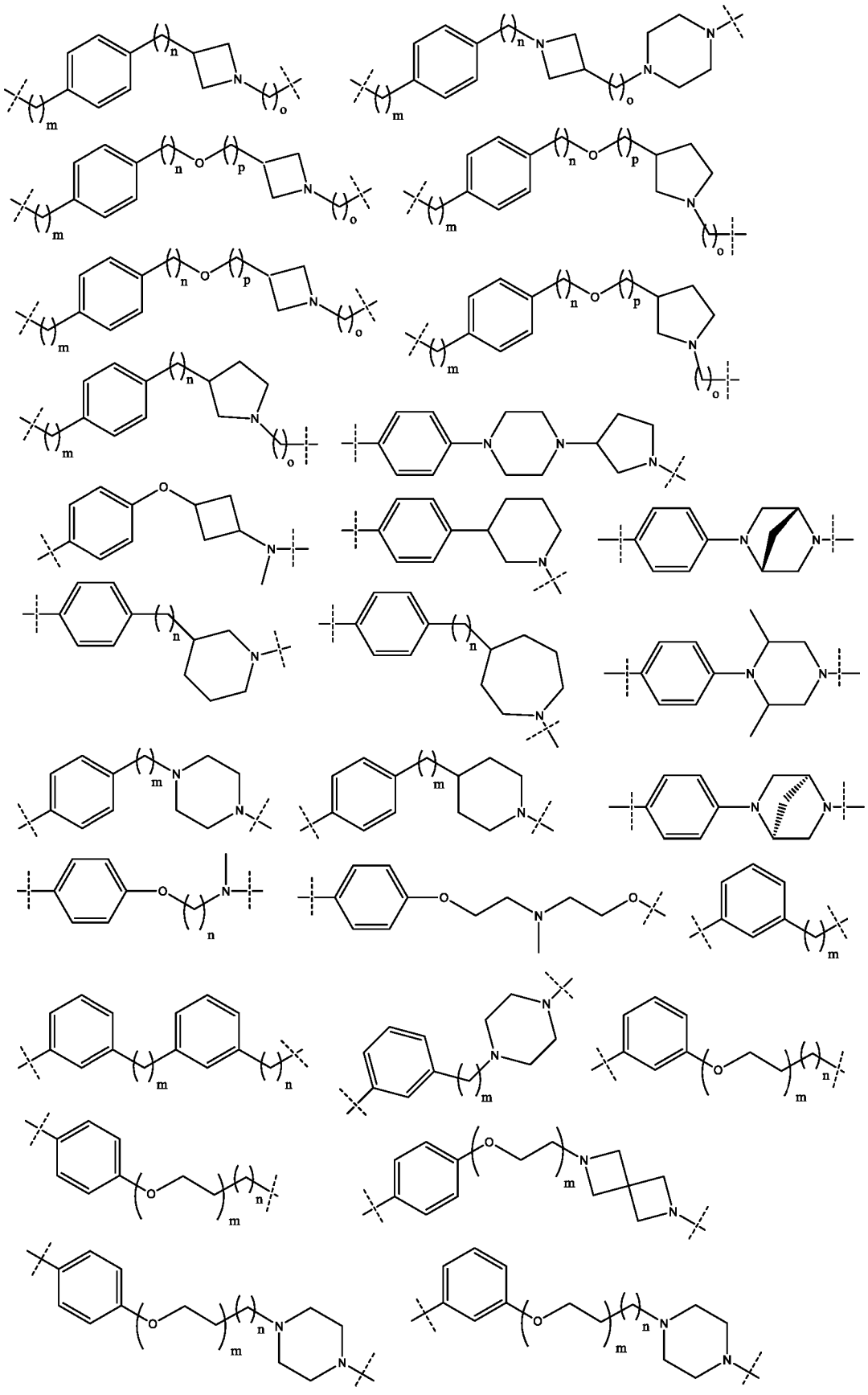


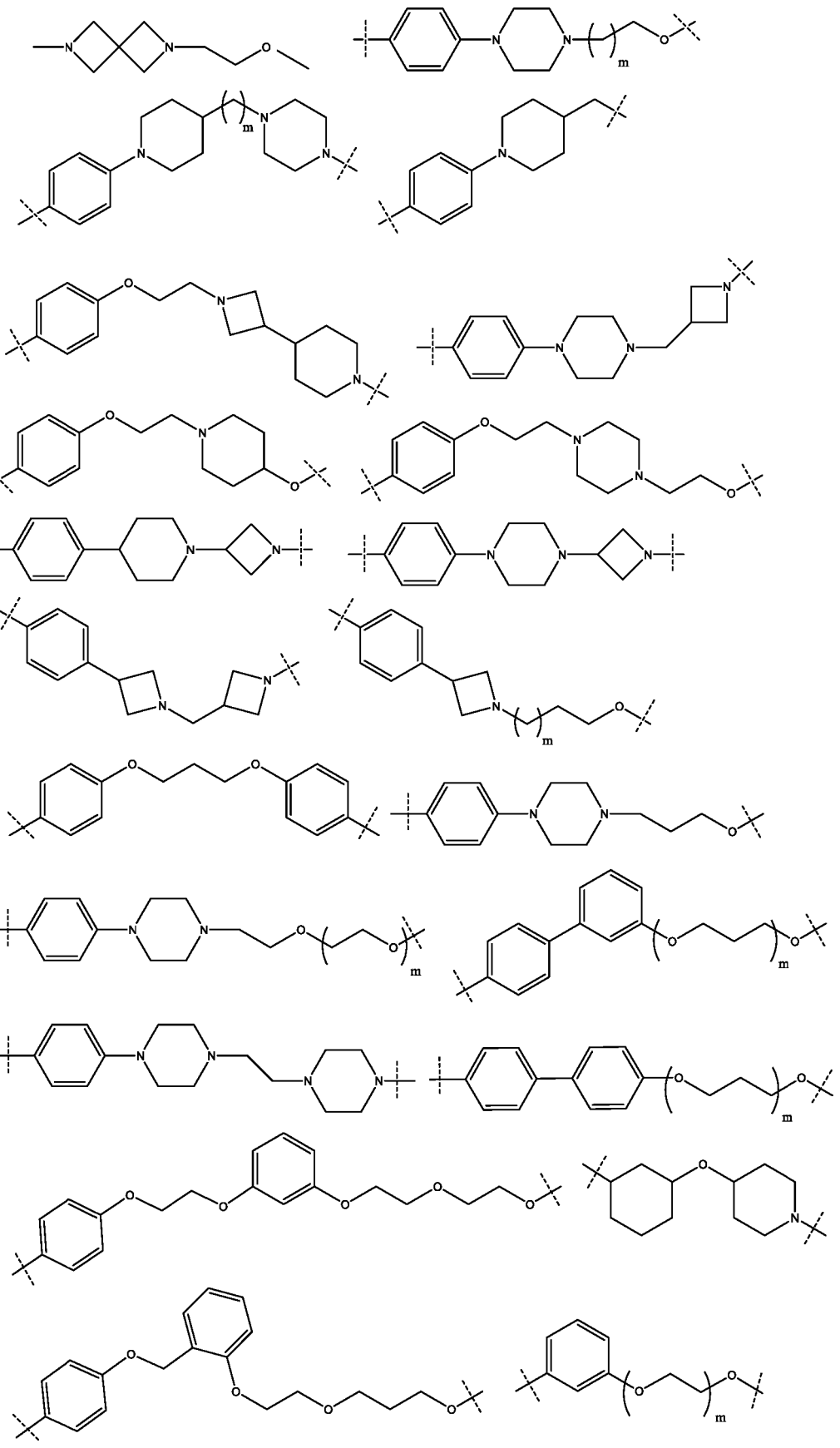


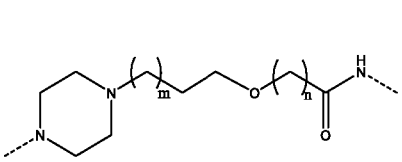


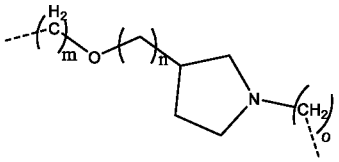


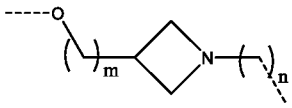


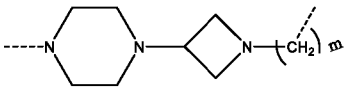


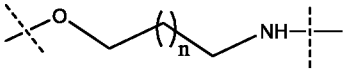


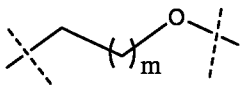


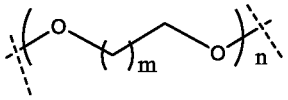


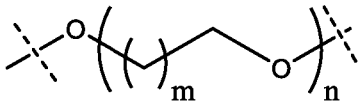


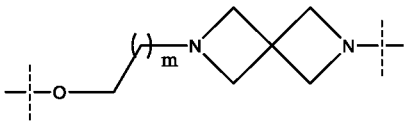




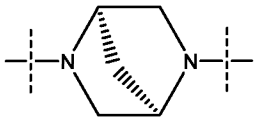


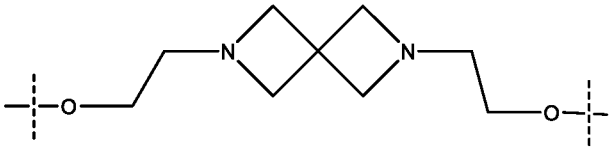


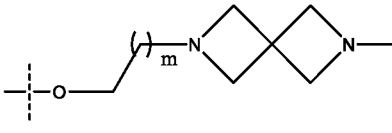


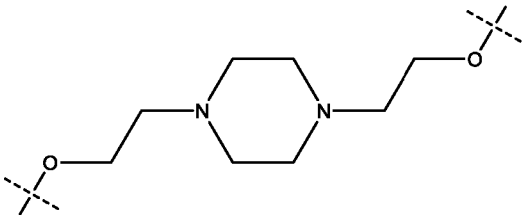


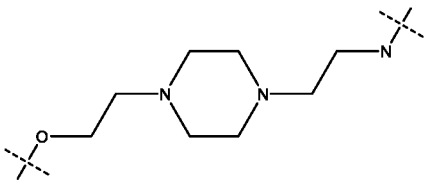


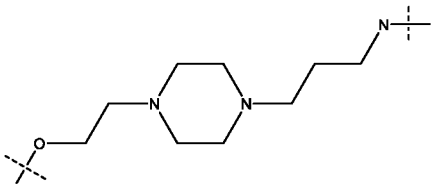


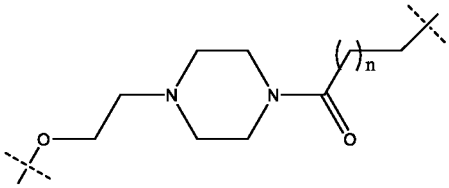


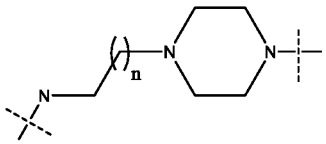


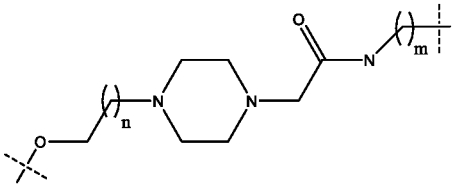


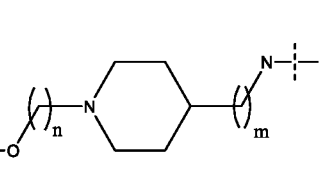


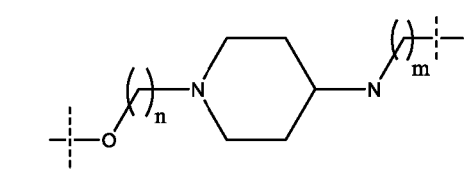


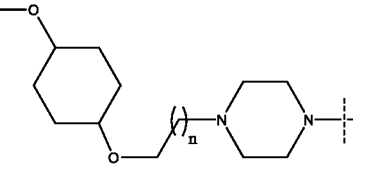


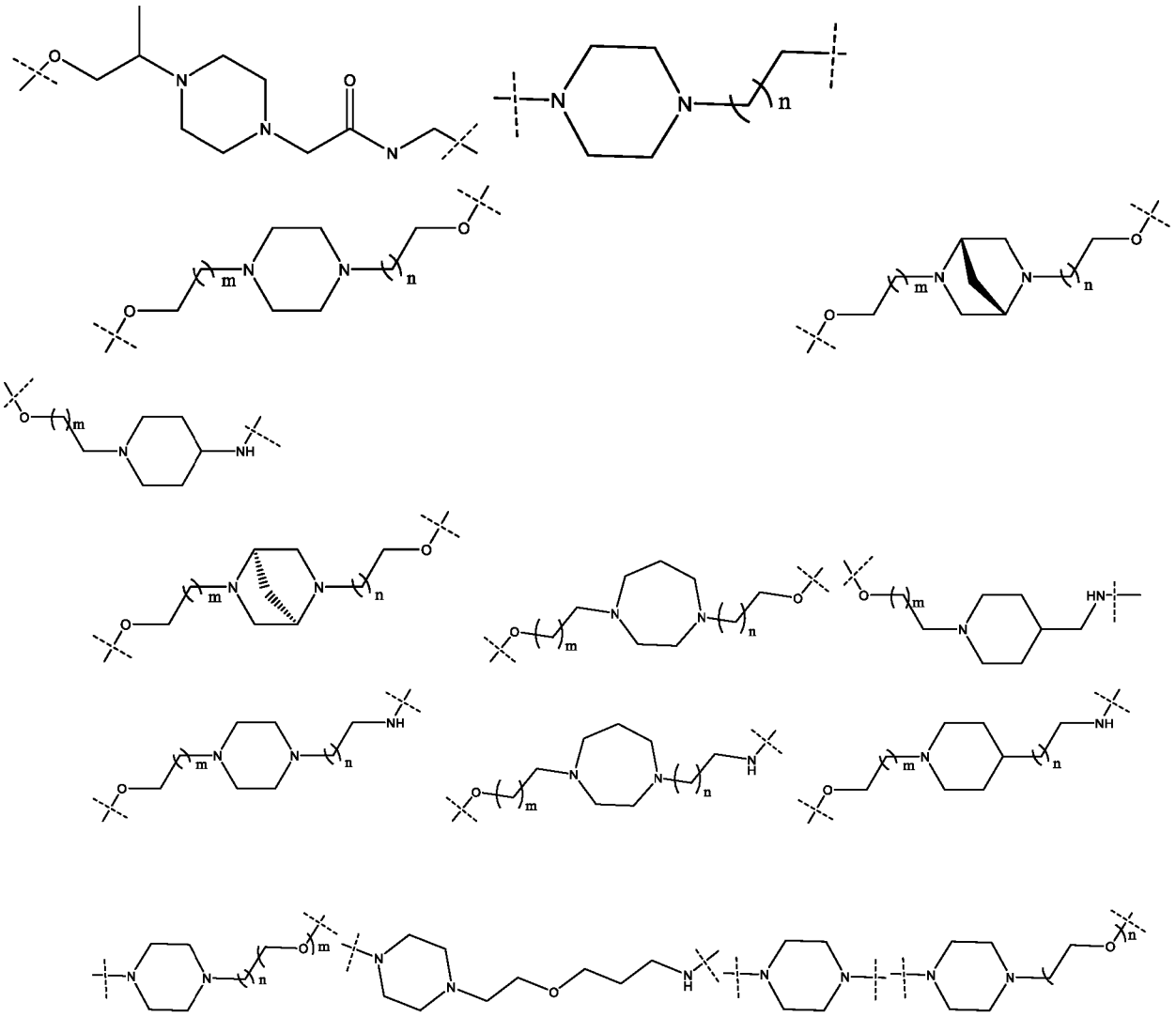


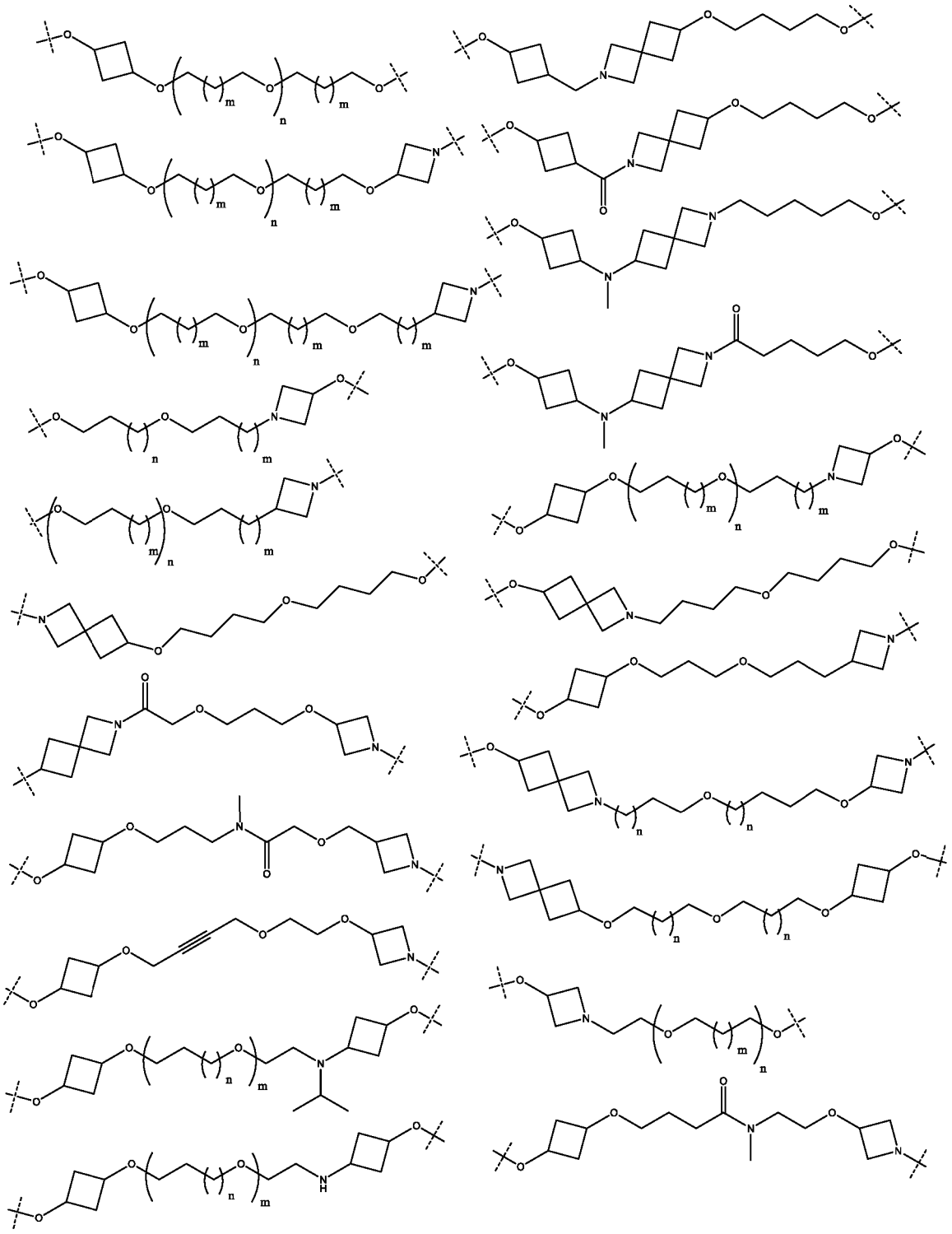


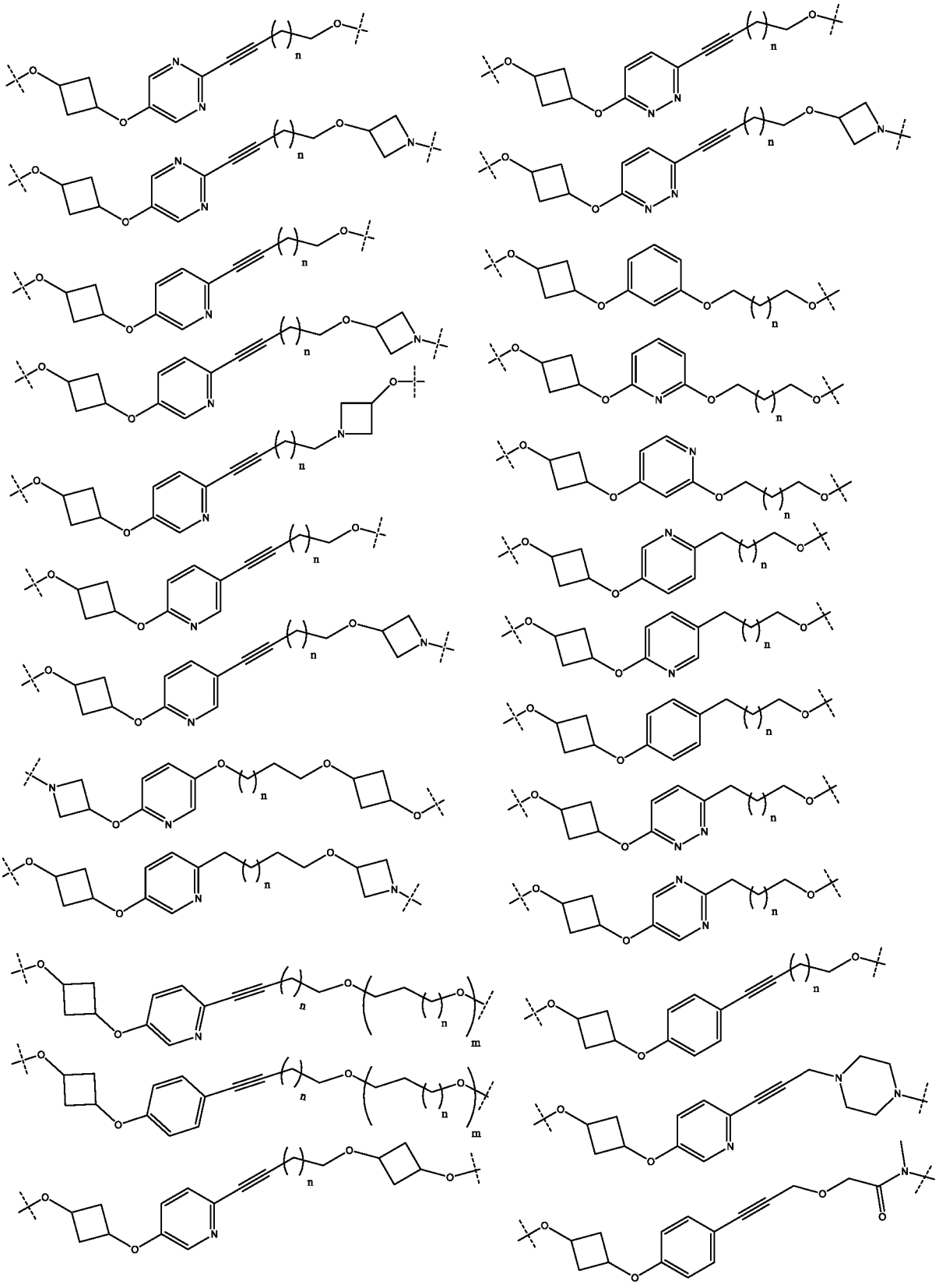


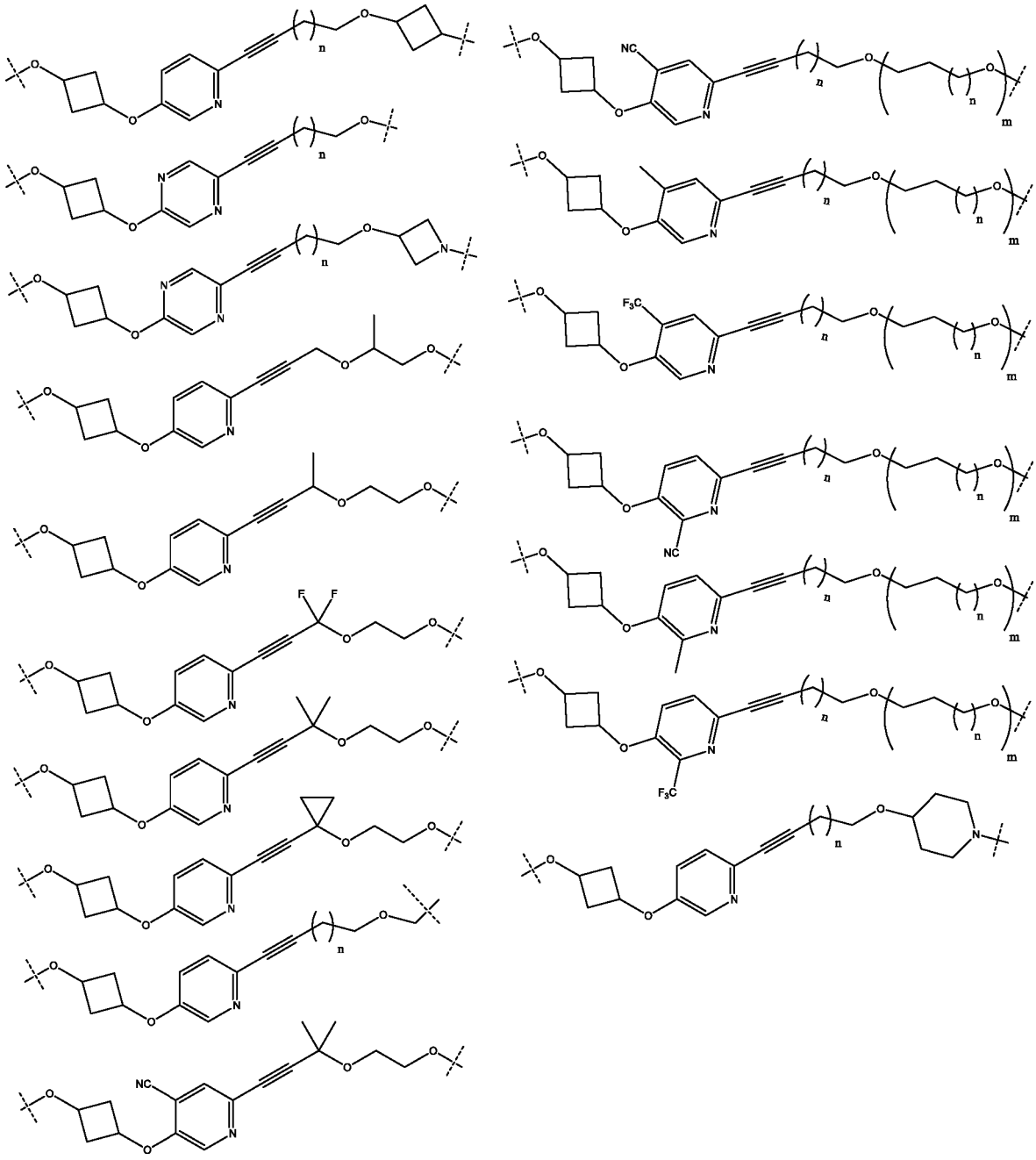


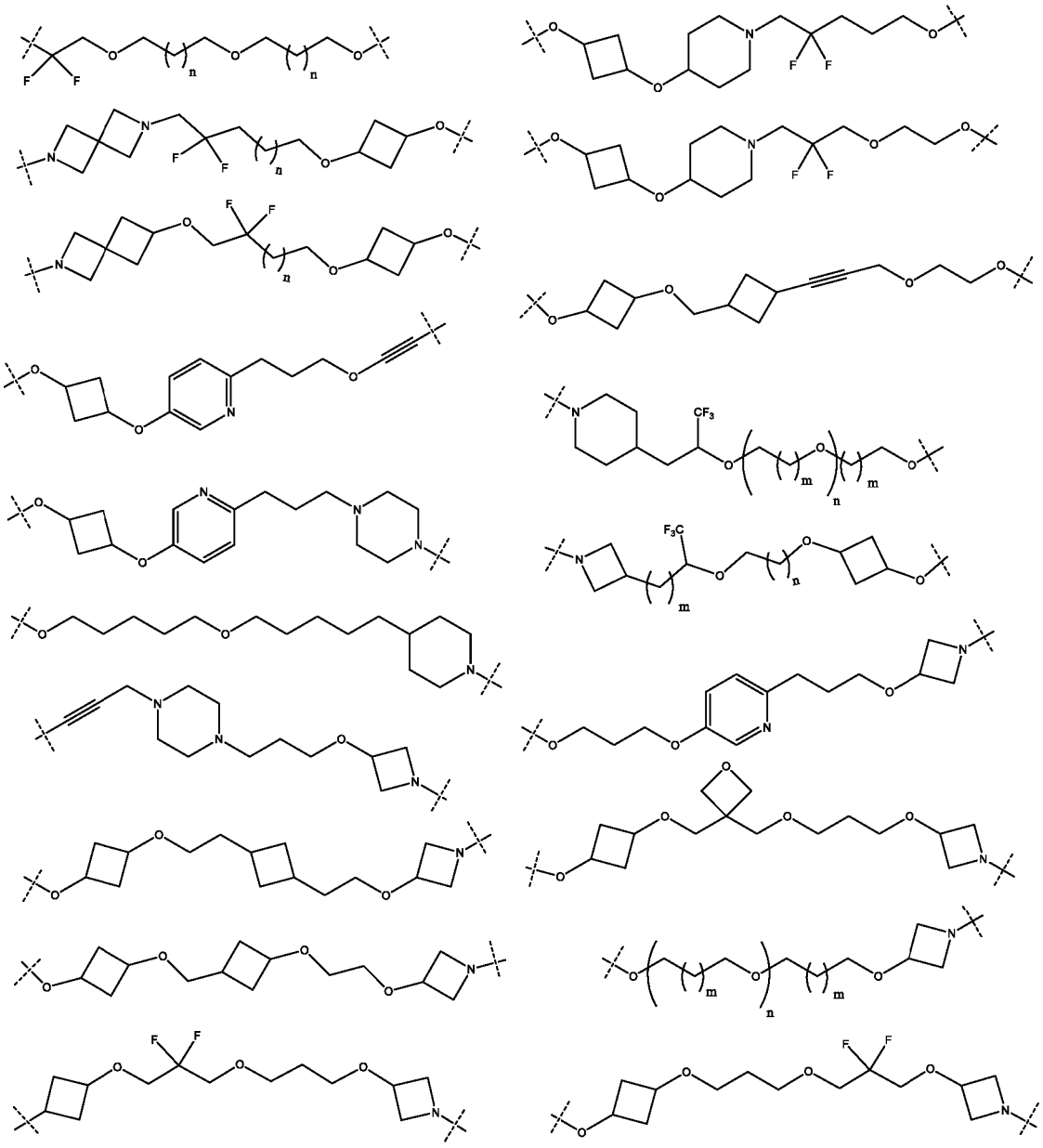


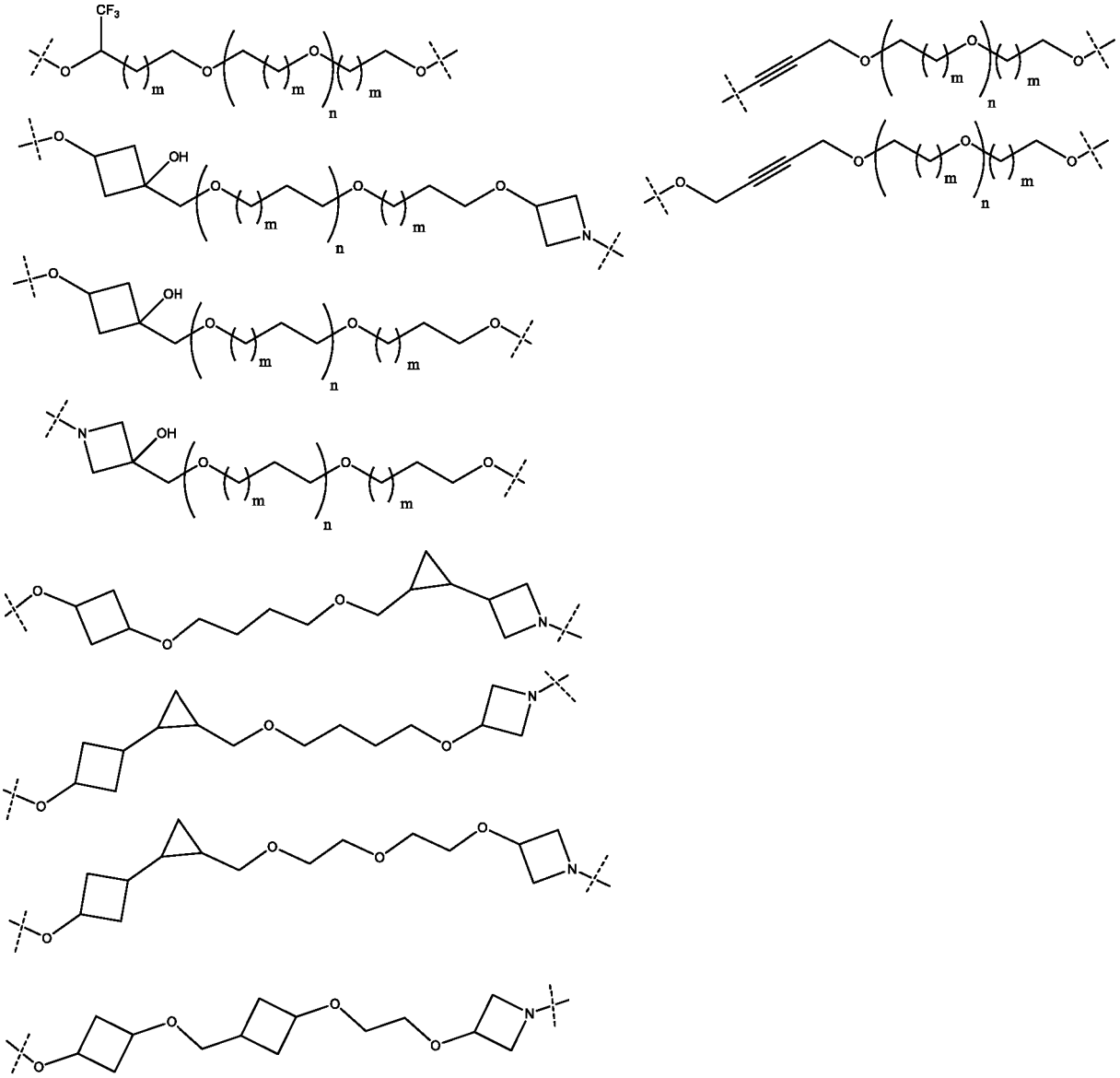


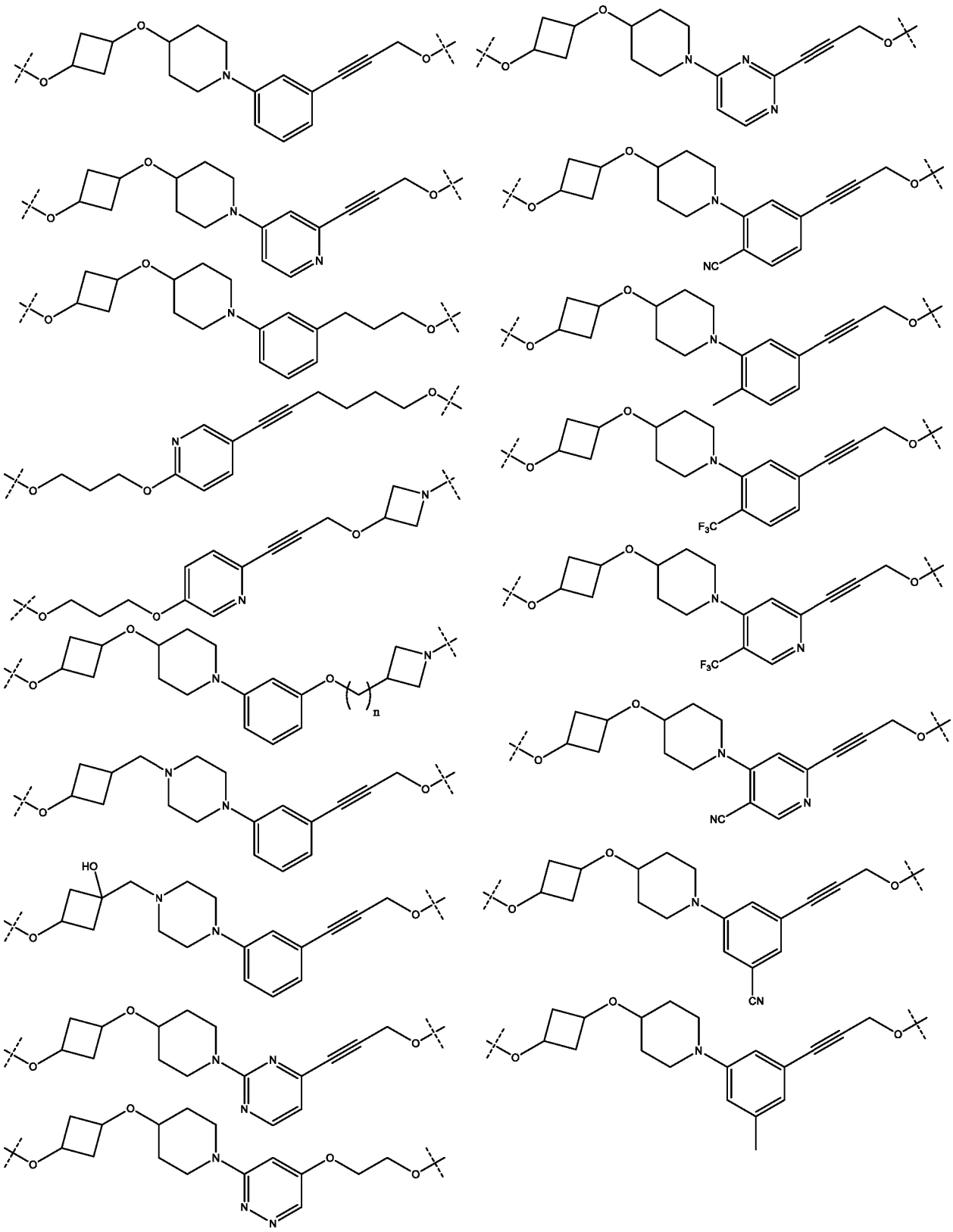


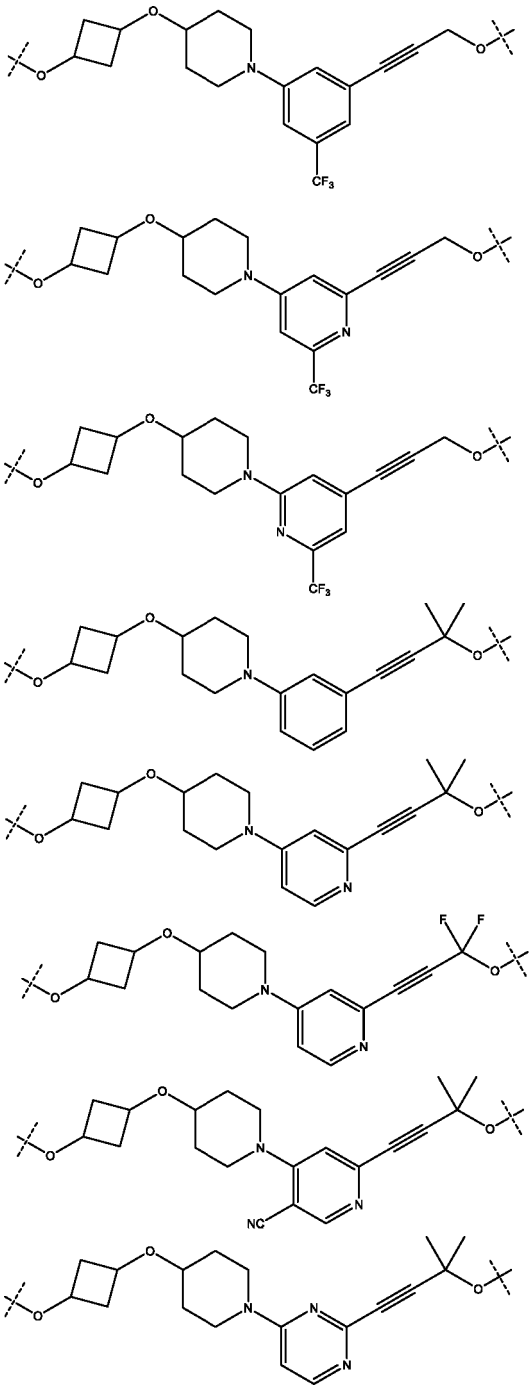


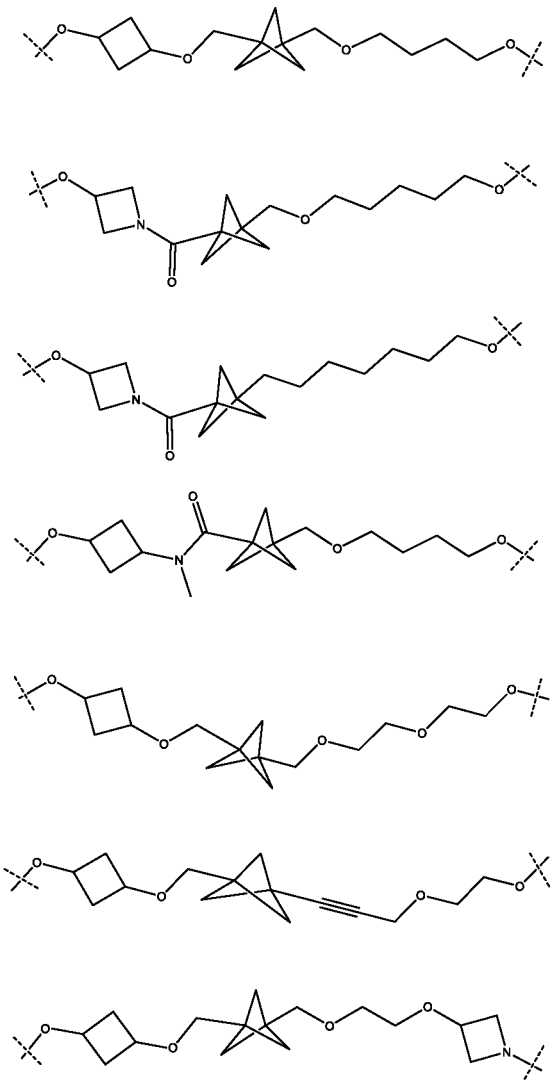


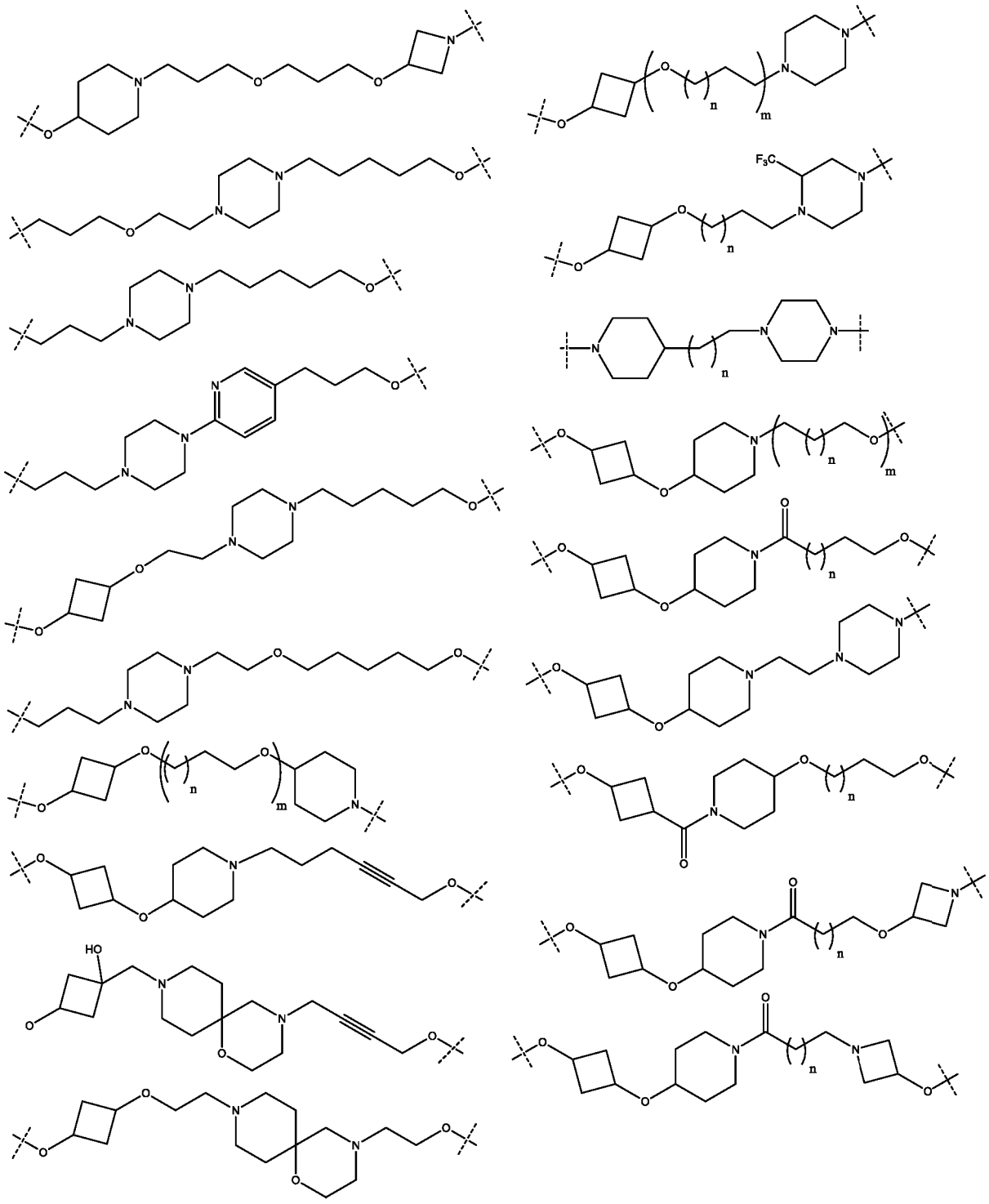


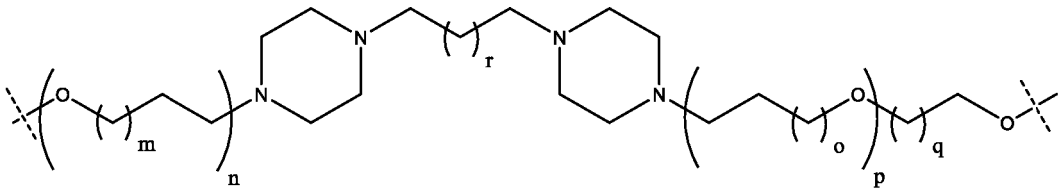


