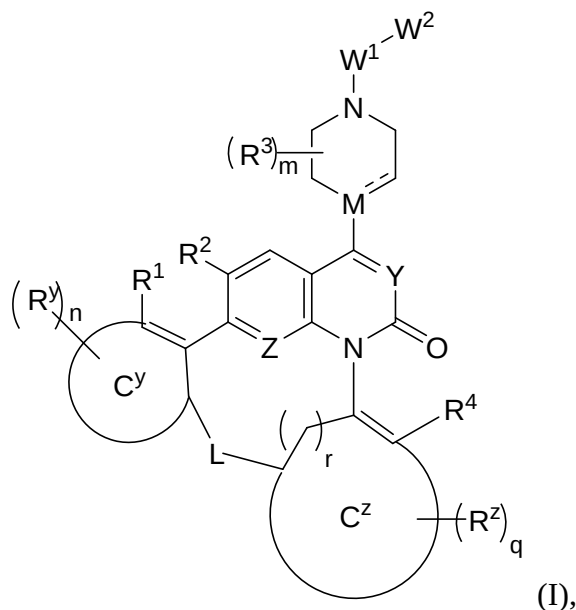


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 en donde:

Y es N o C(H);

Z es N o C(R⁵);

M es C o N;

la línea de puntos en el anillo ilustrado que contiene M indica un enlace doble opcional;

10 L es alquileo C1–C7 o heteroalquileo C1–C7,

en donde dicho alquileo o heteroalquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan, de modo independiente, de oxo, flúor, alquilo C1–C3, fluoroalquilo C1–C3, amino e hidroxí;

15 o, de modo alternativo, dos sustituciones geminales, vecinales u hominales de dicho alquileo o heteroalquileo pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo C^L, en donde dicho anillo C^L es cicloalquilo C3–C6, y en donde dicho anillo C^L no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 flúor;

R¹ es halo, H, alquilo C1–C4, fluoroalquilo C1–C4, o hidroxialquilo C1–C4;

20 R² es H, CH₃, o halo;

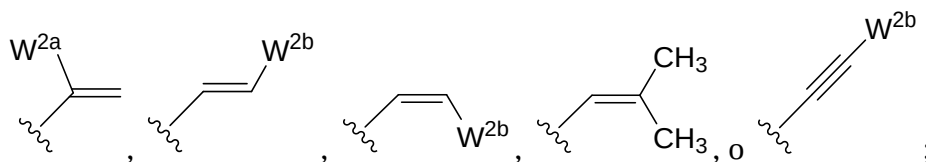
cada R³ es, de modo independiente:

- (a) alquilo C1–C4, cianoalquilo C1–C4, fluoroalquilo C1–C4, hidroxialquilo C1–C4, alquilfenilo C1–C4, oxo o carboxi;

- (b) o, alternatively, two substituents R^3 , together with the carbon atoms to which they are attached, can form a bicyclic or spirocyclic system of 3 to 6 members in which the illustrated ring contains M;

W^1 is $-C(O)-$ or $-S(O)_2-$;

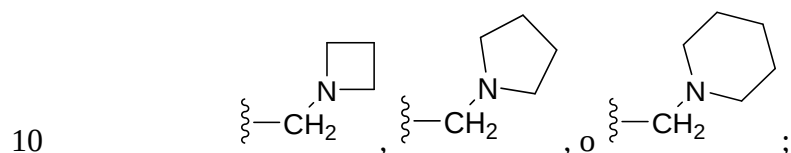
5 W^2 is a group of the formula:



en donde

W^{2a} is H, CH_3 , F, cyano, CH_2OH , CH_2CH_2OH , or CH_2Br ;

W^{2b} is CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2-NH -cyclopropyl,



R^4 is H, alkyl C1–C4 or cycloalkyl C3–C5;

R^5 is H or halo;

anillo Cy es:

- (a) fenilo,
- 15 (b) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o
- (c) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 cada R^Y es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C1–C3, fluoroalquilo C1–C3, alcoxi C1–C3, ciano, hidroxilo, o hidroxialquilo C1–C3;

anillo C^Z es:

- (a) fenilo o
- (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
- 25 cada R^Z es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C1–C3, fluoroalquilo C1–C3, alcoxi C1–C3, ciano, o hidroxialquilo C1–C3;

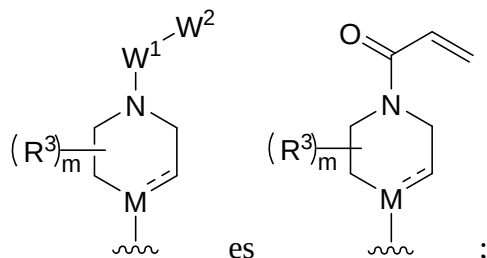
el subíndice m es 0, 1, 2 o 3;

el subíndice n es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice q es 0, 1, 2, 3 o 4; y

el subíndice r es 0 o 1;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en



5 donde el grupo es ;

cada R^3 es, de modo independiente:

(a) alquilo C1–C4, cianoalquilo C1–C4, fluoroalquilo C1–C4, hidroxialquilo C1–C4, alquil C1–C4–fenilo, oxo, o carboxi;

(b) o, de modo alternativo, dos sustituyentes R^3 , junto con los átomos de carbono a los
10 que están unidos, pueden formar un sistema biciclo o espirocíclico de 3 a 6
miembros con el anillo ilustrado que contiene M; y

cada R^Y es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C1–C3, fluoroalquilo C1–C3, alcoxi C1–
C3, ciano, hidroxilo, o hidroxialquilo C1–C3.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o su sal farmacéuticamente aceptable,
en donde L es un grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$, en donde:

X^1 y X^3 son, de modo independiente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, o $-\text{N}(\text{H})-$;

X^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, o $-\text{C}(\text{O})-$;

X^4 está ausente, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;
20

X^5 está ausente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

en donde:

25 cuando X^1 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{H})-$, entonces X^2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

cuando X^2 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{H})-$, entonces X^1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$ y X^5 , de estar
presente, es $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

cuando X^3 es $-O-$, $-S-$, o $-N(H)-$, entonces X^4 es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

cuando X^4 es $-O-$, $-S-$, o $-N(H)-$ entonces X^3 es $-CH_2-$ y X^5 , de estar presente, es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$; y

cuando X^5 es $-O-$, $-S-$, o $-N(H)-$, entonces X^2 y X^4 son ambos $-CH_2-$.

5

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$ es:

$-O-CH_2CH_2CH_2-O-$;

$-CH_2CH_2CH_2-O-$;

10 $-O-CH_2CH_2CH_2-$;

$-O-C(H)(CH_3)CH_2CH_2-$;

$-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

$-O-CH_2CF_2CH_2CH_2-$;

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-$;

15 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

$-CH_2CH_2CH_2-$;

$-CH_2CH_2C(H)(OH)CH_2-$;

$-CH_2C(H)(OH)CH_2CH_2-$;

$-O-CH_2CH_2-$;

20 $-CH_2CH_2-O-$;

$-O-CH_2CH_2-O-$;

$-O-CH_2C(H)(CH_3)-O-$;

$-O-C(H)(CH_3)CH_2-O-$;

$-O-CH_2CF_2CH_2-O-$;

25 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$;

$-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-$;

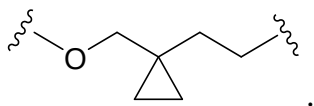
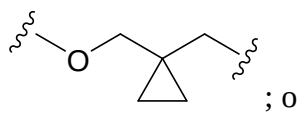
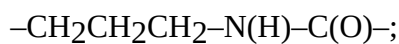
$-CH_2-O-CH_2CH_2-$;

$-CH_2CH_2-O-CH_2-$;

$-N(H)-CH_2CH_2CH_2-$;

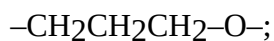
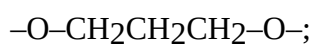
30 $-O-CH_2CH_2-O-CH_2-$;

$-C(O)-N(H)-CH_2CH_2CH_2-$;

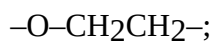
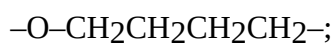


5

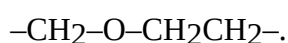
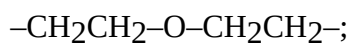
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^5-\text{X}^4-\text{X}^3-$ es:



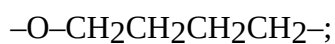
10



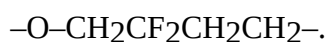
15



20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^5-\text{X}^4-\text{X}^3-$ es:



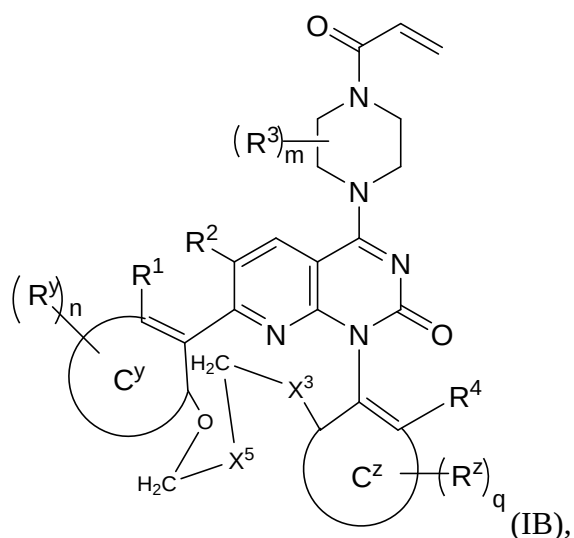
25



7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^1 es flúor.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 es flúor o cloro.
- 5 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–8 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^4 es H o isopropilo.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–9 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el subíndice m es 1 o 2 y R^3 es metilo o $-\text{CH}_2\text{CN}$.
- 10 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde M es N.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–11 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde CY es fenilo.
- 15 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–12 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde CZ es fenilo o piridina.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13 o su sal
- 20 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es N.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Z es N.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–15 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el subíndice r es 0.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de la fórmula (I) tiene la fórmula (IB)