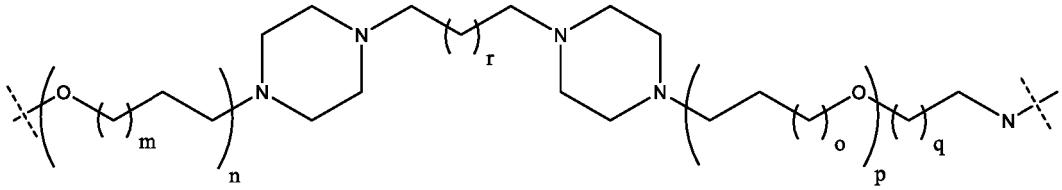


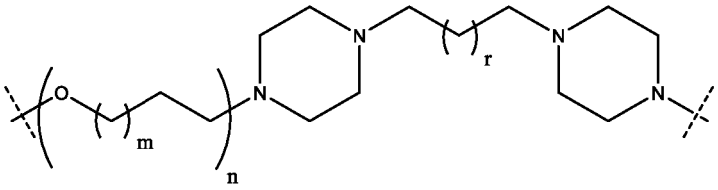


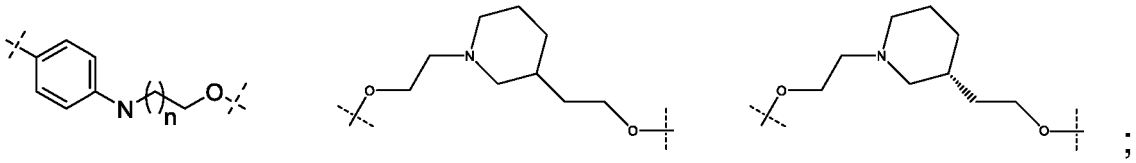


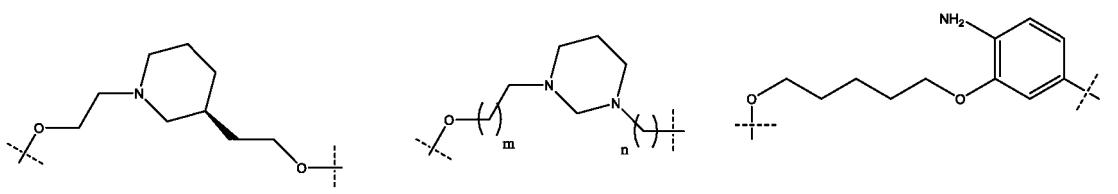


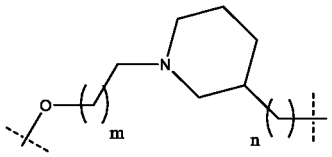


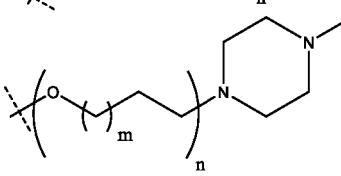




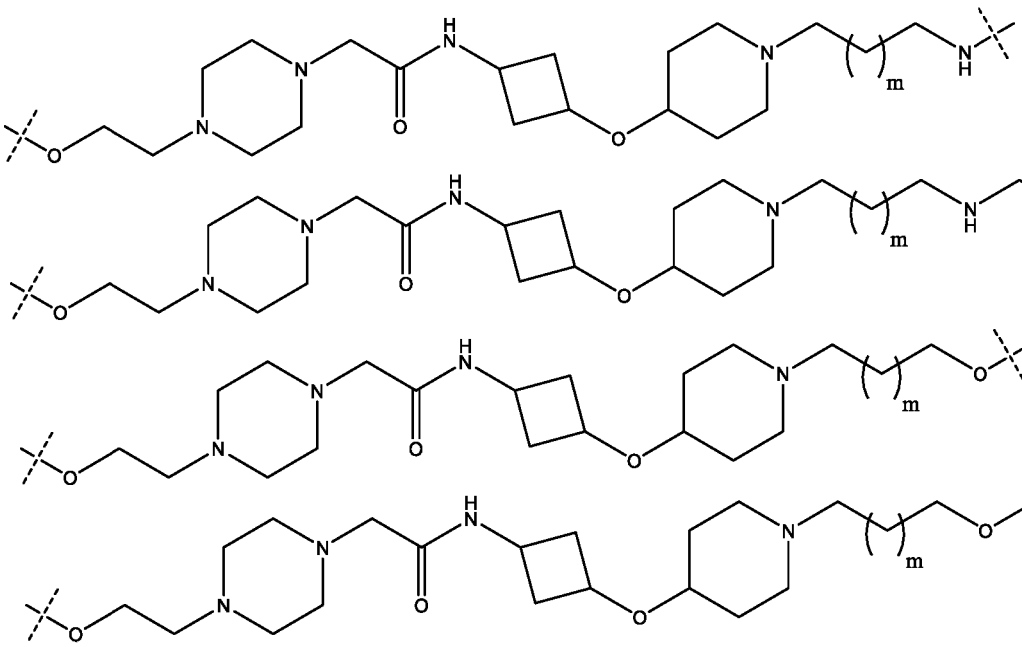


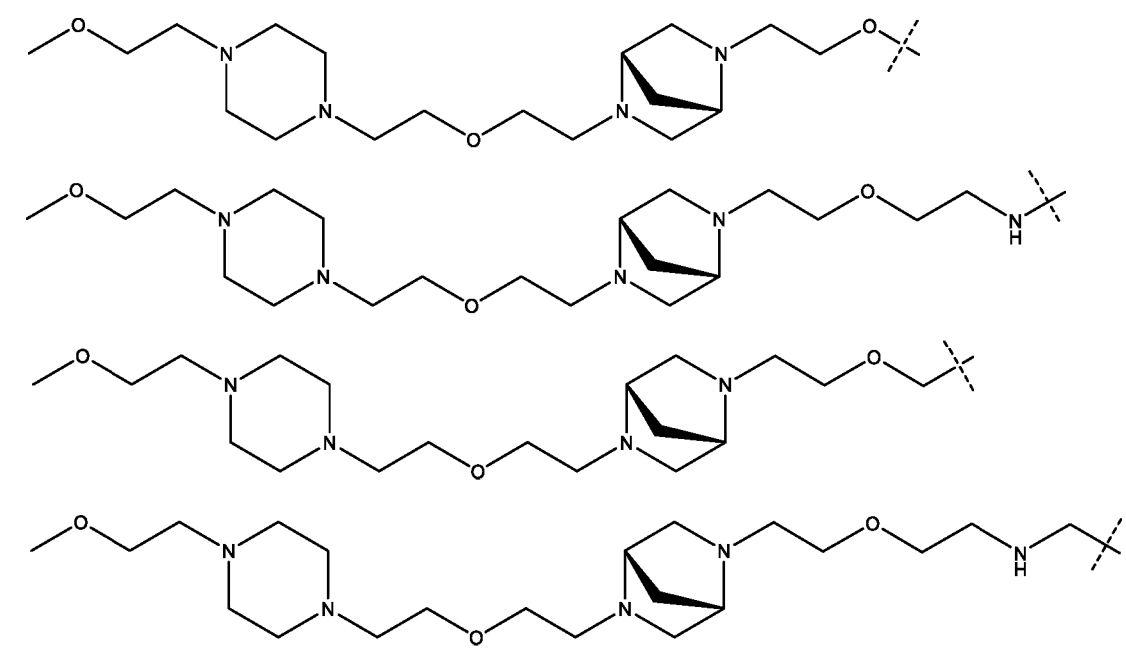


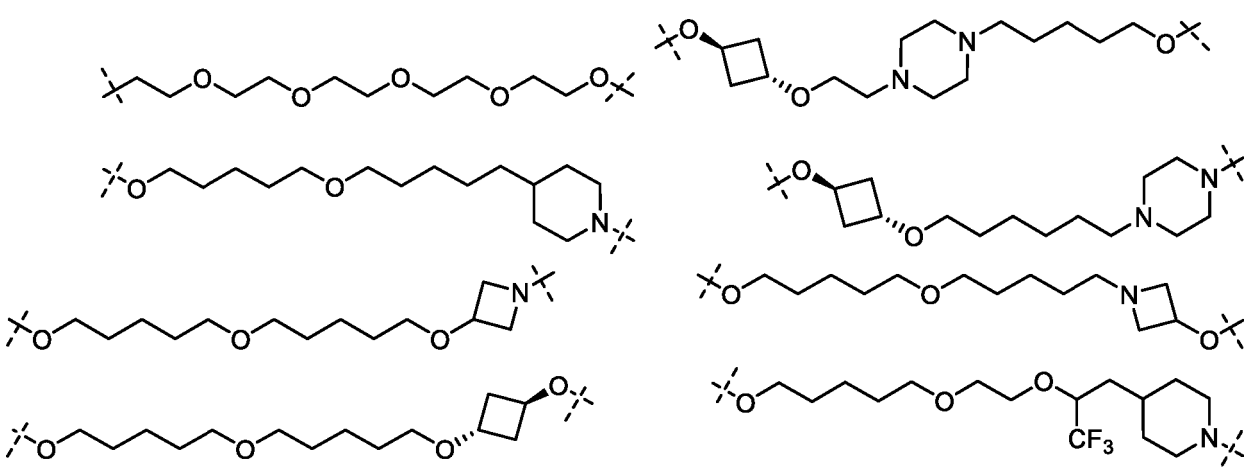


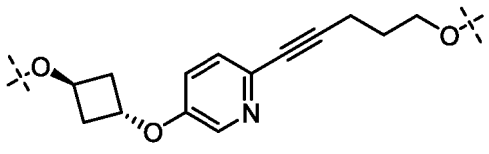


Petição 870190071942, de 27/07/2019, pág. 319/939



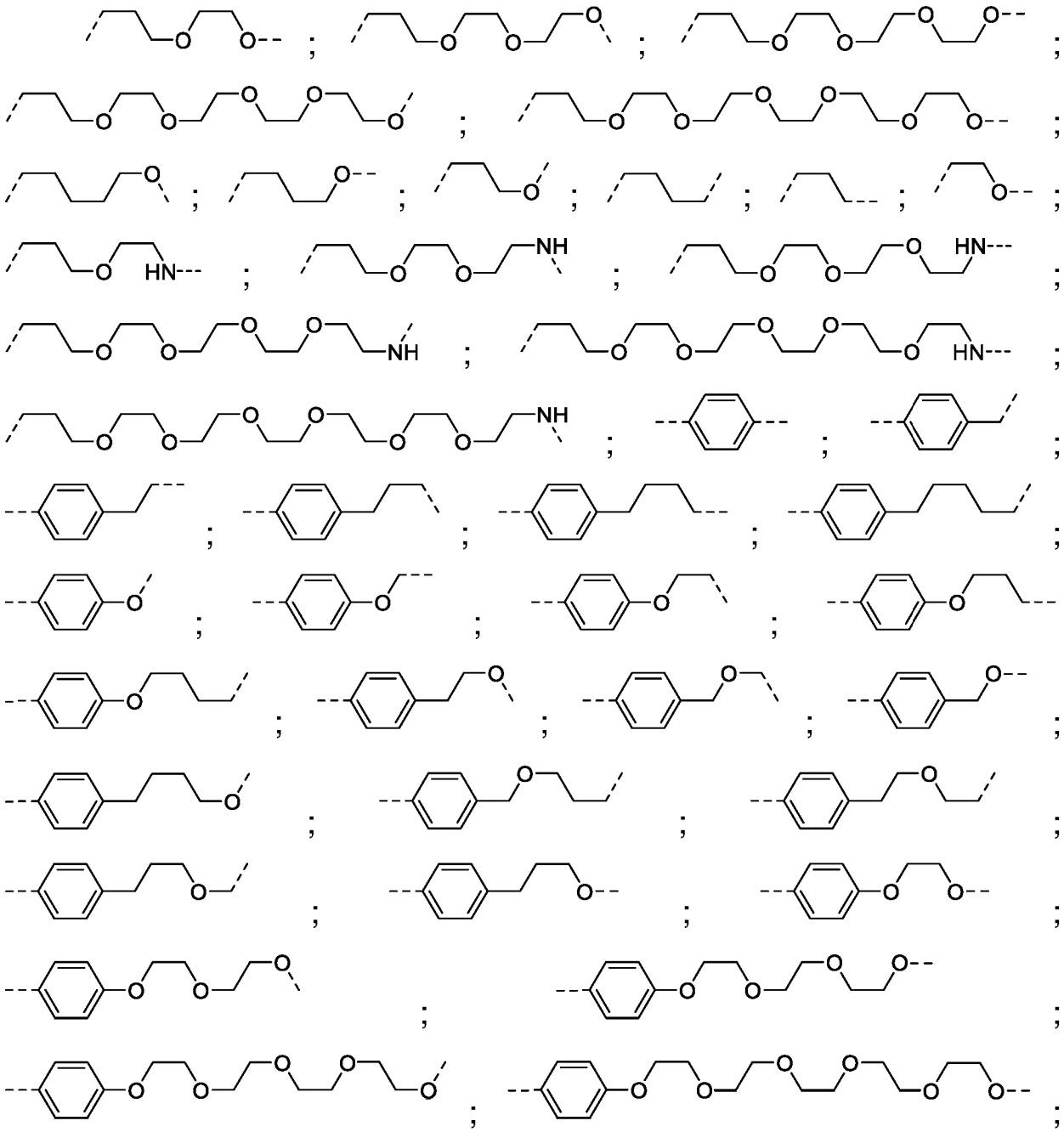


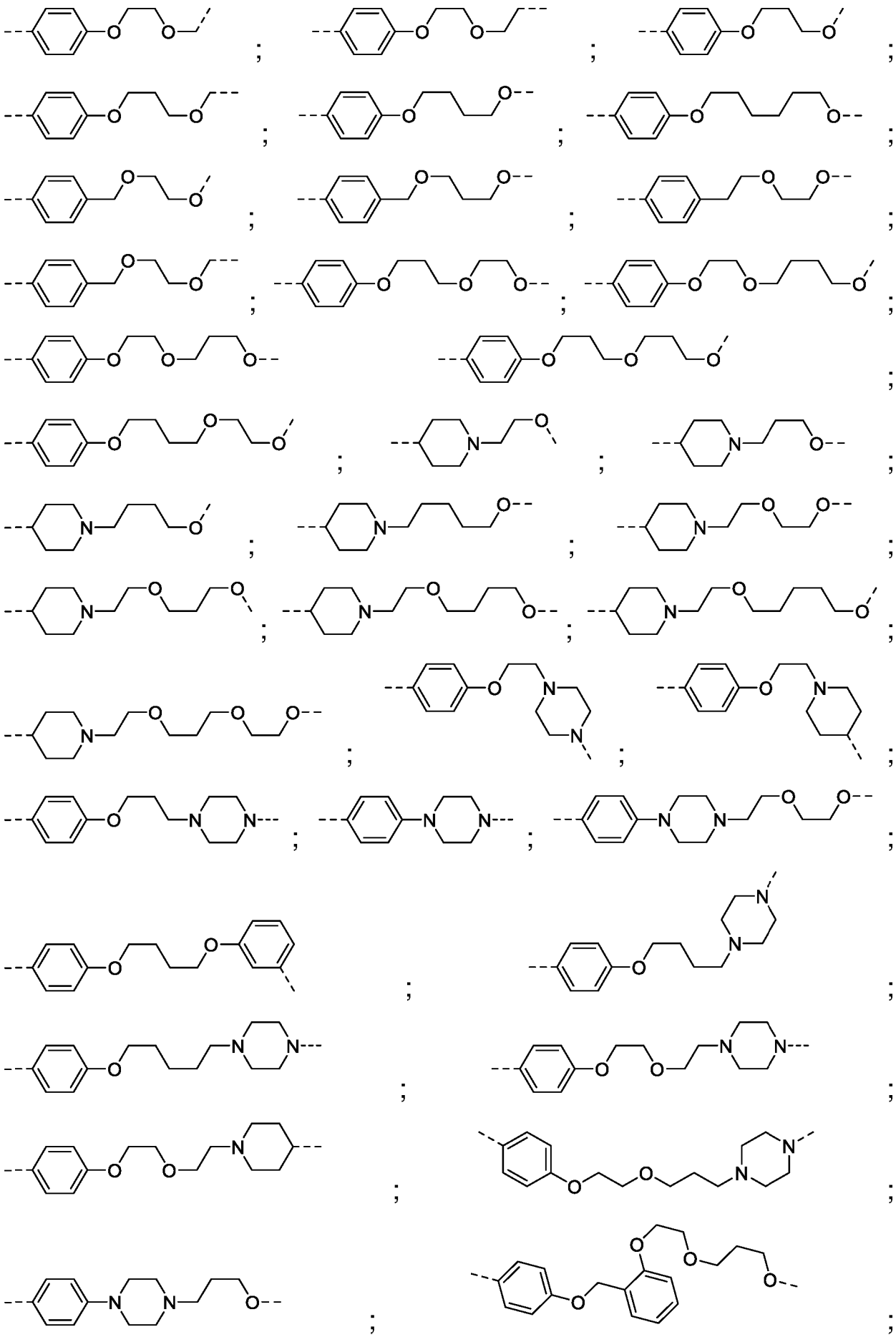


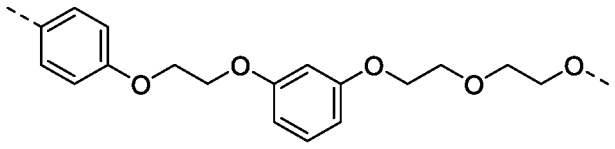
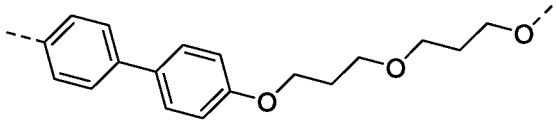
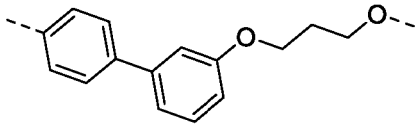
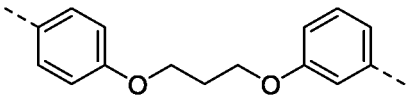
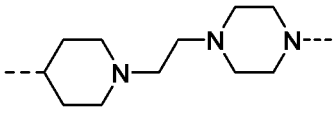
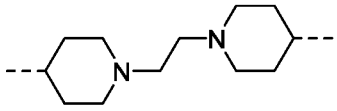
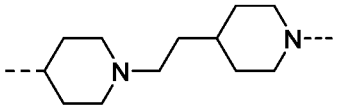
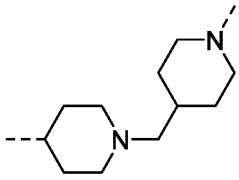
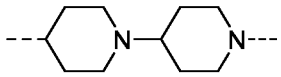
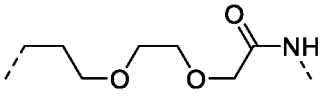
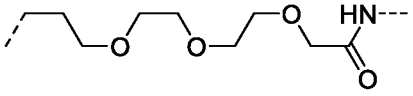
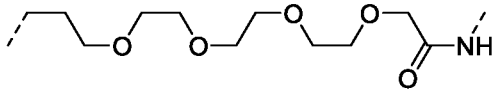
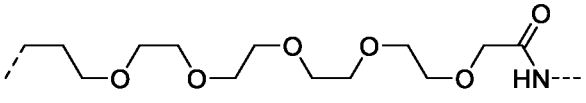
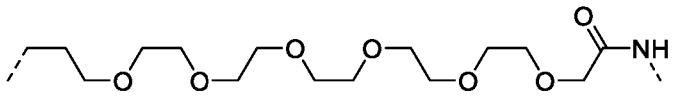
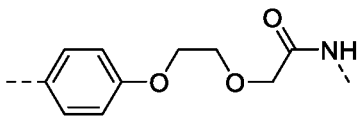
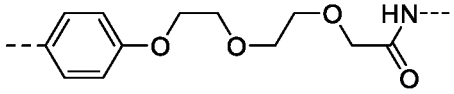
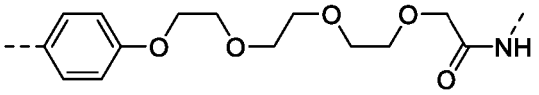
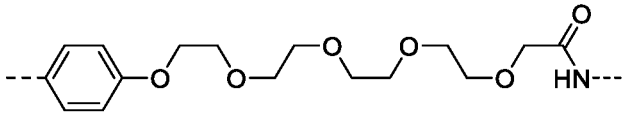
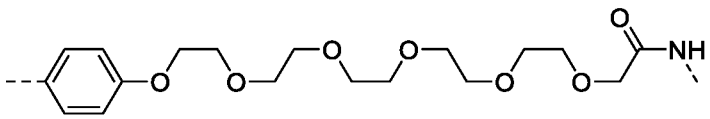
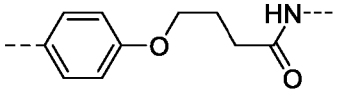
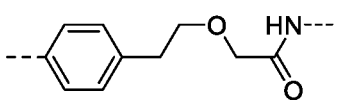
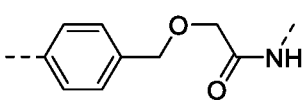
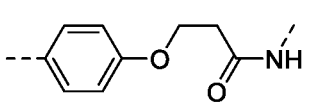
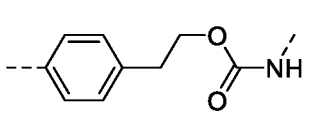
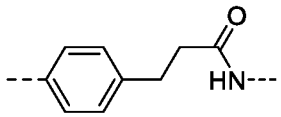
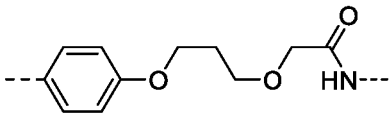
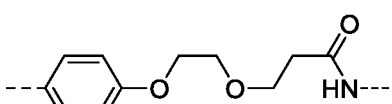
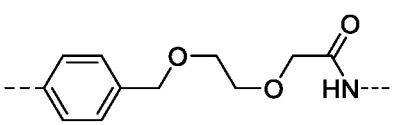


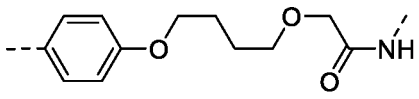
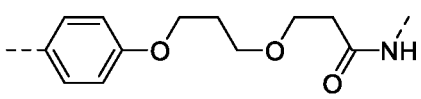
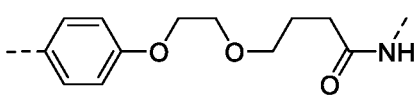
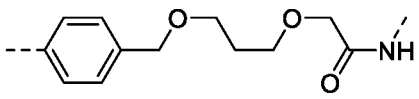
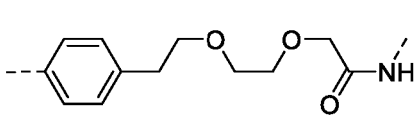
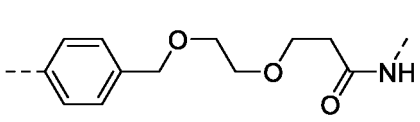
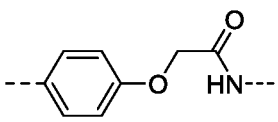
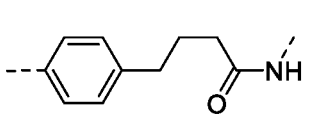
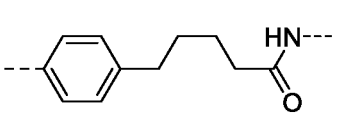
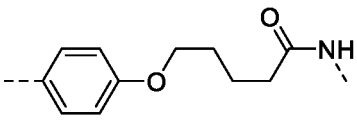
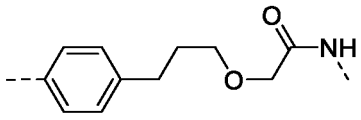
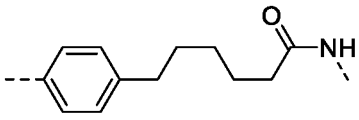
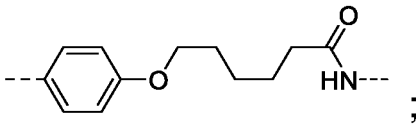
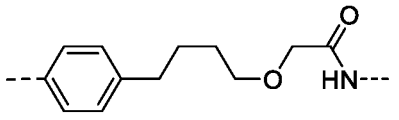
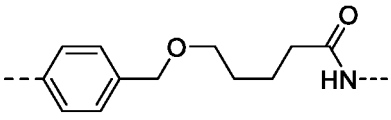
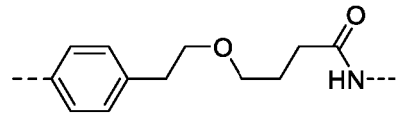
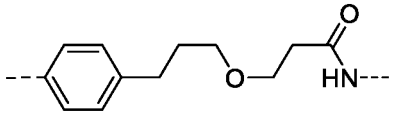
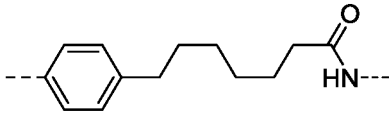
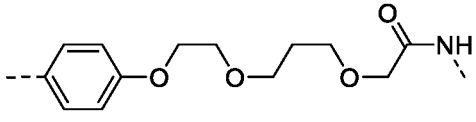
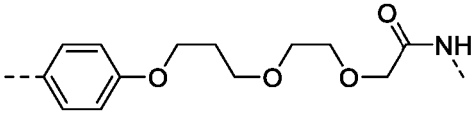
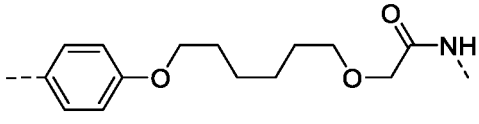
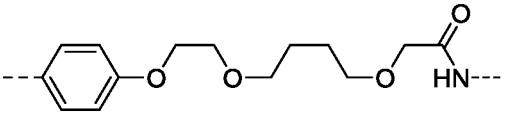
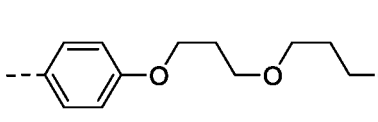
, em que cada m, n, o, p, q, e r é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ou 20.

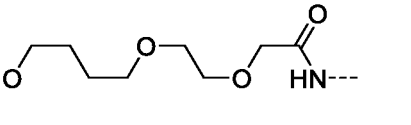
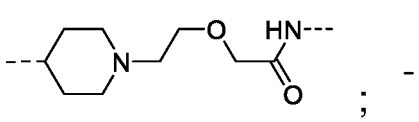
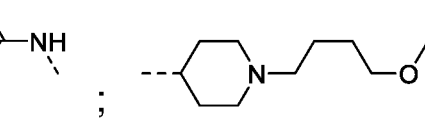