30



en donde:

C^y es fenilo;

C^z es piridilo;

5 X³ es -CH₂- u -O-;

X⁵ está ausente, -CH₂-, -CF₂-, o -C(H)(F)-;

R¹ es flúor o cloro;

R² es flúor o cloro; y

R⁴ es alquilo C1-C4.

10

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- es:

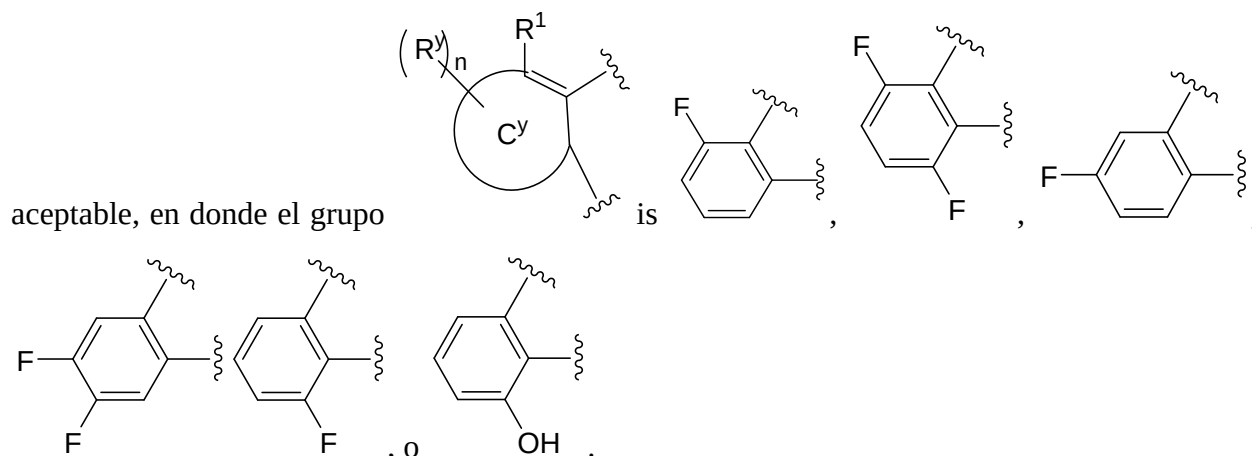
-O-CH₂CH₂CH₂-;

-O-CH₂CH₂CH₂CH₂-;

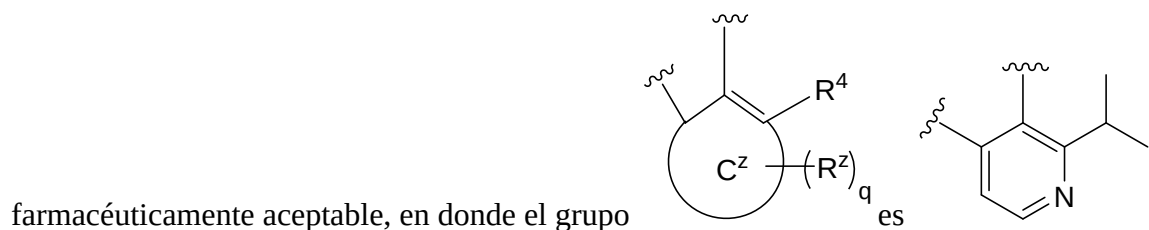
15 -O-CH₂CH₂-O-; o

-O-CH₂CF₂CH₂CH₂-.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 o su sal farmacéuticamente



5 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17–19 o su sal



21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
10 12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-
h][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclotridecin-4-ona;

21-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-
dihidro-4*H*,11*H*-1,19-(etandiiliden)dipirido[4,3-*b*:3',2'-*h*]pirimido[1,6-
d][1,10,4,6]dioxadiazaciclotridecin-4-ona;

15 22-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-
dihidro-4*H*,11*H*-1,20-
etenopirido[4',3':2,3]pirimido[1',6':4,5][1,4,6,10]oxatriazaciclotridecino[8,9,10-*hi*]indazol-4-
ona;

18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
20 10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-
h][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

20-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirazolo[5,1-*e*]pirido[4,3-*k*]pirimido[1,6-
a][1,3,6]triazaciclododecin-4-ona;