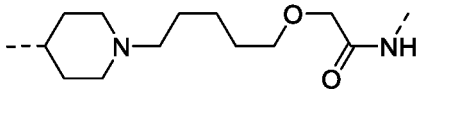
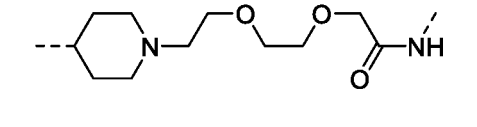
13. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) é selecionado do grupo consistindo em:

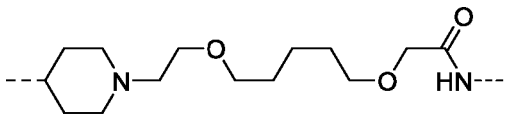
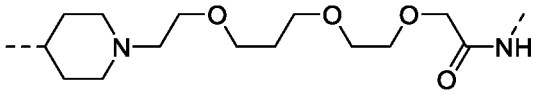
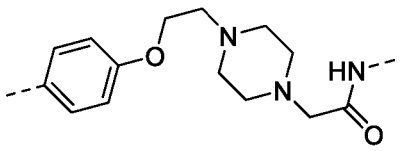
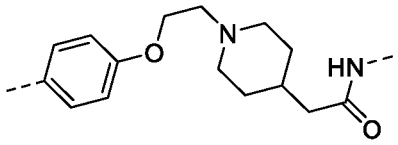
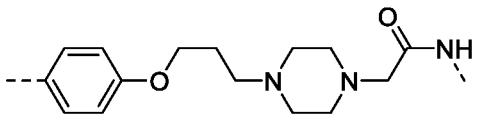
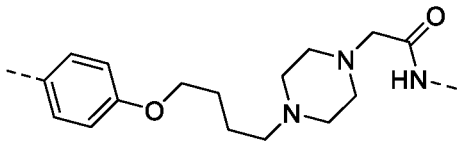
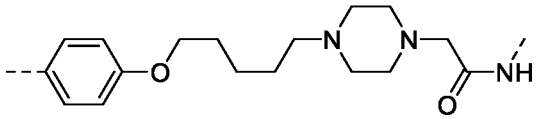
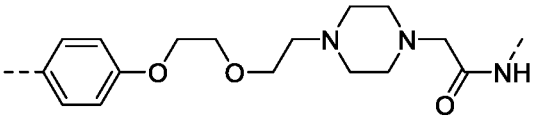
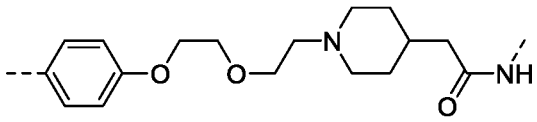
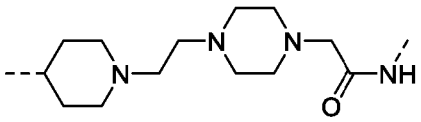
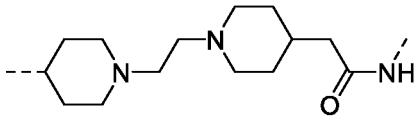
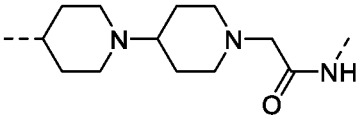
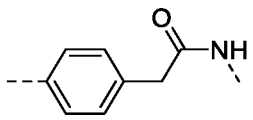
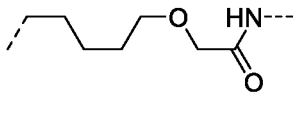
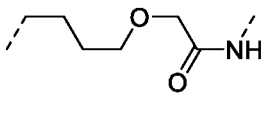
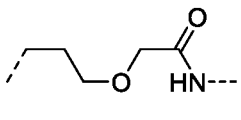
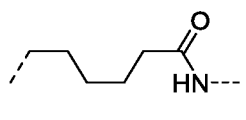
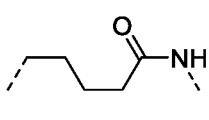
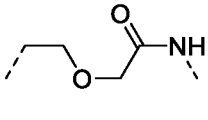
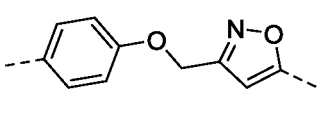
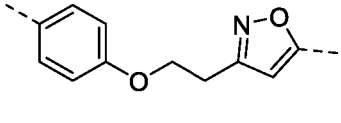
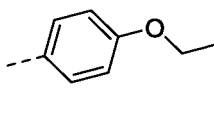
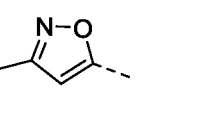
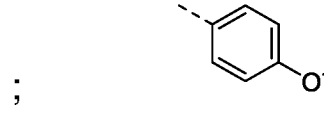
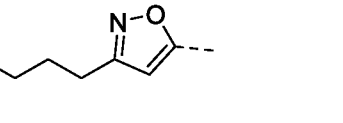
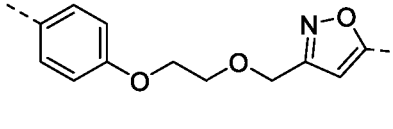
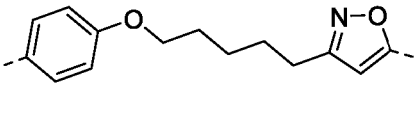
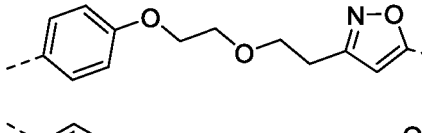
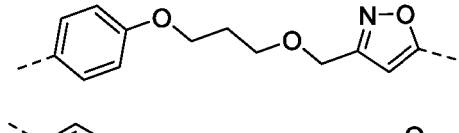
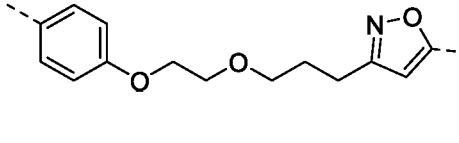
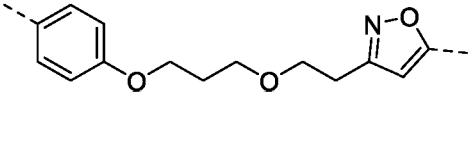


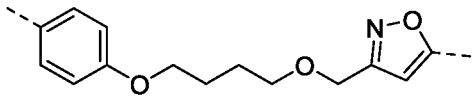
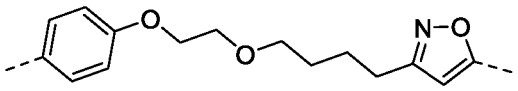
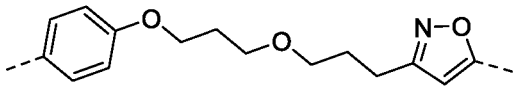
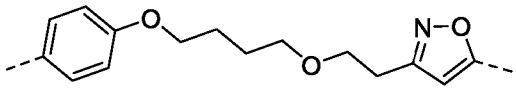
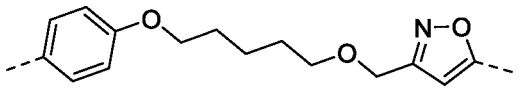
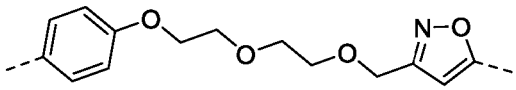
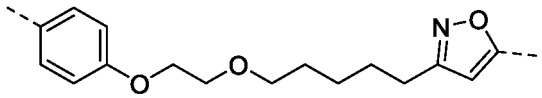
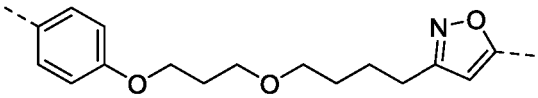
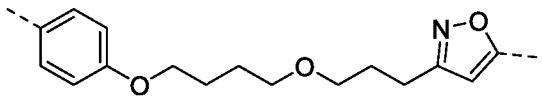
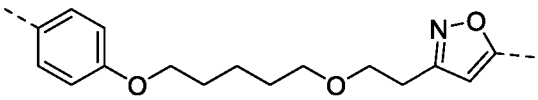
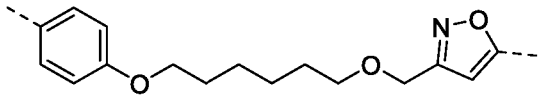
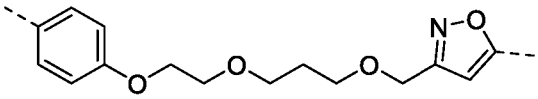
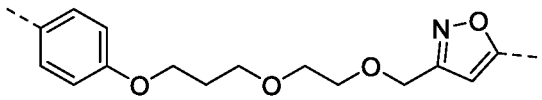
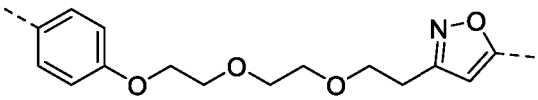
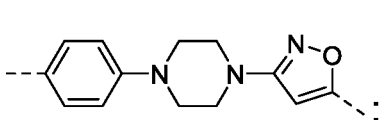
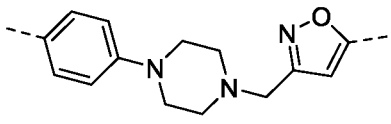
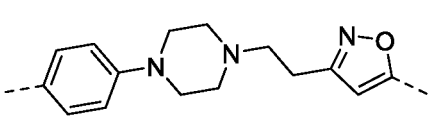
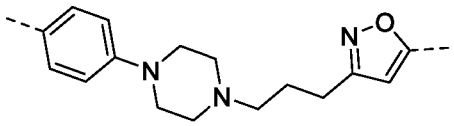
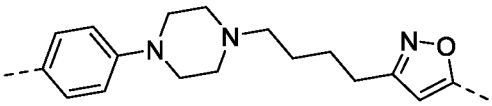
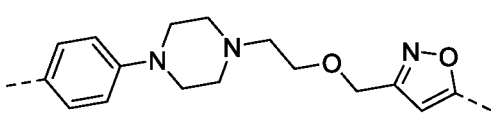
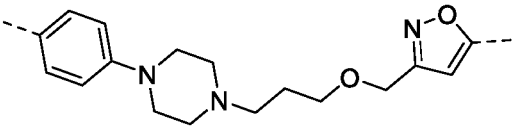
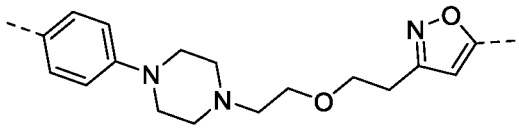
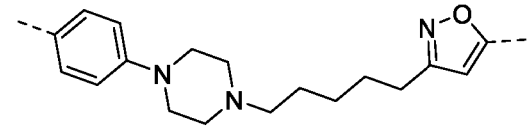
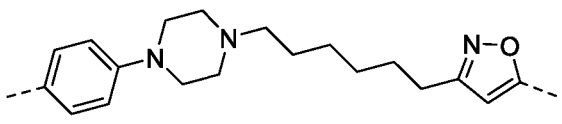
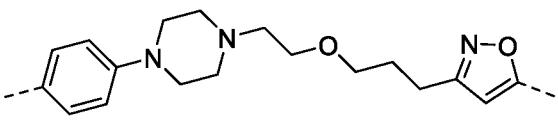
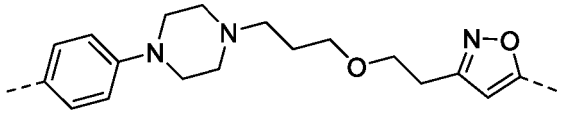
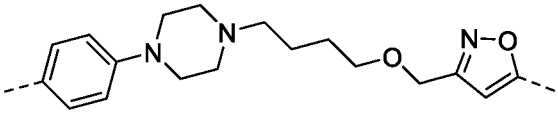


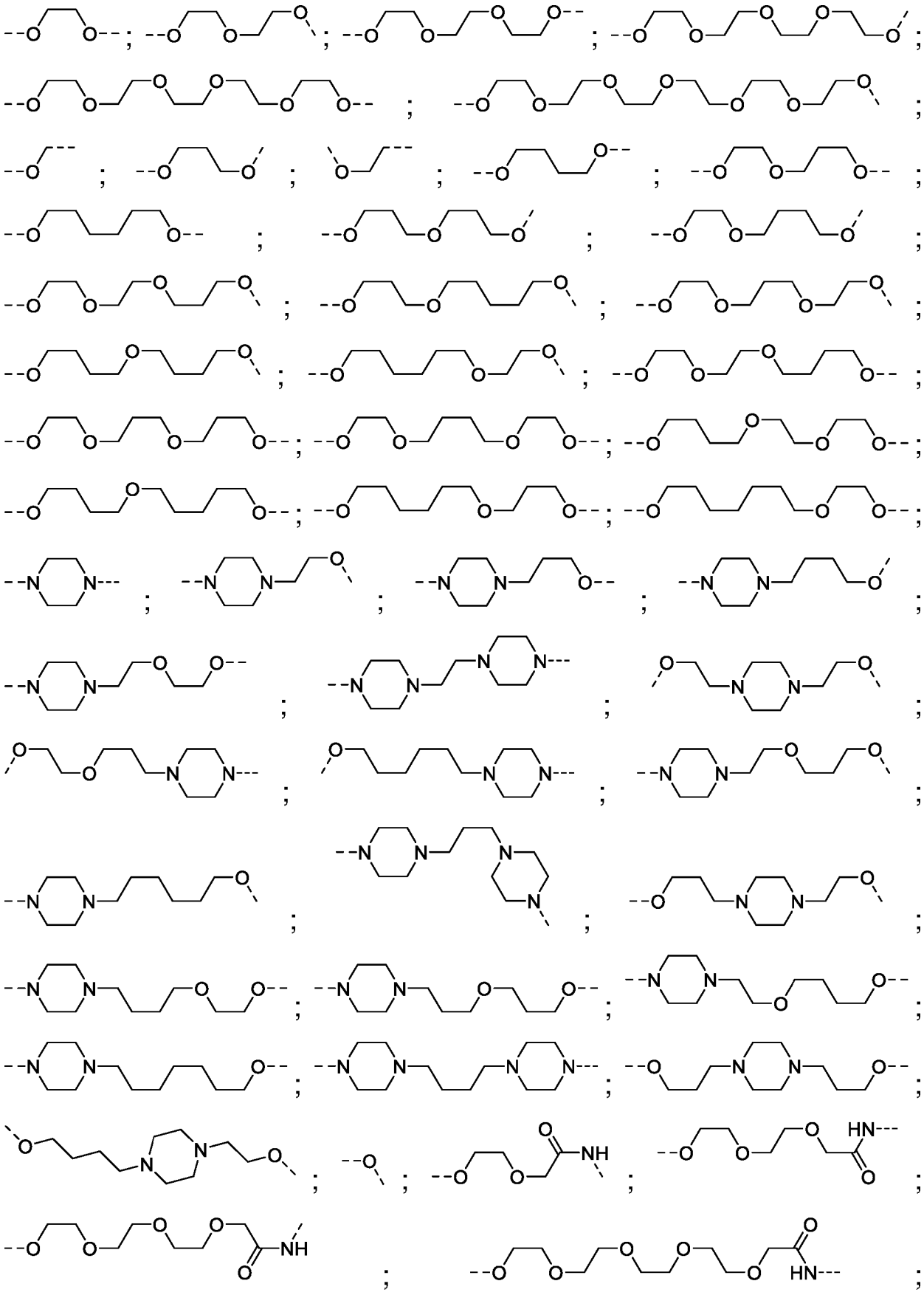

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

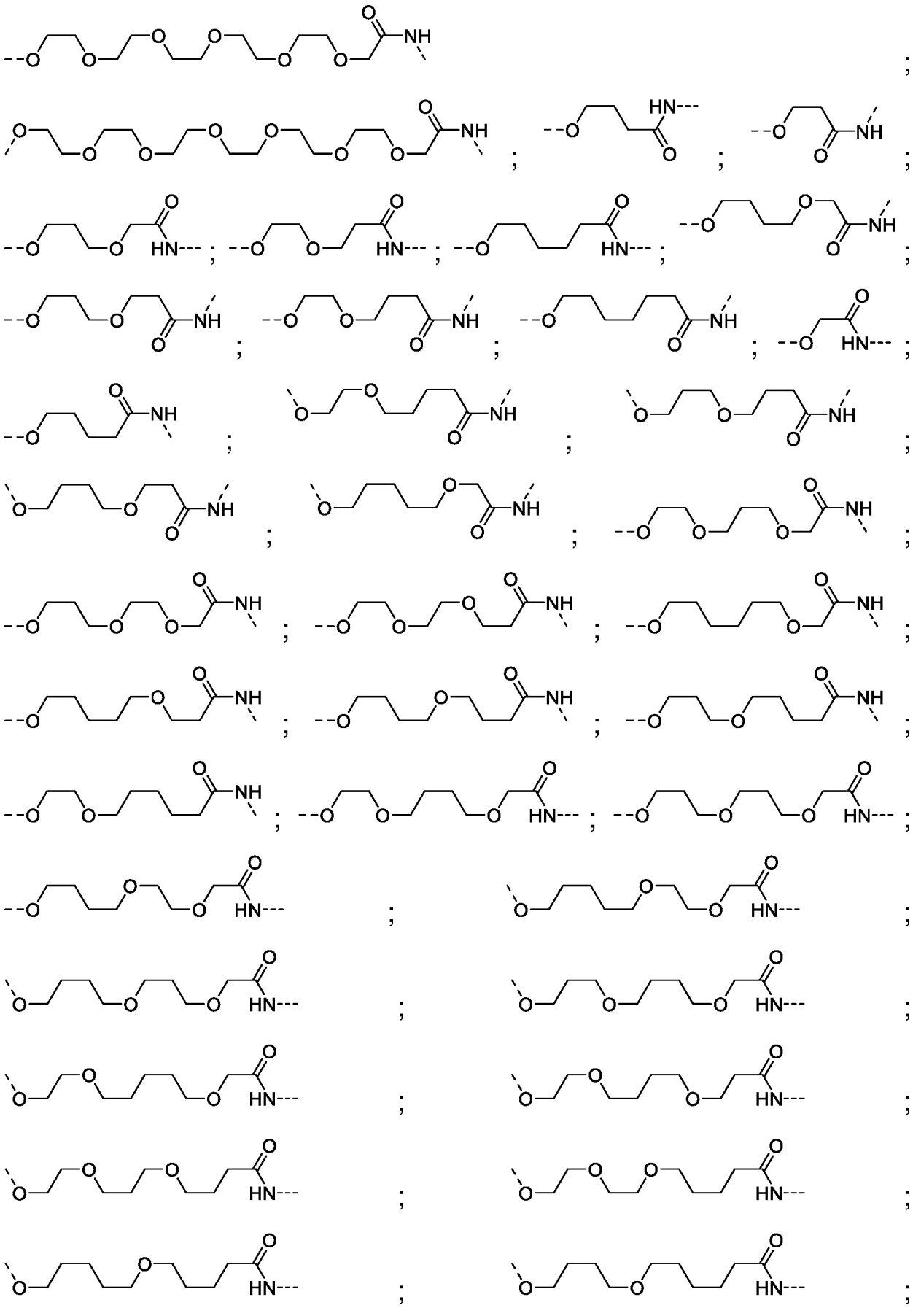

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

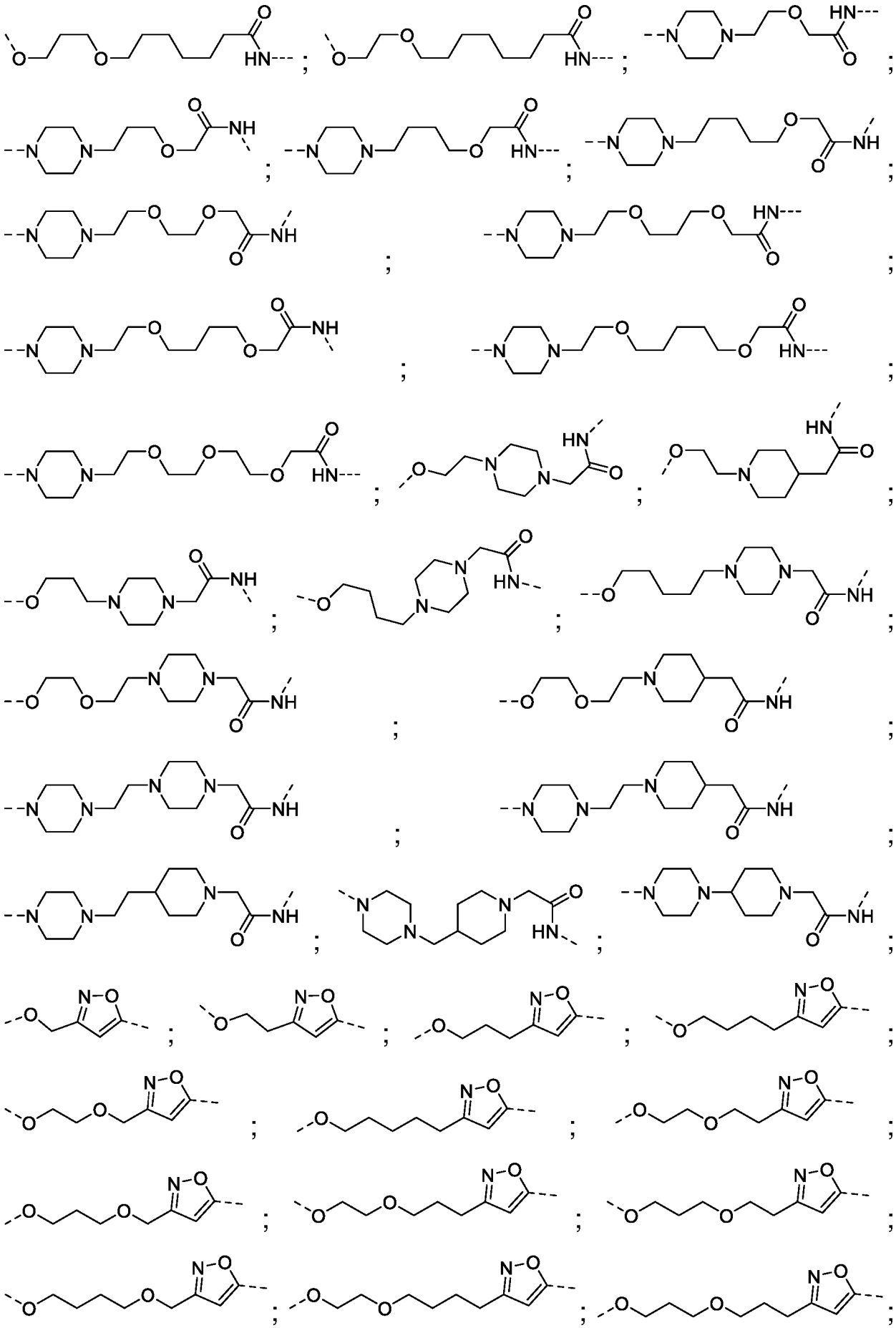
;

;

;

;

;

;

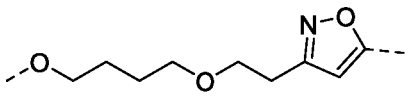
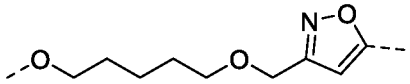
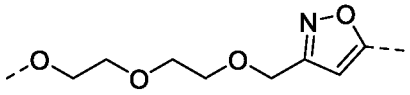
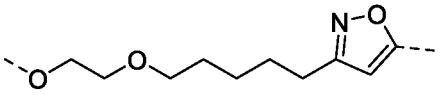
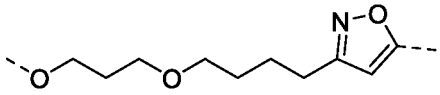
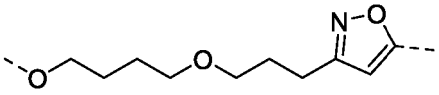
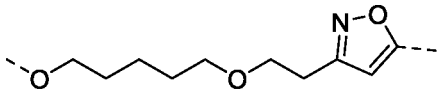
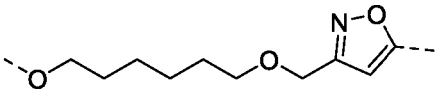
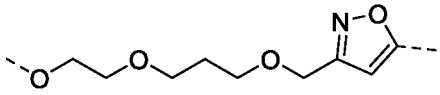
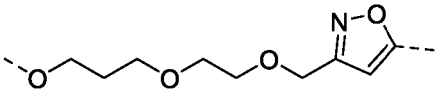
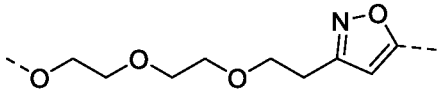
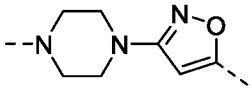
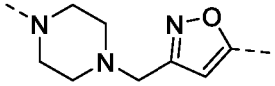
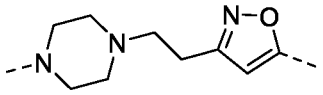
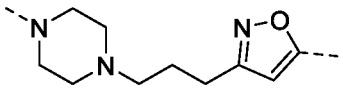
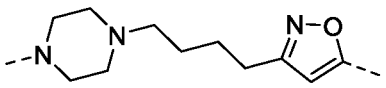
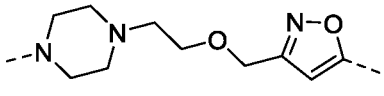
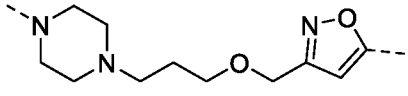
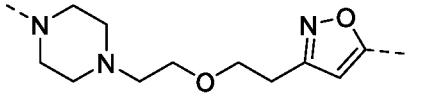
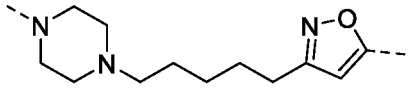
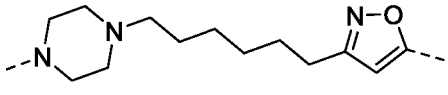
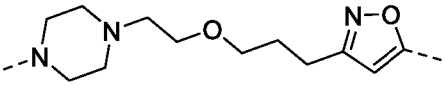
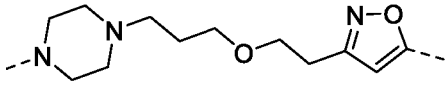
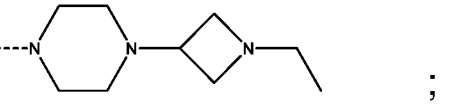
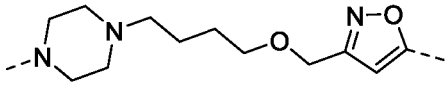