- 22-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona;
- 5 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;
- 10 19-Cloro-16-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenodibenzo[*b,h*]pirimido[6,1-*f*][1,5,7]oxadiazacicloudodecin-4-ona;
- 17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;
- 15 [(2*S*)-4-[17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2-il]-1-(prop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo;
- 17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;
- 20 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclotridecin-4-ona;
- 25 [(2*S*)-4-[17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-2-il]-1-(prop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;
- 30 19,22-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)-6,10-(meteno)pirimido[1,6-*k*][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona;

18,21-Difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
10,11,13,14-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-
c][9,2,4]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
5 10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-
4(13*H*)-ona;

18,21-Difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
10,11,12,13-tetrahidro-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-
4,14-diona;

10 17,20-Difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-
12,13-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][7,2,4]benzoxadiazaciclododecin-
4(11*H*)-ona;

(5a*S*_a,17a*R*_a)-20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-
difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
15 *g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

(5a*S*_a,17a*R*_a)-20-Cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-
14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-
(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

(5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-
20 tetrafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-
f]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

(5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-
pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-
f]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

25 (5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,15,18,21-
pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-
f]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

(5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,16,18,21-
pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-
30 *f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

(5a*S*_a,17a*R*_a)-20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17-
difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-
e]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)dipirimido[4,5-*f*:1',6'-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona;

21-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18-trifluoro-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona;

2'-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18',21'-difluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4'*H*,13'*H*-espiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin]-4'-ona;

2'-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15',18',21'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4'*H*,13'*H*-espiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin]-4'-ona;

2'-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17',18',21'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4'*H*,13'*H*-espiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin]-4'-ona;

20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona;

12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-2-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona;

12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(3*R*)-3-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona;

- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-22-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetraidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclodecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona;
- 5 9-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecino-4-ona;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-17-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecino-4-ona;
- 10 20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenodipirimido[4,5-*e*:1',6'-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 15 17-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,16,17,20-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 20 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 25 15,18,21-trifluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetraidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15,16,17,20-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;
- 30 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-12-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclodecino-4-ona;

20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,16-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

5 17-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15,16,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

10 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-4-(2-fluoroprop-2-enoil)-2-metilpiperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetraidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

15 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-16-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

6-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

20 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-24-metil-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetraidro-4*H*-1,20-eteno-6,10-(meteno)pirimido[1,6-*k*][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-10-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

25 2'-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16',17',20'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-4'*H*,10'*H*,12'*H*-espiro[ciclopropan-1,11'-[13]oxa[3,5,7,19]tetraaza[1,18]etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin]-4'-ona;

30 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7]benzodioxazaciclododecin-4-ona;

(11*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

5 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-16,19-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenopirido[4,3-*d*]pirimido[1,6-*f*][1,6,8]benzoxadiazacicloundecin-4-ona;

12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

10 2-[(2*S*)-2-etil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

15 2-[2-(difluorometil)-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[2-benzil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

20 17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[4-(prop-2-enil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[2,2-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

25 2-[(3*S*)-3-etil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[(1*S*,4*S*)-5-(prop-2-enil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il]-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

30 17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[5-(prop-2-enil)-2,5-diazabicciclo[2.2.2]octan-2-il]-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-2-[5-(prop-2-enoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il]-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona;

20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

6-ciclopropil-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzotriazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-14-hidroxi-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-14-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona;

22-fluoro-9-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-13-(propan-2-il)-18,19-dihidro-11*H*,17*H*-6,8-etenopirido[4',3':11,12]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclododecino[5,6,7-*hi*]indazol-11-ona;

17,20-difluoro-12-idroxi-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona;

17,20-difluoro-11-idroxi-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona;

19-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenopirido[4,3-*d*]pirimido[1,6-*f*][1,6,8]benzoxadiazacicloudodecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona;

2-[(2*R*,5*S*)-4-[20-cloro-14,17-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2-il]-2,5-dimetilpiperazine-1-carbonil}prop-2-enenitrilo;

2-[(2*S*,5*R*)-4-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-4-(but-2-inoil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metilprop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-4-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona;

2-[(2*S*,5*R*)-4-(etenosulfonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 23. Un método para inhibir la proteína G12C de KRAS que comprende poner en contacto la proteína G12C de KRAS con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para inhibir la actividad de la proteína G12C de KRAS.

15 24. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende, además, administrar un agente activo adicional al sujeto.

20

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, o el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, en terapia.

25 27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para tratar el cáncer.

30 28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, o el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el agente anticancerígeno adicional para tratar el cáncer.
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, o el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el agente anticancerígeno adicional, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
31. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, para tratar el cáncer.
32. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, o su sal farmacéuticamente aceptable, y el agente anticancerígeno adicional, para tratar el cáncer.