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

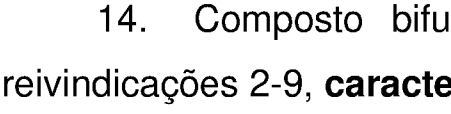

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



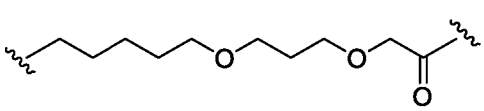
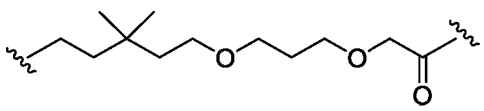


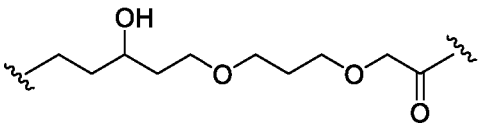
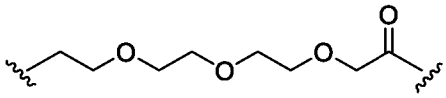
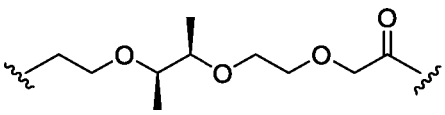
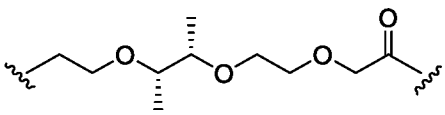
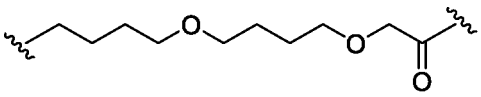
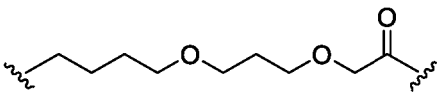
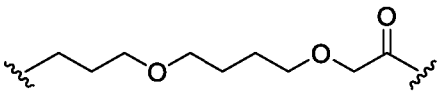
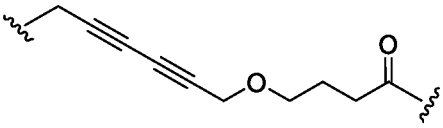
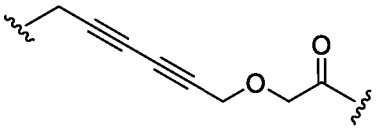
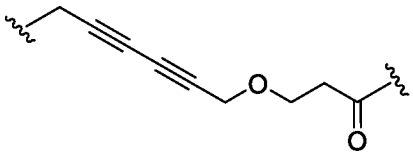
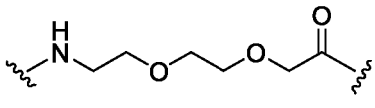
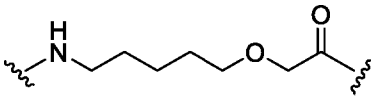
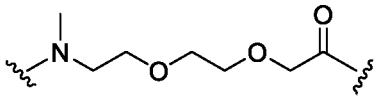
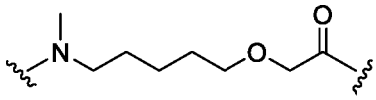
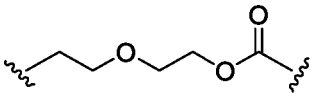
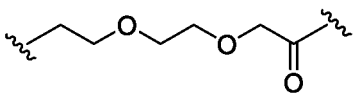
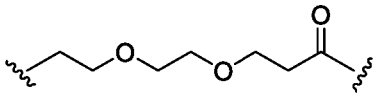
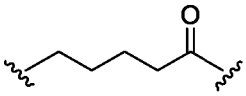
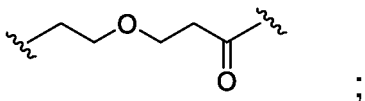
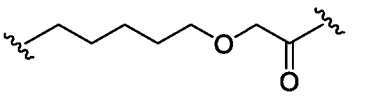
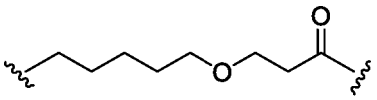
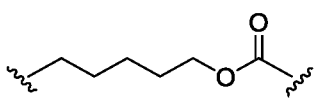
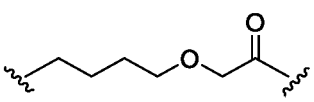
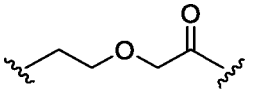
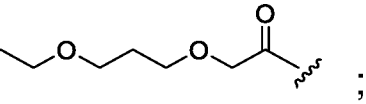
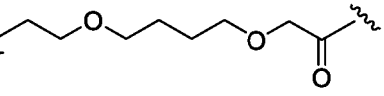
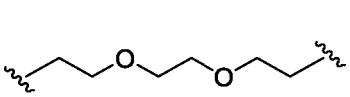
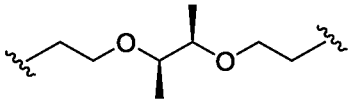
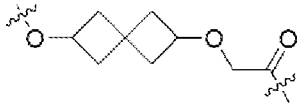
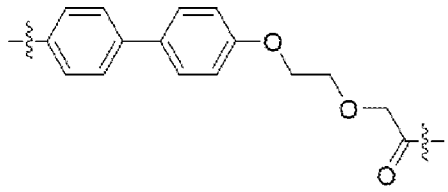
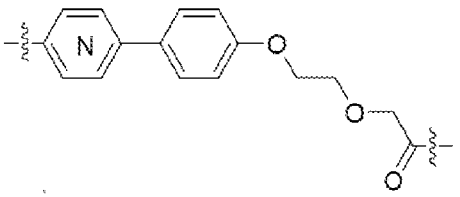


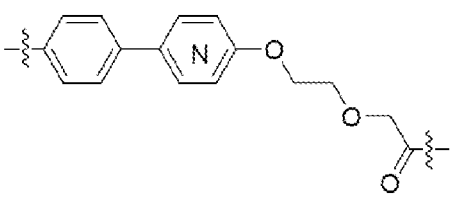
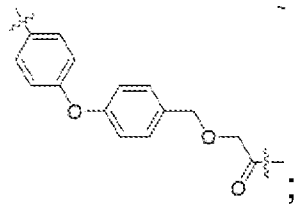
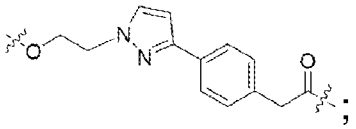
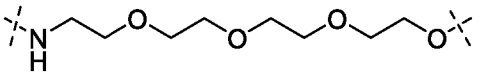
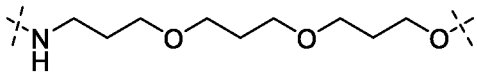
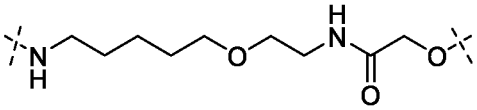
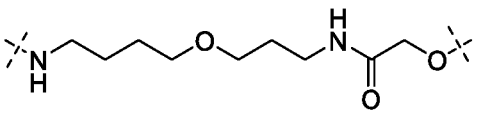
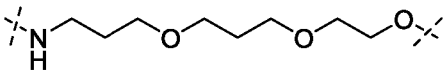
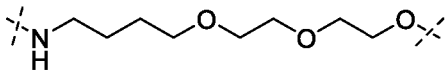
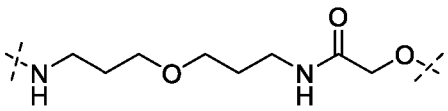
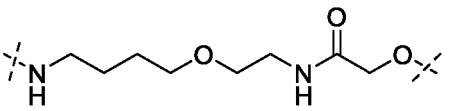
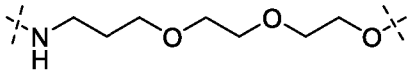
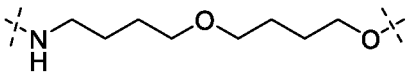
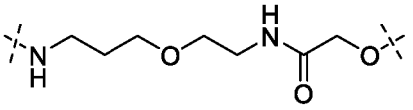
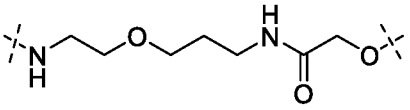
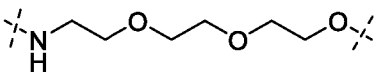
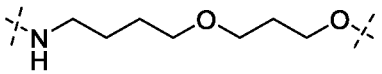
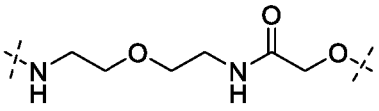
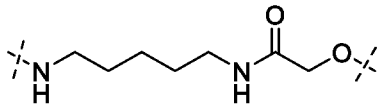
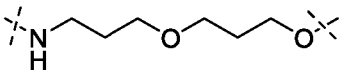
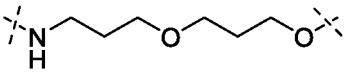
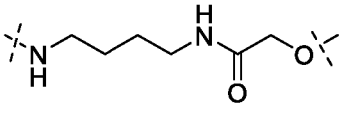
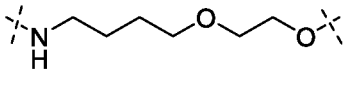
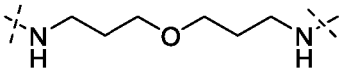
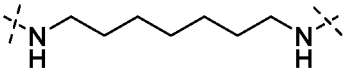
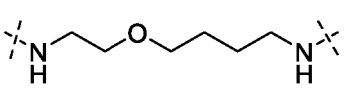
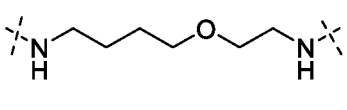
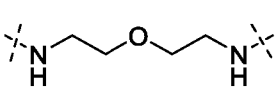
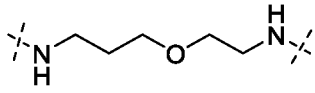
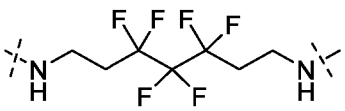
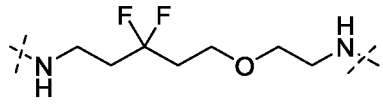

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

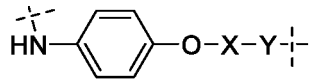
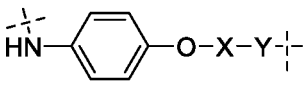
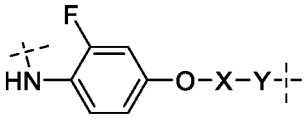
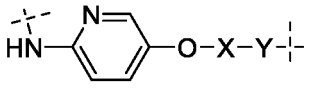
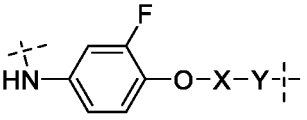
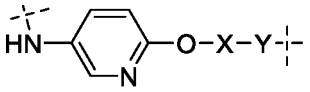
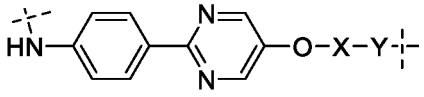
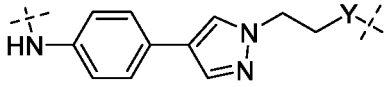
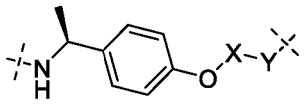
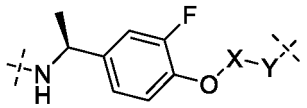
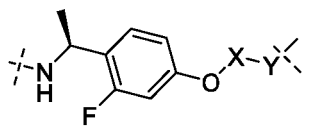
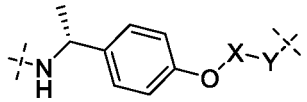
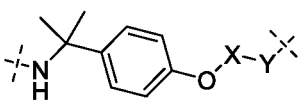
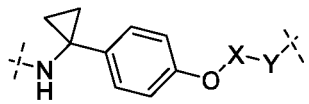
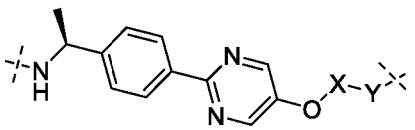
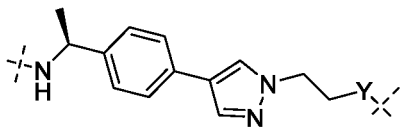
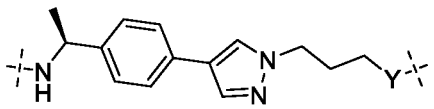
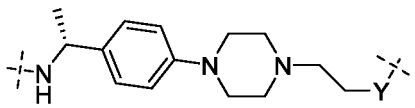
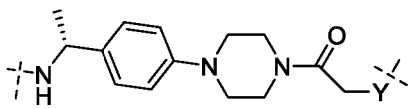
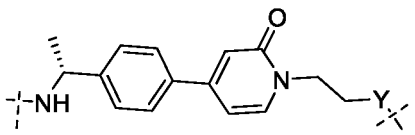
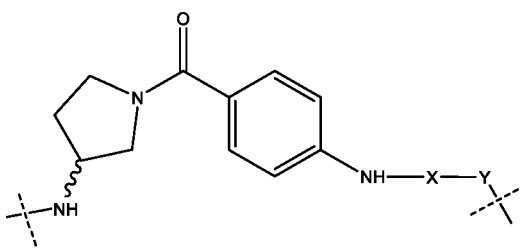
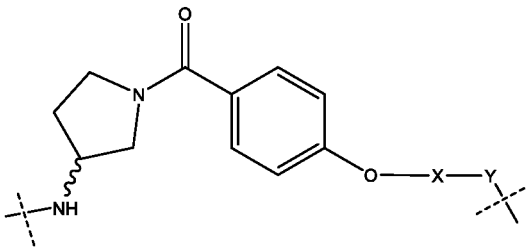
;
e

.

14. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) é selecionado dentre:


;

;


;

;

;




,




,




,




,




,




,













,















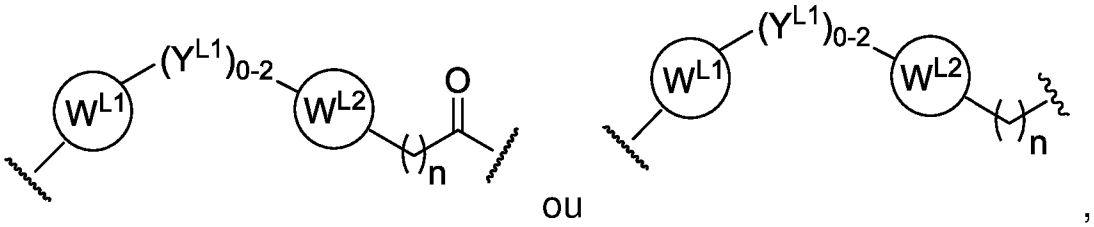
em que:

"X", nas estruturas acima, pode ser uma cadeia linear com átomos variando de 2 a 14, e a cadeia mencionada pode conter heteroátomos, tais

como oxigênio; e

"Y", nas estruturas acima, pode ser O, N, $S(O)_n$ (n=0, 1, 2).

15. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-8, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) compreende uma estrutura selecionada dentre:



,

em que:

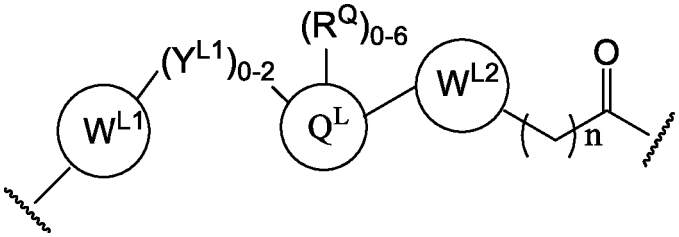
W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, um anel com 4-8 membros com 0-4 heteroátomos opcionalmente substituídos por R^Q, cada R^Q é independentemente um H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomos ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e opcionalmente um ou mais átomos de C são substituídos por O; ou C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

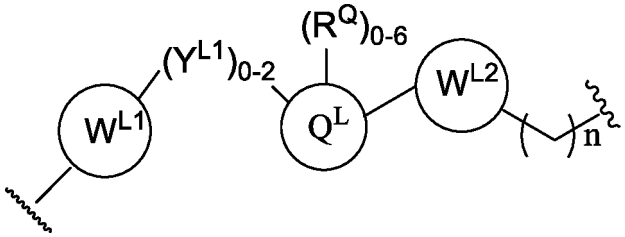
n é 0-10; e

uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou CLM.

16. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-8, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico compreende uma estrutura selecionada dentre:



ou



,

em que:

W^{L1} e W^{L2} são, cada um, independentemente, aril, heteroaril, cíclico, heterocíclico, C_{1-6} alquil, bicíclico, biaril, bi-heteroaril, ou bi-heterocíclico, com cada um opcionalmente substituído por R^Q, cada R^Q é, independentemente, um H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxila, nitro, C≡CH, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído), C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído), OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído por 1 ou mais –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, ou 2 grupos R^Q tomado em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 4-8 membros contendo 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} é, cada um, independentemente, uma ligação, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, C_1-C_6 alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído) e, opcionalmente, um ou mais átomos de C são substituídos por O; C_1-C_6 alcóxi (linear, ramificado, opcionalmente substituído);

Q^L é um anel alicíclico ou aromático com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente com ponte, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, com cada R^Q sendo, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear,

ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^{YL1}, R^{YL2} são, cada um, independentemente, H, OH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo, C_{1-6} alcoxil), ou R^1, R^2, tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos;

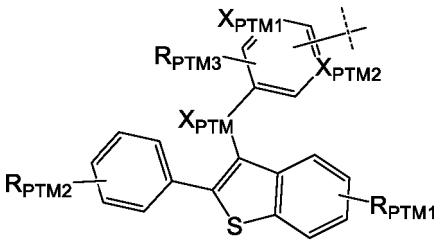
n é 0-10; e

uma linha tracejada indica o ponto de ligação às frações PTM ou CLM.

17. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-9, **caracterizado** pelo fato de que o ligante peptídico (L) é um grupo polietilenóxi opcionalmente substituído por aril ou fenil compreendendo de 1 a 10 unidades de etilenoglicol.

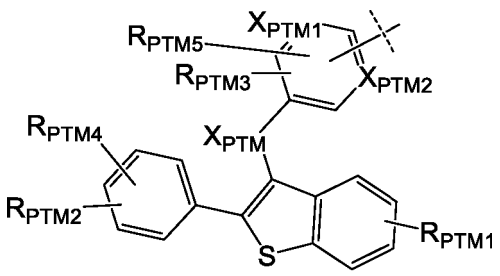
18. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-17, **caracterizado** pelo fato de que a PTM é uma estrutura química que inclui pelo menos um dentre (A), (B), (C), (D), (E), ou uma combinação destes:

(A) uma fração de ligação ao receptor de estrogênio (EBM) compreendendo PTM-I ou PTM-II:



PTM-I

e



PTM-II

,

em que:

X_{PTM} é O ou C=O;

cada um dentre X_{PTM1} e X_{PTM2} é independentemente selecionado dentre N ou CH;

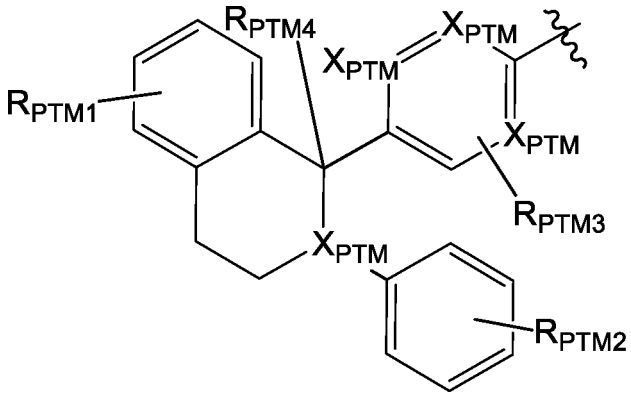
R_{PTM1} é independentemente selecionado dentre OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquil inferior, em que R_{PTM} é um grupo alquil ou aril no éster;

R_{PTM2} e R_{PTM4} são independentemente selecionados dentre H, OH, halogênio, CN, CF_3, SO_2-alquil, O-alquil inferior;

R_{PTM3} e R_{PTM5} são independentemente selecionados dentre H, halogênio;

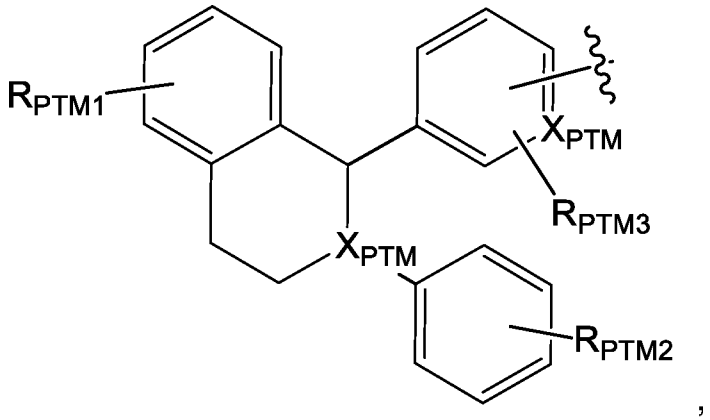
PTM-I tem pelo menos um R_{PTM2} e pelo menos um R_{PTM3} em cada anel respectivo; e o  indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes;

(B) uma fração de direcionamento da proteína receptora de estrogênio representada pela estrutura química:



ou

Fórmula (I_{PTM})



,

Fórmula (II_{PTM})

em que:

cada X_{PTM} é, independentemente, CH, N;

 indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes;

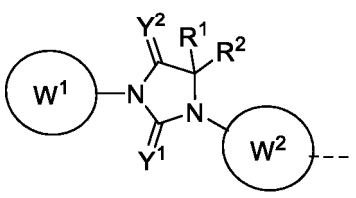
cada R_{PTM1} é, independentemente, OH, halogênio, alcóxi, metóxi, etóxi, $O(CO)R_{PTM}$, em que a substituição pode ser uma mono-, di- ou tri-substituição e a R_{PTM} é um grupo alquil ou cicloalquil com 1 a 6 carbonos ou grupos aril;

cada R_{PTM2} é, independentemente, H, halogênio, CN, CF_3, alquil linear ou ramificado, alcóxi, metóxi, etóxi, em que a substituição pode ser mono- ou di-substituição;

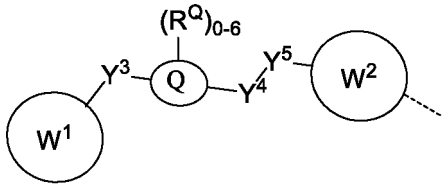
cada R_{PTM3} é, independentemente, H, halogênio, em que a substituição pode ser mono- ou di-substituição; e

R_{PTM4} é um H, alquil, metil, etil.

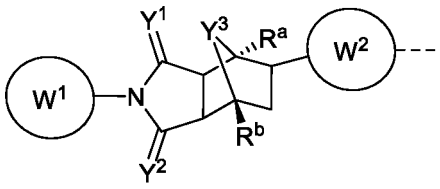
(C) uma fração de ligação ao receptor de androgênio (AR) (ABM) compreende uma estrutura selecionada do grupo consistindo em:



ABM-a ;

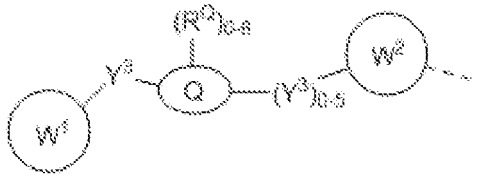


ABM-b ;



ABM-c

; e



ABM-d

,

em que:

W^1 é aril, heteroaril, bicíclico, ou bi-heterocíclico, com cada um independentemente, substituído por 1 ou mais H, halo, hidroxila, nitro, CN, C≡CH, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), C_{1-6} alcoxil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais halo), C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, ou CF_3;

Y^1, Y^2 são, cada um independentemente, NR^{Y1}, O, S, SO2, heteroaril, ou aril;

Y^3, Y^4, Y^5 são, cada um independentemente, uma ligação, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroaril, ou aril;

Q é um anel com 3-6 membros com 0-4 heteroátomos, opcionalmente substituído por 0-6 R^Q, cada R^Q é, independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído, por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, ou 2 grupos R^Q tomados em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} são, cada um independentemente, H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado, opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais dentre halo, C_{1-6} alcoxil), halogênio, C_{1-6} alcóxi, cíclico, heterocíclico ou R^1, R^2, juntamente com o

átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel com 3-8 membros contendo 0-2 heteroátomos);

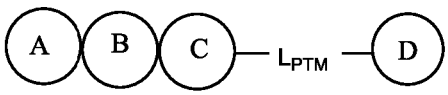
W^2 é uma ligação, C_{1-6} alquil, C_{1-6} heteroalquil, O, aril, heteroaril, alicíclico, heterocíclico, bi-heterocíclico, biaril, ou bi-heteroaril, com cada um opcionalmente substituído por 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} é independentemente H, halo, C_{1-6} alquil (linear ou ramificado opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais F), -OR^{W2A}, C_{3-6} cicloalquil, C_{4-6} cicloheteroalquil, C_{1-6} alquil (opcionalmente substituído), heterocíclico (opcionalmente substituído), aril (opcionalmente substituído), ou heteroaril (opcionalmente substituído), hereoaril ou aril bicíclico, OC_{1-3}alquil (opcionalmente substituído; por exemplo, opcionalmente substituído por 1 ou mais –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN;

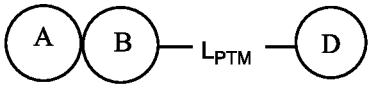
R^{W2A} é H, C_{1-6} alquil (linear, ramificado), ou C_{1-6} heteroalquil (linear, ramificado), cada um opcionalmente substituído por um cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, heterocíclico, heteroaril, halo, ou OC_{1-3}alquil; e

a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes;

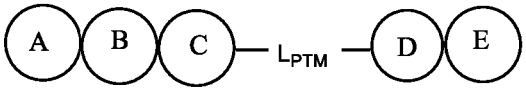
(D) uma fração de direcionamento da proteína Tau que é representada por pelo menos uma dentre as Fórmulas I-XI:



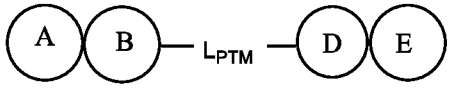
I



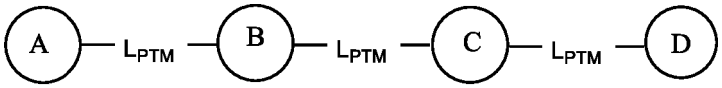
II



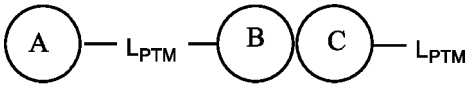
III



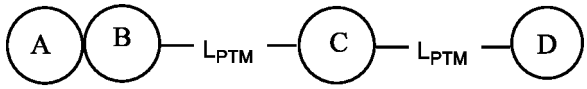
IV



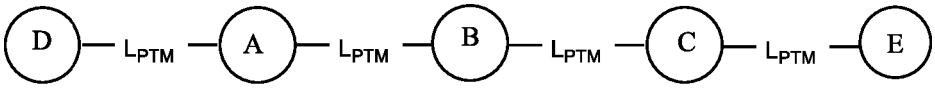
V



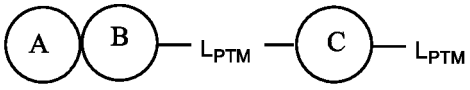
VI



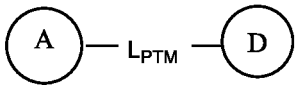
VII



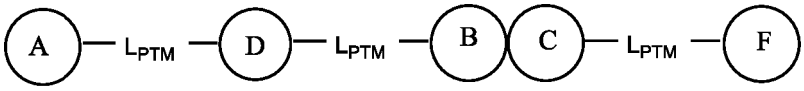
VIII



IX



X



XI

,

em que:

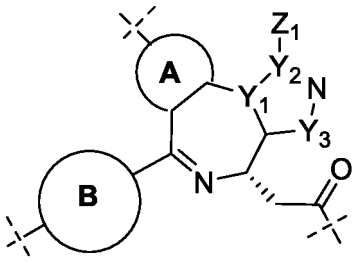
A, B, C, D, E e F são independentemente selecionados de um anel de aril ou heteroaril com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, um cicloalquil ou um heterocicloalquil com 4 a 7 membros opcionalmente substituído, em que o contato entre os círculos indica fusão de anel;

L_{PTM} é selecionado dentre uma ligação, um alquil, um alquenil ou um alquinil, opcionalmente interrompido por um ou mais anéis (isto é,

cicloalquil, heterocicloalquil, aril ou heteroaril), ou um ou mais grupos funcionais selecionados dos grupos -O-, -S-, -NR^1_{PTM}-, -N=N-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, ou -OC(O)NH-, em que o referido grupo funcional é opcionalmente localizado em qualquer extremidade do ligante peptídico; e

R^1_{PTM} é selecionado dentre H ou alquil.

(E) um ligante de ligação a diazepina ou azepina BET/BRD4 tricíclica compreendendo um grupo de acordo com a estrutura química PTM-a:



PTM-a ,

em que:

Y_1, Y_2 e Y_3 são, independentemente, selecionados do grupo de carbono, nitrogênio ou oxigênio e juntamente com os átomos para formar um anel aromático fundido.

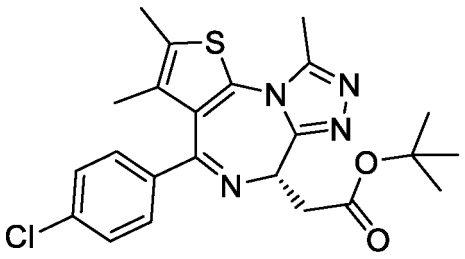
A e B são independentemente selecionados do grupo de um anel aromático com 5 membros, um anel aromático com 6 membros, um anel heteroaromático, um carbocíclico, um tiofeno, um anel de pirrol, uma piridina, uma pirimidina, uma pirazina, um anel de pirazol, cada um opcionalmente substituído por alquil, alcóxi, halogênio, um anel aromático e heteroaromático; em que o anel A é fundido à fração de azepina (Y1=C) ou diazepina (Y1 = N) central; e

Z1 é selecionado do grupo de metil ou grupo analquil, e

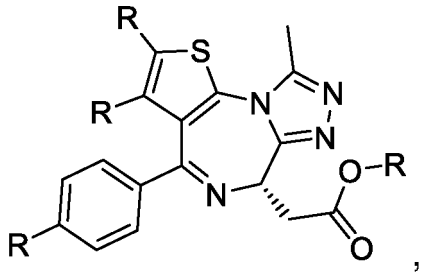
em que a linha tracejada indica o sítio de ligação de pelo menos um dentre o ligante peptídico, a CLM, uma CLM', ou uma combinação destes.

19. Composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das

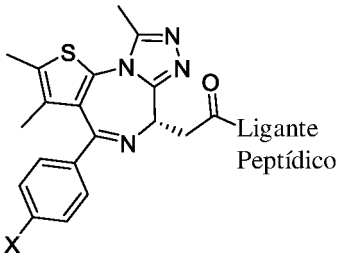
reivindicações 2-19, **caracterizado** pelo fato de que a PTM tem uma estrutura selecionada do grupo consistindo em:



,

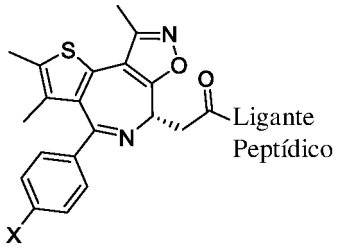


,



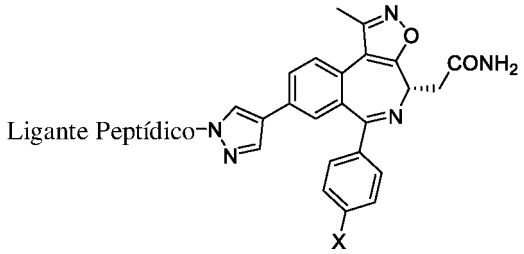
X = Cl, Br, F, H

,



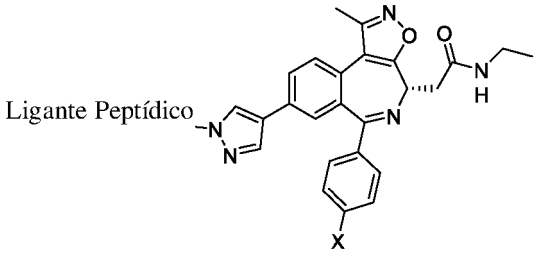
X = Cl, Br, F, H

,



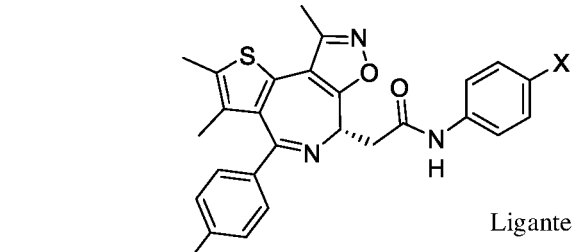
X = Cl, Br, F, H

,

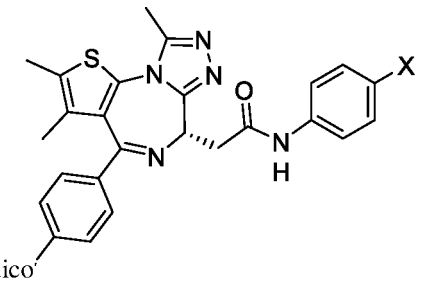


X = Cl, Br, F, H

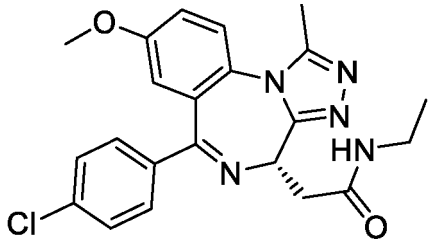
,


Ligante Peptídico

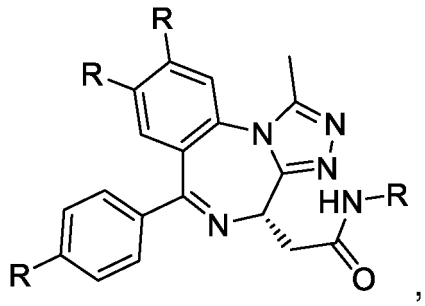
,


Ligante Peptídico

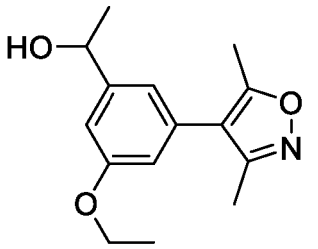
X = H, F ,



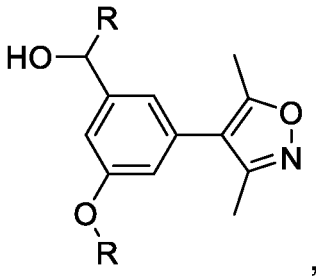
,



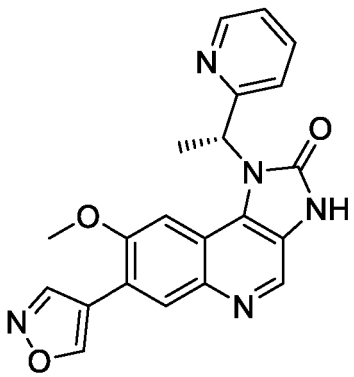
,



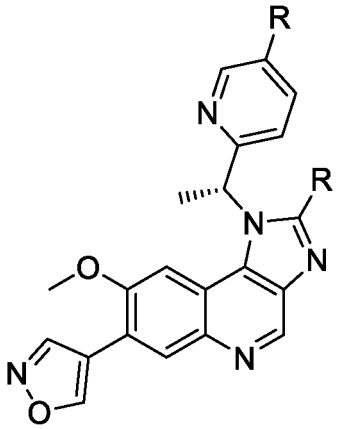
,



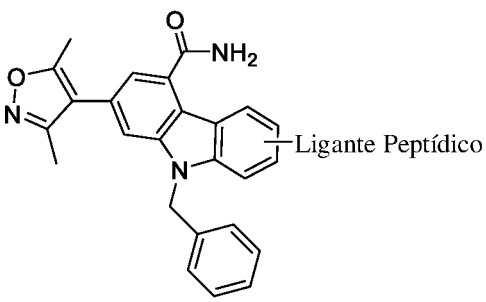
,



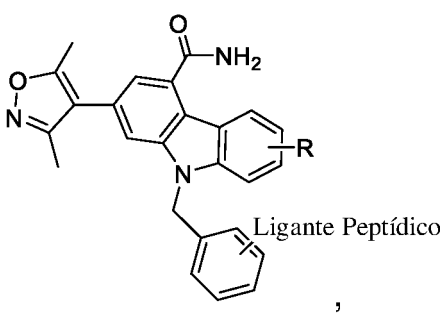
,



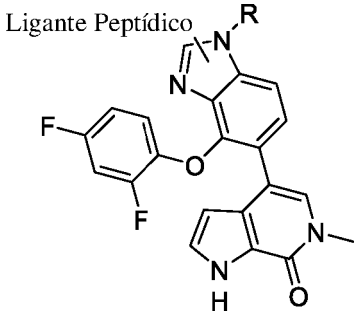
,


Ligante Peptídico

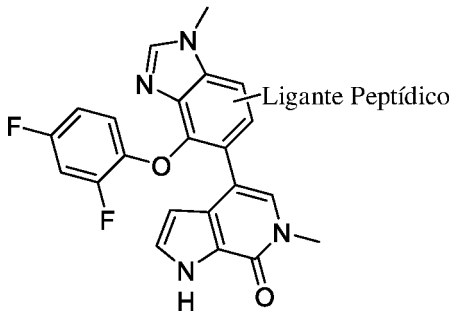
,


Ligante Peptídico

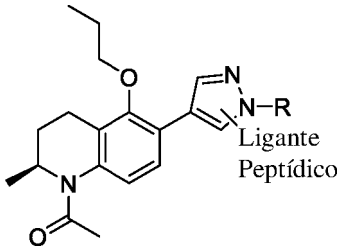
,



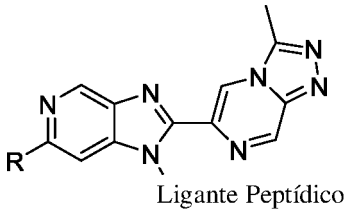
,



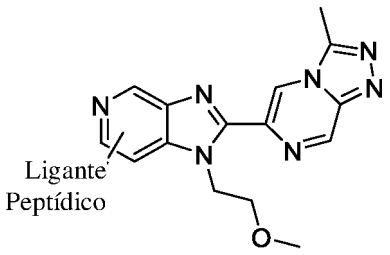
,



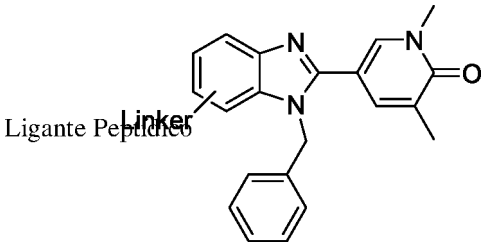
,



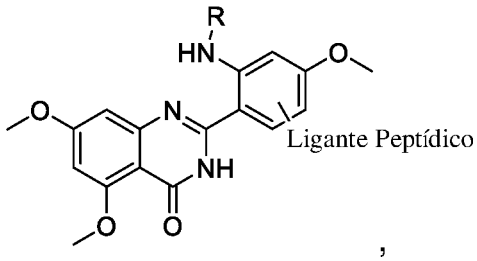
,



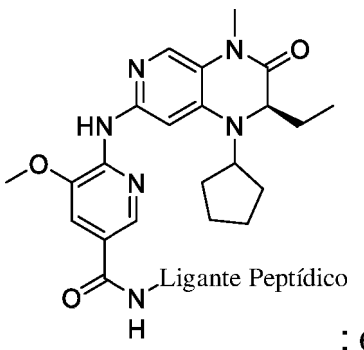
,



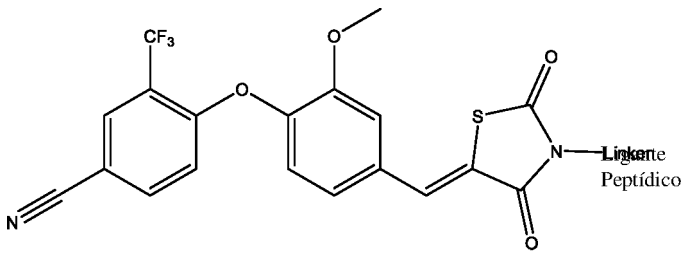
,



,



,



; e

em que R ou o ligante peptídico é uma ligação ou uma fração de ligante peptídico químico que acopla a CLM à PTM, incluindo suas formas de sal farmaceuticamente aceitáveis.

20. Composto bifuncional, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo em PROTAC-1 a PROTAC-112.

21. Composição **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-20, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende ainda pelo menos um dentre agente bioativo adicional ou outro composto bifuncional, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-20.

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizada** pelo fato de que o agente bioativo adicional é um agente anticâncer, um agente anti-neurodegenerativo, um agente antimicrobiano, um agente antiviral, um agente anti-HIV, ou um agente antifúngico.

24. Composição **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-20, e um carreador, aditivo e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável para tratamento de uma doença ou distúrbio em um sujeito, com o método compreendendo a administração da composição a um sujeito em necessidade, em que o composto é eficaz no tratamento ou melhora de pelo menos um sintoma da doença ou distúrbio.

25. Composição, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizada** pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado ao acúmulo e/ou agregação da proteína alvo.

26. Composição, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, **caracterizada** pelo fato de que a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em asma, doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, diversos cânceres, ciliopatias, fenda palatina, diabetes, doença cardíaca, hipertensão, doença inflamatória intestinal, retardo mental,

distúrbio de humor, obesidade, erro refrativo, infertilidade, síndrome de Angelman, doença de Canavan, doença celíaca, doença de Charcot–Marie–Tooth, fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatose, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatose, fenilcetonúria, doença renal policística, síndrome de Prader–Willi (PKD1) ou 4 (PKD2), doença falciforme, doença de Tay–Sachs, síndrome de Turner.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, **caracterizada** pelo fato de que a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig), anorexia nervosa, transtorno de ansiedade, aterosclerose, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, autismo, transtorno bipolar, síndrome da fadiga crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Crohn, doença cardíaca coronariana, demência, depressão, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain–Barré, síndrome do intestino irritável, lúpus, síndrome metabólica, esclerose múltipla, infarto do miocárdio, obesidade, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, mal de Parkinson, psoríase, artrite reumatoide, sarcoidose, esquizofrenia, acidente vascular cerebral, tromboangeíte obliterante, síndrome de Tourette, vasculite.

28. Composição, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, **caracterizada** pelo fato de que a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em aceruloplasminemia, acondrogênese tipo II, acondroplasia, acrocefalia, doença de Gaucher tipo 2, porfiria intermitente aguda, doença de Canavan, polipose adenomatosa Coli, deficiência de ALA desidratase, deficiência de adenilosuccinato liase, síndrome adrenogenital, adrenoleucodistrofia, porfiria ALA-D, deficiência de ALA desidratase, alcaptonúria, doença de Alexander, alcaptonúria ou ocronose, deficiência de alfa 1-antitripsina, inibidor de alfa-1 proteinase, enfisema,

esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Alström, doença de Alexander, amelogênese imperfeita, deficiência de ALA desidratase, doença de Anderson-Fabry, síndrome de insensibilidade ao androgênio, anemia, angioqueratoma corporal difuso, angiomatose retiniana (doença de von Hippel–Lindau), síndrome de Apert, aracnodactilia (síndrome de Marfan), síndrome de Stickler, artrocalasia múltipla congênita (síndrome de Ehlers–Danlos#tipo artrocalasia), ataxia telangiectasia, síndrome de Rett, hipertensão pulmonar primária, doença de Sandhoff, neurofibromatose tipo II, síndrome de Beare-Stevenson, cutis gyrata, febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de Benjamin, beta-talassemia, neurofibromatose acústica bilateral (neurofibromatose tipo II), trombofilia do fator V de Leiden, síndrome de Bloch-Sulzberger (incontinência pigmentar), síndrome de Bloom, anemia sideroblástica ligada ao X, síndrome de Bonnevie-Ullrich (síndrome de Turner), doença de Bourneville (esclerose tuberosa), doença do príon, síndrome de Birt–Hogg–Dubé, doença dos ossos de vidro (osteogênese imperfeita), síndrome dos polegares e hálux alargados (síndrome de Rubinstein-Taybi), diabetes bronzeado/cirrose bronzeada (hemocromatose), atrofia muscular bulboespinhal (doença de Kennedy), síndrome de Burger-Grutz (deficiência da lipoproteína lipase), distúrbio granulomatoso crônico CGD, displasia campomélica, deficiência de biotinidase, cardiomiopatia (síndrome de Noonan), Cri du chat, CAVD (ausência congênita do vas deferens), síndrome cardiofacial de Cayler (CBAVD), CEP (porfiria eritropoiética congênita), fibrose cística, hipotireoidismo congênito, síndrome de condrodistrofia (acondroplasia), displasia otoespondilomegaepifísea, síndrome de Lesch-Nyhan, galactosemia, síndrome de Ehlers–Danlos, displasia tanatofórica, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Cockayne, (polipose adenomatosa familiar), porfiria eritropoiética congênita, doença cardíaca congênita, metemoglobinemia/metemoglobinemia congênita, acondroplasia, anemia

sideroblástica ligada ao X, doença do tecido conjuntivo, síndrome face-anomalia conotruncal, anemia de Cooley (beta-talassemia), doença de armazenamento de cobre (doença de Wilson), doença do transporte de cobre (doença de Menkes), coproporfiria hereditária, síndrome de Cowden, disartrose craniofacial (síndrome de Crouzon), doença de Creutzfeldt-Jakob (doença do príon), síndrome de Cockayne, síndrome de Cowden, síndrome de Curschmann-Batten-Steinert (distrofia miotônica), síndrome de Beare-Stevenson, cutis gyrata, hiperoxalúria primária, displasia espondiloepimetafísea (tipo Strudwick), distrofia muscular, tipo Duchenne e Becker (DBMD), síndrome de Usher, doenças degenerativas do nervo, incluindo síndrome de Grouchy e Dejerine-Sottas, deficiências de desenvolvimento, atrofia muscular espinhal distal tipo V, síndrome da insensibilidade ao androgênio, esclerose de corpos globoides difuso (doença de Krabbe), síndrome de Di George, deficiência do receptor de di-hidrotestosterona, síndrome da insensibilidade ao androgênio, síndrome de Down, nanismo, protoporfiria eritropoiética, deficiência da 5-aminolevulinato eritroide-específica, porfiria eritropoiética, protoporfiria eritropoiética, uroporfiria eritropoiética, ataxia de Friedreich, polisserosite familiar paroxística, porfiria cutânea tardia, neuropatia familiar sensível à pressão, hipertensão pulmonar primária (PPH), doença fibrocística do pâncreas, síndrome do X frágil, galactosemia, distúrbios cerebrais genéticos, hepatite de células gigantes (hemocromatose neonatal), síndrome de Gronblad-Strandberg (pseudoxantoma elástico), doença de Gunther (porfiria eritropoiética congênita), hemocromatose, síndrome de Hallgren, anemia falciforme, hemofilia, porfiria hepatoeritropoiética (HEP), doença de Hippel-Lindau (doença de von Hippel-Lindau), doença de Huntington, síndrome de progéria de Hutchinson-Gilford (progéria), hiperandrogenismo, hipocondroplasia, anemia hipocrômica, distúrbios do sistema imunológico, incluindo imunodeficiência grave combinada ligada

ao X, síndrome de Insley-Astley, síndrome de Kennedy, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Joubert, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Jackson-Weiss, doenças renais, incluindo hiperoxalúria, síndrome de Klinefelter, displasia de Kniest, demência lacunar, acondrogênese de Langer-Saldino, ataxia telangiectasia, síndrome de Lynch, deficiência de lisil-hidroxilase, doença de Machado-Joseph, distúrbios metabólicos, incluindo displasia de Kniest, síndrome de Marfan, distúrbios do movimento, síndrome de Mowat-Wilson, fibrose cística, síndrome de Muenke, neurofibromatose múltipla, síndrome de Nance-Insley, condrodisplasia de Nance-Sweeney, doença de Niemann–Pick, síndrome de Noack (síndrome de Pfeiffer), doença de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Peutz-Jeghers, doença renal policística, displasia fibrosa poliostótica (síndrome de McCune–Albright), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hemocromatose, síndrome de hiperuricemia primária (síndrome de Lesch-Nyhan), hipertensão pulmonar primária, demência degenerativa senil primária, doença do príon, progéria (síndrome de progéria de Hutchinson Gilford), coreia progressiva, crônica hereditária (Huntington) (doença de Huntington), atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, acidemia propiônica, protoporfiria, distrofia miotônica proximal, hipertensão arterial pulmonar, PXE (pseudoxantoma elástico), Rb (retinoblastoma), doença de Recklinghausen (neurofibromatose tipo I), polisserosite recorrente, distúrbios da retina, retinoblastoma, síndrome de Rett, RFALS tipo 3, síndrome de Ricker, síndrome de Riley-Day, síndrome de Roussy-Levy, acondroplasia grave com retardo do desenvolvimental e acantose nigricans (SADDAN), síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de sarcoma de mama, leucemia e glândula adrenal (SBLA), esclerose tuberosa (esclerose tuberosa), SDAT, SED congênita (displasia espondiloepifísea congênita), SED Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), SEDc (displasia

espondiloepifísea congênita) SEMD, tipo Strudwick (displasia espondiloepimetafísea, tipo Strudwick), síndrome de Shprintzen, distúrbios de pigmentação da pele, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, porfiria genética sul-africana (porfiria variegata), paralisia espástica hereditária ascendente de apresentação infantil, distúrbios da fala e de comunicação, esfingolipidose, doença de Tay-Sachs, ataxia espinocerebelar, síndrome de Stickler, acidente vascular cerebral, síndrome de insensibilidade ao androgênio, deficiência de tetrahidrobiopterina, beta-talassemia, doença da tireoide, neuropatia tomaculosa (neuropatia hereditária com risco de paralisia por pressão), síndrome de Treacher Collins, síndrome do Triplo X (síndrome do triplo X), trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do X, síndrome de VHL (doença de von Hippel-Lindau), comprometimento visual e cegueira (síndrome de Alström), doença de Vrolik, síndrome de Waardenburg, síndrome de Warburg Sjo Fledelius, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wolf–Hirschhorn, doença periódica de Wolff, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller e xeroderma pigmentoso.

29. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24-28, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um agente bioativo adicional.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizada** pelo fato de que o agente bioativo adicional é pelo menos um dentre um agente anticâncer, um agente anti-neurodegenerativo, um agente antimicrobiano, um agente antiviral, um agente anti-HIV, um agente antifúngico, ou uma combinação destes.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizada** pelo fato de que o referido agente anticâncer é selecionado do grupo consistindo em everolimo, 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, um inibidor de FLT-3, um inibidor de VEGFR, um inibidor de EGFR TK, um inibidor de aurora quinase, um modulador de PIK-1, um inibidor de Bcl-2, um inibidor de HDAC, um inibidor de c-MET, um inibidor de PARP, um inibidor de Cdk, um inibidor de EGFR TK, um inibidor de IGFR-TK, um anticorpo anti-HGF, inibidores da PI3 quinase, um inibidor de AKT, um inibidor de mTORC1/2, um inibidor de JAK/STAT, um inibidor de checkpoint-1 ou 2, um inibidor de quinase de adesão focal, um inibidor de Map quinase quinase (mek), um anticorpo VEGF trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecano, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitide, gimatecano, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS- 100380, sunitinib, 5-fluorouracila, vorinostat, etoposida, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutâmico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal dissódico hepta-hidratado, camptotecina, irinotecano marcado com PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrogênio, estrogênio conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258,); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinametil)-indolilj-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, sal acetato de [D- Ser(But) 6, Azgly 10](piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2 acetato $[C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4-(C_2H_4O_2)_X$, onde x = 1 a 2.4], 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, anticorpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoil analida, ácido hidroxâmico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginase, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine, adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfan, carboplatina, carmustina, clorambucila, cisplatina, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilstilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevac, gemcitabina, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalano, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatina, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, teniposida, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoina, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, fenilalanina mostarda, uracila mostarda, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinosídeo, 6-mecaptopurina, deoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecano, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, esqualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sem cremophor, docetaxel, epitilona B, BMS- 247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA- 923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619,

topotecano, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimo, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoietina, fator estimulador de colônia de granulócitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos, histrelina, interferon alfa-2a peguilado, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b peguilado, interferon alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginase, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxana, alemtuzumab, ácido all-transretinoico, cetoconazol, interleucina-2, megestrol, imunoglobulina, mostarda nitrogenada, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetano, androgênios, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsênico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina lipossomal, Edwina-asparaginase, estrôncio 89, casopitant, netupitant, antagonistas do receptor de NK-1, palonosetron, aprepitant, difenidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoietina, epoetina alfa, darbepoetina alfa e misturas destes.

32. Método para indução da degradação de uma proteína alvo em uma célula, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, à célula, em que o composto efetua a degradação da proteína alvo.

33. Composição **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2-20, para uso em um método para tratamento de câncer, com o referido método compreendendo a administração da composição a

um paciente em necessidade, em que a composição efetua o tratamento ou o alívio de pelo menos um sintoma do câncer no paciente.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizada** pelo fato de que o câncer é carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, e carcinomas de células renais, câncer da bexiga, intestino, mama, colo do útero, cólon, esôfago, cabeça, rim, fígado, pulmão, pescoço, ovário, pâncreas, próstata, e estômago; leucemias; linfomas benignos e malignos, particularmente linfoma de Burkitt e linfoma não-Hodgkin; melanomas benignos e malignos; doenças mieloproliferativas; mieloma múltiplo, sarcomas, incluindo sarcoma de Ewing, hemangiossarcoma, sarcoma de Kaposi, lipossarcoma, miossarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células da pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas, e Schwannomas; câncer de intestino, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de colo do útero, câncer uterino, câncer de pulmão, câncer ovariano, câncer testicular, câncer de tireoide, astrocitoma, câncer esofágico, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer hepático, câncer de cólon, melanoma; carcinossarcoma, doença de Hodgkin, tumor de Wilms ou teratocarcinomas, leucemia linfoblástica aguda de linhagem T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linhagem T (T-LL), linfoma de células T periféricas, leucemia de células T do adulto, ALL de pré-B, linfomas de pré-B, linfoma de grandes células B, linfoma de Burkitt, ALL de células B, ALL positiva para cromossomo Philadelphia e CML positiva para cromossomo Philadelphia.

FIG. 1A

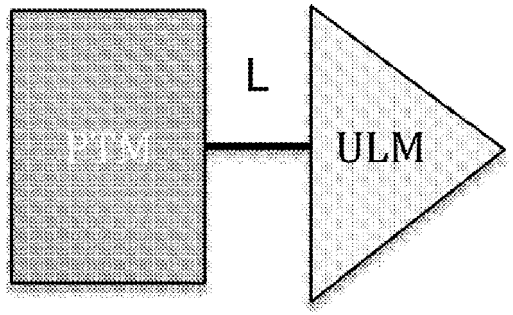
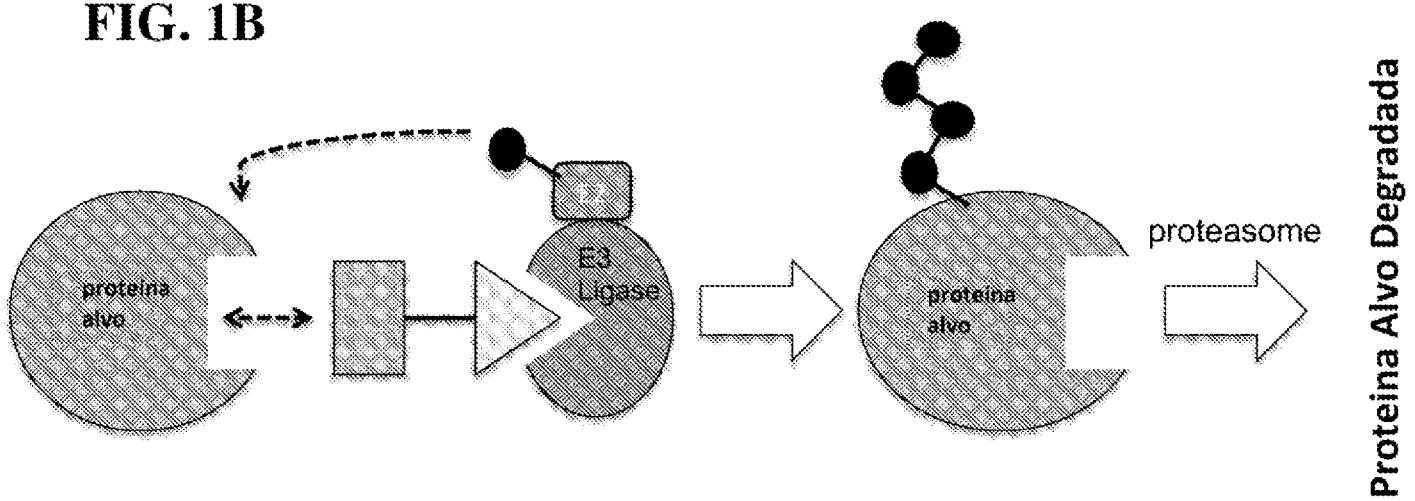

L
PTM
ULM

FIG. 1B


proteína alvo
E3 Ligase
proteína alvo
proteasome
Proteína Alvo Degradada

RESUMO

O relatório descritivo refere-se a compostos de ligação da ligase E3 de cereblon, incluindo compostos bifuncionais compreendendo os mesmos, que encontram utilidade como moduladores da ubiquitinação direcionada, especialmente inibidores de uma variedade de polipeptídeos e outras proteínas que são degradadas e/ou inibidas de outra forma por compostos bifuncionais de acordo com a presente divulgação. Em particular, o relatório descritivo fornece compostos que contêm, em uma extremidade, um ligante que se liga à ubiquitina ligase E3 de cereblon e, na outra extremidade, uma fração que se liga a uma proteína alvo, de modo que a proteína alvo seja colocada em proximidade à ubiquitina ligase para efetuar a degradação (e inibição) dessa proteína. Podem ser sintetizados compostos que apresentem uma ampla gama de atividades farmacológicas consistentes com a degradação/inibição dos polipeptídeos visados de praticamente qualquer tipo.